

Mammacarcinoom

Landelijke richtlijn, Versie: 2.0

Datum Goedkeuring: 13-02-2012

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: NABON

Inhoudsopgave

Algemeen	1
Screening	5
Screeningsmiddelen	5
Periodiek borstzelfonderzoek	5
Klinisch borstonderzoek	6
Screening met behulp van mammografie	8
Screening met behulp van echografie	10
Screening met behulp van MRI	11
Screening in het kader van het landelijk bevolkingsonderzoek	15
Verlagen van de screeningsleeftijd naar 40-50 jaar	16
Voorwaarden voor informatieoverdracht	17
Screening buiten het landelijk bevolkingsonderzoek	20
Risicofactoren	20
Indicatie voor spoed DNA-diagnostiek	23
Screening op ovariumcarcinoom	25
Verwijzingsadvies naar een klinisch genetisch spreekuur	26
Diagnostiek	30
Klinische aspecten	30
Verwijscriteria van huisarts naar de tweede lijn	30
Beeldvormende diagnostiek	32
Mammografie en echografie	32
Verslaglegging m.b.v. BI-RADS	34
Beeldvormende diagnostiek en punctie bij cysten	38
Beeldvormende diagnostiek en punctie bij fibroadenoom	39
Beeldvormende diagnostiek bij siliconenprothesen	41
Beeldvormende diagnostiek: MRI	43
Differentiatie tussen benigne en maligne afwijkingen	45
Preoperatieve stadiëring	47
MRI bij PA-bevestigd mammacarcinoom	47
Triage-test voor de SWK-procedure	52
FDG-PET-CT bij PA-bevestigd mammacarcinoom	53
Loc(oregion)ale behandeling	57
Behandeling van het ductaal carcinoma in situ (DCIS)	57
Preoperatieve diagnostiek van het DCIS	57
Behandeling van het DCIS	58
Primaire locoregionale behandeling van stadium I-II	61
Hypofractionering	68
Regionale behandeling	69
Schildwachtkliër-procedure	69
Micrometastasen of geïsoleerde tumorcellen	71
Radiotherapie oksel, periclaviculair, parasternaal	74
Primaire en secundaire mamma-reconstructie	76
Primaire of secundaire mamma-reconstructie?	76
Mamma-reconstructie en locoregionaal recidief	77
Wel of geen autologe reconstructie?	78
Mamma-reconstructie en radiotherapie	78
Oncoplastische mammasparende therapie	79
Tepelsparende mastectomie	79
Pathologie	81
Preoperatieve cytologische diagnostiek	81
Preoperatieve histologische diagnostiek	82
Beleid bij vrouwen bij wie een benigne afwijking is vastgesteld?	85
Bewerking en verslaglegging resectiepreparaat mamma en oksel	88
Bepalen van de pT en de tumorgraad	90
Snijrandonderzoek bij mammasparende therapie, indicaties voor aanvullend	91

Inhoudsopgave

Pathologie

Bepalingen van hormoonreceptoren en HER2.....	92
Stadiëring d.m.v. SWK-procedure en/of OKD.....	94
Minimale criteria voor de diagnose DCIS - dd. invasief carcinoom.....	95
Beoordeling na neoadjuvante chemo- of endocriene therapie.....	96

Risicoprofilering.....99

Prognostische factoren.....	99
Adjuvante systemische therapie.....	100
Genexpressie profielen.....	101
Prognostische waarde.....	101
Predictieve waarde.....	102

Adjuvante systemische therapie.....104

Chemotherapie.....	108
Anthracycline-bevattende chemotherapie.....	108
Taxaan-bevattende chemotherapie.....	111
Chemotherapie in combinatie met trastuzumab.....	112
Toxiciteit.....	114
Hormonale therapie.....	116
Uitschakeling van de ovariële functie.....	116
Tamoxifen.....	117
Aromataseremmers.....	118
Volgorde therapie.....	121
Adjuvante therapie met bisfosfonaten.....	122

Neoadjuvante systemische therapie.....124

Diagnostiek.....	125
Neoadjuvante systemische therapie.....	126
Chemotherapie.....	127
Neoadjuvante hormonale therapie.....	128
Neoadjuvante trastuzumab.....	129
Lokale behandeling.....	130
Chirurgie.....	130
Radiotherapie van de mamma of thoraxwand.....	132

Locoregionaal recidief mammacarcinoom.....136

Diagnostiek.....	137
Behandeling.....	137
Lokale behandeling van het lokaal recidief na mastectomie.....	138
Lokale behandeling van het lokaal recidief na MST.....	138
Lokale behandeling van regionale recidieven.....	139
Systemische behandeling locoregionaal recidief.....	139

Gemetastaseerd mammacarcinoom.....142

Diagnostiek.....	142
Systemische therapie.....	144
Hormonale therapie.....	144
Chemotherapie.....	146
Doelgerichte Therapie.....	148
Bisfosfonaten.....	150
Behandeling bij comorbiditeit.....	151
Het hereditair mammacarcinoom.....	152
Palliatieve chirurgie en radiotherapie.....	152
Behandeling van specifieke problemen.....	154

Mammacarcinoom bij de man.....156

Diagnostiek.....	156
Primaire behandeling.....	156

Inhoudsopgave

Mammacarcinoom bij de man	
<u>Gemetastaseerd mammacarcinoom</u>	157
Zwangerschap en fertiliteit	159
<u>Zwangerschap geassocieerd mammacarcinoom</u>	159
Diagnostiek.....	159
Behandeling.....	161
<u>Zwangerschap en borstvoeding na mammacarcinoom</u>	166
<u>Fertiliteit na behandeling van het mammacarcinoom</u>	168
<u>Oorzaken onvruchtbaarheid na mammacarcinoom</u>	168
Nazorg en nacontrole	170
<u>Detectie nieuwe carcinoommanifestaties</u>	170
Locoregionaal recidief.....	171
Detectie van een 2e primaire tumor.....	172
Metastasen op afstand.....	174
<u>Signalering en behandeling van gevolgen mammacarcinoom</u>	174
Signalering.....	174
Locoregionale gevolgen.....	175
Gevolgen vervroegde menopauze, (neo)adjuvante hormonale therapie.....	177
Psychosociale klachten en vermoeidheid.....	181
Zorg voor de patiënt met gemetastaseerde ziekte.....	185
Aanbevelingen nacontrole.....	185
<u>Evaluatie van medisch handelen</u>	186
Organisatie van zorg	187
De diagnostische fase.....	187
De behandelfase.....	189
De nazorgfase.....	190
TNM	193
Referenties	278
Bijlagen	280
Notities	292
Disclaimer	293

Algemeen

Aanbevelingen:

In Nederland wordt jaarlijks bij ca. 14.000 vrouwen (en 100 mannen) de diagnose invasief mammacarcinoom gesteld en bij ongeveer 1.900 een in situ carcinoom. De kans op het krijgen van een mammacarcinoom is gedurende het leven van een vrouw 12-13%. 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. In 2008 zijn de gereviseerde richtlijnen *screening en diagnostiek van het mammacarcinoom* en *behandeling van het mammacarcinoom* samengevoegd tot de *landelijke richtlijn mammacarcinoom 2008*.

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 vrouw met (verdenking op) een mammacarcinoom of voor hen die voor screening in aanmerking komen. De richtlijn beoogt een leidraad te geven voor de dagelijkse praktijk van de screening, diagnostiek, behandeling en nazorg van het mammacarcinoom. Tevens wordt deze richtlijn gebruikt voor het maken van informatiemateriaal voor patiënten, in samenwerking met het KWF.

Gebruikers richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die aan de ontwikkeling van deze richtlijn hebben bijgedragen. Deze staan vermeld in de colofon ([bijlage 1](#)).

Samenstelling werkgroep

Voor de revisie van de richtlijn mammacarcinoom is in 2009 een kerngroep bestaande uit een radioloog, chirurg, patholoog, medisch-oncoloog en radiotherapeut gestart met de voorbereidingen op de revisie. Voor de uitvoering van de revisie is begin 2010 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit gemandateerde vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die met het mammacarcinoom te maken hebben, samen met twee afgevaardigden van de BorstkankerVereniging Nederland (BVN) (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep (zie [bijlage 3](#), [bijlage 6](#), [bijlage 7](#)). 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. 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, evenals een spreiding in academische achtergrond.

De werkgroep werd procedureel en secretarieel ondersteund door het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) en methodologisch door bureau ME-TA. Financiering is (deels) verkregen van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten ([SKMS](#)). Deze subsidie had niet tot stand kunnen komen zonder de uitgebreide hulp van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie ([NVvR](#)).

Werkwijze werkgroep

Bij de ontwikkeling van de richtlijn zijn vier uitgangsvragen geformuleerd. Deze vragen volgen uit een knelpuntinventarisatie gehouden in het veld bij professionals en patiënten(vertegenwoordigers).

1. Wat is de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde en haalbaarheid van MRI naast mammografie in plaats van alleen mammografie bij vrouwen met een verhoogd risico op mammacarcinoom op grond van familiale belasting?
2. Wat zijn de verschillen in locale controle, cosmetiek en overleving tussen hypofractionering bestralingsschema's en de huidige (langdurige) bestralingsschema's bij patiënten die MST hebben ondergaan?
3. Wat zijn de verschillen in locoregionale controle en overleving bij het al dan niet toepassen van adjuvante systemische therapie of regionale behandeling van de oksel bij patiënten met (sub) micrometastasen in de oksel SWK?

4. Welke nieuwe vormen van risicoprofilering zijn - in tegenstelling tot de traditionele prognostische factoren als tumorgrootte, lymfklierstatus en tumorgradering - van invloed op de keuze om al dan niet te starten met adjuvante behandeling bij patiënten met een invasief mammacarcinoom (5-30 mm) en maximaal 3 lymfkliermetastasen, en verschilt dit bij patiënten < 50 jaar, tussen 50 en 70 jaar en ouder dan 70 jaar?

De werkgroep heeft, met hulp van de informatiespecialist van ME-TA, op basis van vastgestelde selectiecriteria literatuur gezocht bij de uitgangsvragen. Een omschrijving van de literatuursearches is opgenomen in [bijlage 5](#). De leden van de werkgroep hebben de gevonden literatuur op basis van relevantie geselecteerd en beoordeeld op kwaliteit en inhoud. De resultaten van de individuele onderzoeken zijn samengevat in evidence tabellen.

Buiten de beantwoording van de uitgangsvragen hebben subgroepen de richtlijn - op grond van actuele evidence - per onderwerp aangepast. Hierbij is de achterban regelmatig geraadpleegd.

Met meenemen van de resultaten van de discussie en de binnengekomen commentaren van de breed uitgezette, landelijke, schriftelijke commentaaronde op de conceptrichtlijn heeft de werkgroep de definitieve richtlijn opgesteld.

Opbouw van de richtlijn

Een revisie van een bestaande richtlijn bestaat uit gereviseerde en geactualiseerde tekst. Gereviseerde tekst is nieuwe tekst op basis van Evidence Based literatuuronderzoek; geactualiseerde tekst is de oude richtlijntekst die door de experts is herzien zonder dat er literatuuronderzoek is gedaan. In elk onderdeel van de richtlijn is aangegeven wat voor soort revisie heeft plaatsgevonden. Elk hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd, dat onderstaand is weergegeven. Het doel hiervan is om de richtlijn transparant te laten zijn, zodat elke gebruiker kan zien op welke literatuur en overwegingen de aanbevelingen zijn gebaseerd.

Beschrijving van de literatuur

De antwoorden op de uitgangsvragen (daardoor de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De geselecteerde artikelen zijn door de methodoloog beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gecodeerd naar mate van bewijs, waarbij onderstaande indeling is gebruikt.

*Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht **bij diagnostische tests***

A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische testen.
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik gemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test, en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische testen een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie.
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en van de onderzochte populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd.
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld werkgroepleden).

*Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht **bij interventiestudies***

A1	Systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en met voldoende omvang en consistentie.
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek).
C	Niet-vergelijkend onderzoek.

D	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden).
---	--

Op basis van de literatuur worden per paragraaf één of meerdere relevante conclusies beschreven. De belangrijkste literatuur wordt naar mate van bewijs weergegeven, waardoor conclusies op basis van level of evidence geformuleerd kunnen worden. Alle literatuur die in de conclusie is opgenomen is beschreven in de literatuuromschrijving.

Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het ten grondslag liggend bewijs

Niveau van bewijs	Conclusie gebaseerd op	Formulering
1	1 systematische review (A1) of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2.	Het is aangetoond dat...; men dient...
2	Ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B.	Het is aannemelijk dat...; men zou...moeten...
3	1 onderzoek van niveau A2 of B, of ten minste 1 onderzoek van niveau C.	Er zijn aanwijzingen dat...; men kan...
4	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden).	De werkgroep is van mening dat...

Op basis van de conclusie(s) worden aanbevelingen geformuleerd. Echter, naast de evidence uit de literatuur zijn er andere overwegingen die meespelen bij het formuleren van de aanbeveling, zoals veiligheid, patiëntperspectief, professioneel perspectief, kosteneffectiviteit, organisatie en maatschappij. De overige overwegingen worden telkens apart vermeld. Op deze manier wordt duidelijk hoe de werkgroep tot een bepaalde aanbeveling is gekomen. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de wetenschappelijke conclusie, waarbij de overige overwegingen in acht worden genomen. Door het richtlijnontwikkelproces op deze manier vorm te geven wordt de transparantie van de richtlijn verhoogd.

Literatuur

De richtlijn wordt afgesloten met een alfabetische literatuurlijst. Alle conceptteksten zijn bediscussieerd door de werkgroep.

Implementatie

Bij het ontwikkelen van de richtlijnen wordt rekening gehouden met de uitvoerbaarheid van de richtlijn. Daarbij wordt gelet op bevorderende of belemmerende factoren die in de praktijk kunnen spelen. Hierbij valt bijvoorbeeld alleen al te denken aan het uitvoeren van een knelpuntenanalyse, de multidisciplinaire samenstelling van de werkgroep en door actief gebruik te maken van de achterban van de werkgroepleden. Ook het voorleggen van de conceptrichtlijn aan het veld en communiceren wat - al dan niet - met reacties gedaan wordt heeft een implementatiebevorderende werking. Op deze manier is een richtlijn ontwikkeld die antwoord geeft op vragen die in het veld leven.

De richtlijn wordt breed verspreid en is elektronisch beschikbaar op Oncoline (www.oncoline.nl/mammacarcinoom). Een samenvatting van de richtlijn wordt ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. Ook in andere tijdschriften of bij bijvoorbeeld nascholingsbijeenkomsten kan de richtlijn onder de aandacht worden gebracht. Ter bevordering van het gebruik van de richtlijn beveelt de werkgroep zowel de regionale tumorwerkgroepen en samenwerkingsverbanden als de wetenschappelijke en beroepsverenigingen aan de richtlijn bij herhaling onder de aandacht te brengen van de leden. Eventuele knelpunten bij het gebruik van de richtlijnen kunnen dan besproken worden en, waar opportuun, teruggekoppeld worden aan de landelijke richtlijnwerkgroep in het kader van de levende richtlijn. Desgewenst kunnen delen van de richtlijn nader geëxpliciteerd worden door regionale toevoegingen op te stellen of lokale vertaalslagen te maken in afdelings- en/of ziekenhuisprotocollen.

In principe worden tijdens het ontwikkelen van de richtlijn indicatoren voor de evaluatie van de aanbevelingen in de richtlijn opgesteld. Middels een documentatieproject kan met behulp van deze indicatoren worden vastgesteld in hoeverre de richtlijn wordt nageleefd. De informatie uit het documentatieproject vormt input bij de revisie van de richtlijn.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op evidence gebaseerde inzichten en aanbevelingen van algemene aard waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Na

autorisatie van de richtlijn door een beroepsvereniging, wordt de richtlijn gezien als deel van de professionele standaard.

Aangezien de aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de gemiddelde patiënt, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zonedig 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. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Belangenverstrengeling

Voor de revisie van de richtlijn is ten dele financiering verkregen van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). Een deel van de kosten zijn gedragen door het Integraal Kankercentrum Nederland. Aan alle werkgroepleden is gevraagd tweemaal een belangenverklaring in te vullen, waarin ze hun banden met de farmaceutische industrie aangeven, zowel aan de start als aan het einde van het traject. Een overzicht van deze belangenverklaringen is opgenomen in [bijlage 4](#).

Actualisering/levende richtlijn

De landelijke richtlijn mammacarcinoom is een levende richtlijn, wat wil zeggen dat er geen standaard termijn van revisie aangehouden wordt. Er wordt door het NABON continu gekeken naar welke knelpunten er op het gebied van screening, diagnostiek, behandeling en nazorg er in het veld leven en of de richtlijn daardoor op één of meerdere punten aangepast dient te worden. Zo is de in 2000 uitgebrachte richtlijn Screening en diagnostiek van het mammacarcinoom in 2007 gereviseerd. In 2002 is de eerste multidisciplinaire richtlijn voor de behandeling van het mammacarcinoom verschenen. De behandelrichtlijn is in 2004, 2005, 2006 en 2008 herzien.

Meer informatie over:

- Colofon (zie [bijlage 1](#))
- TNM classificatie (zie [bijlage 2](#))
- Werkgroepleden en taakverdeling (zie [bijlage 3](#))
- Belangenverklaringen (zie [bijlage 4](#))
- Literatuursearches en evidencetabellen (zie [bijlage 5](#))
- Poliklinieken erfelijke tumoren en klinisch genetische centra (zie [bijlage 6](#))
- Adressen patientenorganisaties (zie [bijlage 7](#))

Screening

Literatuurbespreking:

Screening kan worden uitgevoerd met borstzelfonderzoek, klinisch borstonderzoek, mammografie, echografie of MRI. Wil screening doelmatig zijn, dan moet ten minste aan de volgende voorwaarden zijn voldaan:

- De tumor moet voldoende vaak voorkomen in de te onderzoeken populatie.
- De kans dat met de screeningsmethode een carcinoom wordt gevonden moet voldoende groot zijn (voldoende hoge prevalentie). Het aantal foutpositieve en foutnegatieve resultaten moet zoveel mogelijk beperkt worden (hoge sensitiviteit en specificiteit).
- De kans dat vroege behandeling van een met screening gevonden tumor de prognose verbetert, moet voldoende groot zijn.

Screeningsmiddelen

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- Periodiek borstzelfonderzoek
- Klinisch borstonderzoek
- Screening met behulp van mammografie
- Screening met behulp van echografie
- Screening met behulp van MRI

Periodiek borstzelfonderzoek

Aanbevelingen:

Periodiek borstzelfonderzoek wordt niet aanbevolen als methode om sterfte aan mammacarcinoom te verminderen.

Verzoeken om voorlichting en uitleg met betrekking tot borstzelfonderzoek en met betrekking tot zelf gevoelde knobbels dienen steeds te worden gehonoreerd. Bij jonge vrouwen is het wegnemen van ongerustheid van groot belang.

Steeds moet worden overwogen of een door de vrouw zelf gevoelde palpabele afwijking in aanmerking komt voor beeldvorming of verwijzing naar een mammapoli.

Literatuurbespreking:

In 4 systematische reviews wordt screening met behulp van periodiek borstzelfonderzoek beoordeeld [Kösters, 2003; Weiss, 2003; Elmore, 2005; Nelson, 2009]. Daarnaast zijn er zowel prospectieve als retrospectieve cohortonderzoeken waarin vergeleken wordt tussen het wel/niet verrichten van periodiek borstzelfonderzoek als screeningsmiddel en waarin vergeleken wordt tussen carcinomen die wel/niet door de vrouw zelf gevonden waren.

Met periodiek borstzelfonderzoek kan de vrouw presymptomatische mammacarcinoom op het spoor komen. Echter, het leidt niet tot mortaliteitsreductie. Uit de Cochrane review van Kösters (2003) na analyse van de resultaten van 2 grote RCT's uit St. Petersburg, Rusland en Shanghai, waarin groepen vrouwen zijn vergeleken die intensief waren geïnstrueerd periodiek borstzelfonderzoek te doen in vergelijking met een groep vrouwen die dat niet werd geadviseerd komt naar voren, dat de gemiddelde tumorgrootte gelijk is, evenals de sterfte aan mammacarcinoom. De vrouwen die aan periodiek borstzelfonderzoek doen hebben een grotere kans om een onnodige borstoperatie te ondergaan voor een goedaardige aandoening. Dit

wordt bevestigd door andere vergelijkende onderzoeken. [Elmore, 2005; Weiss, 2003; Humphrey, 2002; Nelson, 2009]. Dit is een reden voor de US Preventive Services Task Force om instructies met betrekking tot periodiek borstzelfonderzoek niet langer aan te bevelen [USPSTF, 2009].

Anderzijds is het percentage carcinomen dat gedetecteerd wordt omdat ze palpabel zijn, nog steeds aanzienlijk. Barlow (2002) stelt vast in een retrospectieve studie van 41.427 diagnostische mammografieën, dat bij een door de vrouw gevoelde knobbel de sensitiviteit van het mammogram toeneemt. Het percentage carcinomen was in deze groep groter dan wanneer er geen zelf gevoelde knobbel was: 72,2% tegen 48,4%. Met andere woorden: een door de vrouw zelf gevoelde afwijking is positief gerelateerd aan een daadwerkelijk aanwezige massa. Dit wordt in meerdere studies bevestigd en geldt met name voor de palpabele afwijking, niet voor de overige symptomen, zoals tepeluitvloed, lokale pijn etc. [Kavanagh, 2000; Lumachi, 2002; Aiello, 2004]. Echter de specificiteit wordt nadelig beïnvloed, vooral in de jonge leeftijdsgroepen, vanwege een relatief kleine kans op mammacarcinoom in vergelijking met een veel grotere kans op benigne afwijkingen [Thomas, 2002].

De testresultaten van Barlow (2002) zijn overigens niet uitsluitend terug te voeren op de mammografie, omdat er op indicatie aanvullend echografie werd verricht, wat ook in Nederland dagelijkse praktijk is. Een aparte groep vormen de vrouwen die een mammasparende therapie (MST) hebben ondergaan in verband met mammacarcinoom. De optredende locoregionale recidieven worden even vaak gevonden door de vrouw zelf, als door klinisch borstonderzoek en het mammogram [Orel, 1992; Elkhuisen, 1998].

Conclusies:

<u>Niveau 1</u>	Mammacarcinomen, die door periodiek borstzelfonderzoek zijn ontdekt, hebben geen betere prognose dan op andere wijze ontdekte mammacarcinomen. A1 Kösters 2003, Elmore 2005, Weiss 2003, Nelson 2009
<u>Niveau 1</u>	Een door de vrouw zelf gevoelde knobbel is positief gerelateerd aan een daadwerkelijk aanwezige massa. A2 Barlow 2002, Lumachi 2002, Aiello 2004
<u>Niveau 1</u>	Bij een door de vrouw zelf gevoelde knobbel neemt de sensitiviteit van het mammogram toe, maar de specificiteit neemt af, vooral bij de zeer jonge vrouwen. A2 Barlow 2002, Kavanagh 2000, Thomas 2002

Overwegingen:

De vaststelling, dat periodiek borstzelfonderzoek geen waarde heeft als screeningsmiddel heeft verwarring gezaaid. In het algemeen wordt kennis van het eigen lichaam gepropageerd en als positief beoordeeld (breast awareness). In het verlengde hiervan liggen de vragen van de vrouw over het hoe en waarom van borstzelfonderzoek, gesteld aan de huisarts, de leden van het mammateam, de patiëntenorganisaties, etc. Periodiek borstzelfonderzoek wordt niet aanbevolen, maar dat wil niet zeggen, dat door de vrouw op enig moment zelf gevoelde palpabele afwijkingen en andere klachten niet serieus genomen moeten worden. De mogelijke aanwezigheid van een palpabele afwijking veroorzaakt ongerustheid, waarbij grondig onderzoek dient te worden uitgevoerd, ongeacht de leeftijd of het risicoprofiel van de vrouw. Als de bevinding niet eenduidig benigne is, dient aanvullend beeldvormend onderzoek te worden verricht en laagdrempelige verwijzing naar een mammapoli.

Bij vrouwen in de screeningsleeftijd moet worden uitgelegd dat een knobbel een reden is voor verder onderzoek en dat screening hier niet geschikt voor is. Hier moet voorkomen worden dat de symptomatische vrouw zich ten onrechte door de screening voelt gerustgesteld.

Klinisch borstonderzoek

Aanbevelingen:

Klinisch borstonderzoek is onderdeel van het consult.

Klinisch borstonderzoek is geïndiceerd bij klachten en zelf gevoelde palpabele afwijkingen.

Klinisch borstonderzoek als screeningsmethode naast beeldvormende techniek heeft in de algemene populatie bij vrouwen zonder mammacarcinoom in de voorgeschiedenis een zeer beperkte meerwaarde ten aanzien van het vinden van een primair mammacarcinoom en wordt daarom niet aanbevolen.

Klinisch borstonderzoek bij vrouwen die gescreend worden buiten het BOB heeft een beperkte meerwaarde.

Literatuurbespreking:

In dezelfde 4 systematische reviews waarin periodiek borstzelfonderzoek wordt beoordeeld, wordt ook screening met behulp van klinisch borstonderzoek beoordeeld [Kösters, 2003; Weiss, 2003; Elmore, 2005; Nelson, 2009]. Barton verrichtte een meta-analyse over het klinisch borstonderzoek in 1999. Daarnaast zijn er cohortonderzoeken waarin vergeleken wordt tussen klinisch borstonderzoek als screeningsmiddel en beeldvormende technieken, met name mammografie. De CNBSS-2 studie [Miller, 2000] is een RCT met klinisch borstonderzoek in één van de studiearmen. Vooral in de grote studies wordt het klinisch borstonderzoek uitgevoerd door getrainde gezondheidswerkers. Het verschil tussen borstzelfonderzoek en klinisch borstonderzoek betreft andere de kwaliteitseisen die aan het klinisch borstonderzoek kunnen worden gesteld. Studies hierover geven aan, dat een goed klinisch borstonderzoek aangeleerd moet worden en tijd vergt, ten minste enkele minuten. Als aan deze voorwaarden is voldaan, wordt er geen kwaliteitsverschil gemeld tussen het resultaat van artsen en andere gezondheidswerkers [Coleman, 2001]. Kösters (2003) is ten aanzien van het klinisch borstonderzoek minder duidelijk dan bij het borstzelfonderzoek.

In de studies zijn de sensitiviteit en de positief voorspellende waarde gering. Feigin (2006) beschrijft een retrospectieve studie naar de bijdrage en de kosten van klinisch borstonderzoek naast mammografie bij 60.027 asymptomatische vrouwen door nurse practitioners. Zonder het uitvoeren van klinisch borstonderzoek zou 3% van de carcinomen gemist zijn. De kosten bedroegen ruim \$122.000 per gevonden carcinoom.

De resultaten zijn sterk afhankelijk van de samenstelling van de populatie. In de prospectieve studie van Oestreicher (2005) bij 61.688 asymptomatische vrouwen van 40 jaar en ouder was de gemiddelde sensitiviteit 4%, deze was het hoogst bij vrouwen met dense mammae tussen 50-59 jaar (6,8%) en het laagste bij vrouwen met adipeuze mammae tussen 50 en 59 jaar (1,8%).

Chiarelli (2009) vergeleek in een observationele studie screeningsunits waar uitsluitend mammografie werd verricht met screeningsunits waar mammografie en klinisch borstonderzoek werd verricht. Op 10.000 vrouwen werden in deze laatste groep 4 extra carcinomen gevonden tegen 219 foutpositieve bevindingen. Als gescreend wordt bij vrouwen met een hoog- en zeer hoogrisico met klinisch borstonderzoek in combinatie met mammografie en MRI, worden eveneens maar zeer weinig extra carcinomen gevonden [Warner, 2004]. Deze studies bevatten relatief kleine populaties. In de MRISC screening studie [Rijnsburger, 2010] is de sensitiviteit 20,6%. Van 98 mammacarcinomen werden er 3 uitsluitend door middel van klinisch borstonderzoek gedetecteerd. De positief voorspellende waarde is met 10,3% iets gunstiger dan die van de mammografie (8,5%) en MRI (7,7%).

Conclusies:

Niveau 1	Klinisch borstonderzoek naast mammografie bij screening op mammacarcinoom heeft een lage sensitiviteit en een hoog percentage foutpositieve bevindingen en is daardoor niet kosteneffectief. A1 Nelson 2009 A2 Oestreicher 2005, Chiarelli 2009 B Feigin 2006, Elmore 1998, Bobo 2000, Elmore 2005, Pisani 2006
Niveau 3	Bij vrouwen met verhoogd risico op mammacarcinoom is het aantal foutpositieve palpatiebevindingen iets gunstiger dan die van mammografie en MRI.

Overwegingen:

Klinisch borstonderzoek is een vast onderdeel van elk consult van een vrouw met mammapathologie, waarbij presymptomatische carcinomen kunnen worden gedetecteerd. In delen van de wereld, waar screeningsmammografie niet beschikbaar is, kan deze methode als screeningsmiddel worden ingezet. Dit neemt niet weg, dat het periodiek klinisch borstonderzoek naast beeldvorming in de algemene populatie als geselecteerde screeningsmethode in het kader van onze gezondheidszorg niet kosteneffectief is.

Screening met behulp van mammografie**Aanbevelingen:**

Screening met mammografie is geïndiceerd bij vrouwen uit de algemene populatie tussen 50 en 75 jaar, met een screeningsinterval van 2 jaar.

In verband met verhoogde kans op intervalcarcinoom bij vrouwen tussen 30 en 50 jaar wordt hierbij een screeningsinterval van 1 jaar geadviseerd.

In verband met verhoogde kans op tumorinductie bij jonge vrouwen, m.n. genmutatiedraagsters, wordt hierbij een startleeftijd van 30 jaar geadviseerd.

Screening op mammacarcinoom bij vrouwen boven de 75 jaar wordt niet geadviseerd.

Literatuurbespreking:

Screening met behulp van mammografie is de enige screeningsmethode waarbij een reductie van de mortaliteit is vastgesteld bij voldoende kosteneffectiviteit, met name bij vrouwen van 50-75 jaar [de Koning 2003, Otto 2003, Groenewoud 2007].

In een review, waarin de resultaten van langlopende screeningsprogramma's in 10 landen worden geëvalueerd wordt een mortaliteitsreductie gevonden van 16-36% bij vrouwen die uitgenodigd zijn en een mortaliteitsreductie van 24-48% bij vrouwen, die ten minste éénmaal aan de screening hebben deelgenomen. Er is gecorrigeerd voor selectiebias en de trend in mortaliteitsreductie is consistent. Er zijn nog geen screeningsprogramma's met een follow-up duur van 25 jaar of meer, pas dan kan over de impact van screening een definitieve uitspraak worden gedaan.

Niet alle mortaliteitsreductie is toe te schrijven aan de screening, een derde deel van de reductie zou kunnen worden toegeschreven aan adjuvante systemische [Schopper, 2009]. Ook uit een evaluatie van case-control studies blijkt een consistente mortaliteitsdaling als gevolg van deelname aan screening met mammografie, het verschil tussen gescreende en niet-gescreende vrouwen varieerde tussen 38 – 70%. De grote variatie lijkt te worden veroorzaakt door verschillen in de organisatiestructuur en in de participatiegraad [Paap, 2010].

Zowel de US Preventive Task Force als het Nederlandse bevolkingsonderzoek op Borstkanker (BOB) adviseren een keer per 2 jaar screeningsmammografie bij vrouwen tussen 50 en 74 jaar [USPST, 2009] ofwel bij vrouwen tussen 50 en 75 jaar [RIVM, 2008]. Screening bij vrouwen die jonger zijn dan 50 jaar wordt alleen geadviseerd op basis van individueel verhoogd risico en dient jaarlijks plaats te vinden. Door hogere groeisnelheid van een deel van de carcinomen in deze groep zal anders het aantal intervalcarcinomen onevenredig hoog zijn [Tabar, 1995]. Met toenemen van de leeftijd nemen de nadelen van de screening weer toe, door verschillende factoren. Er zijn aanwijzingen, dat de sojourn time (de tijd dat de tumor asymptomatisch is, maar wel met een test detecteerbaar) toeneemt met de jaren [Fracheboud, 2006], daarnaast speelt bijkomende co-morbiditeit een rol. Hierdoor gaan de negatieve effecten van de screening bij oudere vrouwen steeds zwaarder wegen [Mandelblatt 2009]. Ook het aantal gewonnen levensjaren neemt relatief af [Kerlikowske, 1999]. Dit wordt gezien als ondersteuning van het besluit binnen het kader van het BOB om de screening te beëindigen na het 75e levensjaar.

Dosimetrie

In de Nederlandse screeningspraktijk wordt gebruik gemaakt van digitale mammografie. De gemiddelde

weefseldosis per mammografie is sterk afhankelijk van de dikte van de borst en bedraagt ongeveer 1,66 mGy bij een standaardopname van 6 cm (mGy = **milliGray** = gangbare maat voor stralingsdosis). De dosis per onderzoek is gemiddeld ongeveer 3 maal 1,66 mGy. Dit getal kent per individu een grote spreiding, de dosis kan oplopen tot 2,12 mGy per onderzoek bij vrouwen die een grote borstdikte én veel klierweefsel hebben. De glandulaire doses worden continue gecontroleerd door het LRCB [LRCB, 2008]. Ze liggen onder de door de EUREF (2006) vastgestelde acceptabele dosislimieten.

Ter vergelijking: per jaar absorbeert iedere inwoner van Nederland ongeveer 2,5 mGy aan natuurlijke achtergrondstraling, afkomstig uit de kosmos en de aarde [RIVM, 2003].

Risicoinschatting en risicogetallen

De kans op een door straling geïnduceerd carcinoom is zeer klein en kan niet worden berekend, maar uitsluitend worden geschat op basis van epidemiologische risicomodellen van retrospectieve studies. Zo'n carcinoom is niet te onderscheiden van de 'gewone' carcinomen, waardoor het zeer moeilijk is, het risico goed in te schatten. Daarbij komt, dat de latentietijd erg lang kan zijn, tot ongeveer 20 jaar. In een analyse van Preston waarin data van acht cohorten zijn samengevoegd, is gevonden dat er een lineaire relatie is tussen het extra risico op mammacarcinoom en de stralingsdosis [Preston, 2002].

Het lifetime risico om een stralingsgeïnduceerd mammacarcinoom te krijgen is afhankelijk van de startleeftijd. Het is zeer laag bij vrouwen tussen de 50 en 65 jaar: 1 per miljoen per mGy dosis. Het lifetime risico voor een vrouw tussen de 25 en 30 jaar is bijna twee keer zo groot (1,8) [NHSBSP, 2003; Berrington de Gonzalez, 2005].

In een Brits screeningsonderzoek wordt de verhouding tussen het aantal gedetecteerde en het aantal geïnduceerde carcinomen geschat op 170:1. Deze verhouding verslechtert bij toename van klierweefsel [NHSBSP, 2003]. In een Nederlandse modelstudie, waarbij wordt uitgegaan van een dosis van 1,3 mGy per opname bedraagt de verhouding tussen het aantal gedetecteerde en het aantal geïnduceerde letale carcinomen 684:1 [de Gelder, 2011].

BEIR VII (2006) geeft een model voor tumorinductie ten gevolge van ioniserende straling. In dit model neemt het extra risico op tumoren als gevolg van ioniserende straling kwadratisch toe met het afnemen van de leeftijd. Dus, hoe jonger blootgesteld aan ioniserende straling en hoe hoger de dosis, hoe groter de kans op tumorinductie.

BRCA1 en BRCA2 genen zijn betrokken bij DNA-reparatieprocessen. Mutatiedraagsters zullen dus in theorie minder goed in staat zijn eventuele schade na blootstelling aan ioniserende straling te repareren. Op grond hiervan moet worden verondersteld, dat de kans op een stralingsgeïnduceerd mammacarcinoom bij deze populatie groter is dan bij niet-genmutatiedraagsters. Om een indruk te krijgen van deze risico's werd een systematische search gedaan naar literatuur over de periode 1989-2009 gericht op het vinden van studies over de blootstelling aan lage dosis straling en risico op mammacarcinoom in vrouwen met een verhoogde kans op mammacarcinoom vanwege een familiale belasting of genmutatie [Jansen-van der Weide, 2010]. Op deze manier werden 7 studies gevonden [Andrieu, 2006; Bernstein, 2006; Goldfrank, 2006; John, 2007; Ma, 2008; Millikan, 2005; Narod, 2006]. Omdat er in geen van de studies preciese informatie beschikbaar was over de stralingsdosis waaraan de patiënt was blootgesteld werd de cumulatieve dosis geschat.

De odds ratios uit de verschillende studies werden gepooled. Er werd een toename van het risico op mammacarcinoom als gevolg van lage dosis straling in de groep van vrouwen met verhoogde kans op mammacarcinoom gezien van 1,3 (95%CI 0,9-1,8). Blootstelling voor het 20ste levensjaar gaf een hoger risico op stralingsgeïnduceerde mammacarcinoom (OR 2,0; 95%CI 1,3-3,1), evenals een gemiddelde van meer dan 5 screens (OR 1,8 95%CI 1,1-3,0). Blootstelling tussen het 20ste en 40ste levensjaar gaf ook een verhoogd risico (OR 1,3; 95%CI 0,96-1,7), zij het niet significant.

Conclusies:

Niveau 1	Screening van de algemene populatie vanaf 50 jaar met behulp van mammografie resulteert in mortaliteitsreductie. Er is een verschil in mortaliteit tussen vrouwen die wel aan screening deelnemen en vrouwen die niet aan screening deelnemen. Eenderde deel van de vastgestelde mortaliteitsreductie zou kunnen worden toegeschreven aan adjuvante systemische therapie. A1 Schopper 2009, Paap 2010
-----------------	--

<u>Niveau 1</u>	Het lifetime risico om een lethaal stralingsgeïnduceerd mammacarcinoom te krijgen wordt voor een vrouw tussen de 50 en 75 jaar, die deelneemt aan het BOB geschat op 1,6 per 100.000 vrouwen. Het lifetime risico voor een vrouw tussen de 25 en 30 jaar is bijna twee keer zo groot. A1 NHSBSP 2003, de Gelder 2010
<u>Niveau 3</u>	Blootstelling aan lage dosis ioniserende straling geeft een 1,3 keer verhoogde kans op tumorinductie bij vrouwen met een BRCA1 of 2 genmutatie in vergelijking met niet-blootgestelde vrouwen met een BRCA1 of 2 genmutatie. B Jansen-van der Weide 2010

Overwegingen:

Door straling geïnduceerde carcinomen zijn niet te onderscheiden van mammacarcinomen, die door andere oorzaken zijn ontstaan. De kans op het optreden ervan is zeer gering, daarnaast treden ze pas op na een latentieperiode van ten minste 10 - 20 jaar. Omdat het hier gaat om jaarlijks terugkerende röntgenonderzoeken bij gezonde vrouwen is extra voorzichtigheid niettemin geboden. Het LRCB verzorgt daarom een continue monitoring en kwaliteitscontrole.

Screening met behulp van echografie**Aanbevelingen:**

Screening met echografie wordt niet aanbevolen in de algemene populatie.

Screening met echografie bij vrouwen met een verhoogd risico wordt alleen aanbevolen als andere vormen van screening niet in aanmerking komen.

Literatuurbespreking:

In 2008 zijn de resultaten gepubliceerd van de 14-center studie [ACRIN 6666 trial; Berg, 2008], waarin de carcinoomdetectie door middel van screeningsmammografie wordt vergeleken met die van screeningsmammografie en screeningsechografie. De studiepopulatie bestond uit 2.809 vrouwen, die ten minste heterogeen dens klierweefsel hadden in een kwadrant. Vrijwel alle vrouwen hadden een verhoogd risico op mammacarcinoom met een RR van 2,5 of meer. Met behulp van mammografie bedroeg de carcinoomdetectie 7,6 per 1.000, deze steeg door de bijdrage van echografie met 4,2 naar 11,8 per 1.000 (95%CI 1,1-7,2). De gemiddelde grootte van de echografisch gedetecteerde carcinomen bedroeg 10 mm, 92% was invasief, 89% was lymfkliernegatief. De positief voorspellende waarde (PVW) van de mammografie bedroeg 22,6%, na toevoeging van de echografie daalde deze tot 11,2%. De gemiddelde duur van het echografisch onderzoek bedroeg 19 minuten, exclusief vergelijking met eerdere studies, contact en discussies met de patiënten en verslagtijd. Een vervolgstudie naar de kosteneffectiviteit is gaande. In een single-center studie werden 6 carcinomen gevonden bij 1.862 vrouwen, die screeningsechografie ondergingen, uitgevoerd door laboranten [Kaplan, 2001].

De resultaten zijn te vergelijken met 6 eerder gepubliceerde single-center studies. In deze studies werden in totaal 42.838 echografische screeningsonderzoeken uitgevoerd, waarbij in totaal 150 carcinomen werden gevonden bij 126 vrouwen. 94% was invasief, 70% was kleiner dan 1 cm [Kolb, 2002; Buchberger, 2000; Crystal, 2003; Gordon, 1995; Kaplan, 2001; Leconte 2003]. Ook in deze studies was sprake van vrouwen met een verhoogd risico en dens klierweefsel. In 5 studies ondergingen vrouwen met een verhoogd risico zowel mammografie, echografie als MRI. De gecombineerde sensitiviteit van mammografie en echografie bedroeg 52%, de gecombineerde sensitiviteit van mammografie en MRI 92,7%. Het percentage foutpositieven was hoger dan bij MRI [Kuhl, 2005; Lehman, 2007; Sardanelli, 2007; Warner, 2004; Berg, 2009].

Conclusies:

Niveau 1	De additionele opbrengst van screening met behulp van echografie naast screening met mammografie bedraagt gemiddeld 4,2 carcinomen per 1.000 vrouwen met een verhoogd risico op mammacarcinoom en dens klierweefsel, maar leidt ook tot een substantiële toename foutpositieven. A2 Berg 2008, Berg 2009
Niveau 3	Als screening met mammografie gecombineerd wordt met screening met behulp van MRI heeft screening met echografie geen toegevoegde waarde. A2 Berg 2009
Niveau 3	Screening met echografie bij vrouwen met een lifetime risk van < 15% en waarbij geen sprake is van dens klierweefsel heeft geen toegevoegde waarde. A2 Berg 2009

Overwegingen:

Net als in de 14-center trial wordt in Nederland het echografisch onderzoek van de mamma uitgevoerd door de radioloog, bij voorkeur de radioloog die ook het mammografisch onderzoek superviseert en beoordeelt. Screening door een specialist, inclusief de toename in aantal biopsieën is waarschijnlijk niet kosteneffectief. Er zijn ontwikkelingen gaande, bijvoorbeeld op het terrein van geautomatiseerde echografiesystemen om tegemoet te komen aan de problemen bij de praktische uitvoering, maar de resolutie van deze systemen laat nog te wensen over. Ook kan worden overwogen speciaal personeel op te leiden. Verder moet men zich realiseren, dat de resultaten van studies altijd een enigszins geflatteerd beeld geven in vergelijking met de dagelijkse praktijk, waarin geen sprake is van een gecontroleerde en gestandaardiseerde werkwijze. De studiepopulatie bestond uitsluitend uit vrouwen met een verhoogd risico op mammacarcinoom en dens klierweefsel in ten minste één kwadrant. Niettemin kan op grond van deze studie worden overwogen, om in individuele gevallen screening met echografie uit te voeren, als andere beeldvormende technieken niet mogelijk zijn.

Door de digitalisering van de mammografie is de beoordeelbaarheid van dens klierweefsel verbeterd, de sensitiviteit hiervan wordt bovendien verhoogd door de aanwezigheid van oude foto's [Barlow, 2002]. De resultaten van de kosteneffectiviteitsstudie, die het sluitstuk zal gaan vormen van de 14-center trial zijn belangrijk om te helpen met het afgrenzen van de subgroep van patiënten, die bij gebrek aan beter, voor deze vorm van screening in aanmerking komt.

Screening met behulp van MRI**Uitgangsvraag**

Wat is de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde en haalbaarheid van MRI naast mammografie in plaats van alleen mammografie bij vrouwen met een verhoogd risico op mammacarcinoom op grond van familiale belasting?

Aanbevelingen:

Screening met behulp van MRI dient gereserveerd te blijven voor vrouwen met zeer sterk verhoogd risico, met name de BRCA1/2 genmutatiedraagsters.

Literatuurbespreking:

Uitgangsvraag: Wat is de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde en haalbaarheid van MRI naast mammografie in plaats van alleen mammografie bij vrouwen met een verhoogd risico op mammacarcinoom op grond van familiale belasting?

Diagnostische accuratesse

Sensitiviteit / specificiteit

De systematische review van Lord (2007) is kwalitatief het beste uitgevoerd en levert daarom de meest betrouwbare schatting van de diagnostische accuratesse van MRI voor deze indicatie. Hieruit blijkt dat, op basis van 5 studies, de sensitiviteit stijgt als MRI wordt toegevoegd aan mammografie, namelijk 58% (95%CI 47-70) incrementele sensitiviteit. In absolute termen is de sensitiviteit van MRI in combinatie met mammografie 94% (95%CI 86-98).

De specificiteit was te heterogeen om te kunnen poolen in een meta-analyse; voor MRI in combinatie met conventionele testen varieerde deze tussen 77-96%. De auteurs schatten dat er per 1.000 screens 10-24 extra carcinomen worden opgespoord door MRI toe te voegen.

Twee studies gepubliceerd na deze systematische review bevestigen deze resultaten voor sensitiviteit en specificiteit [Bigenwald, 2008; Kuhl 2010]. Echter Hoogerbrugge (2008) rapporteert een veel lagere sensitiviteit van 71% voor MRI in combinatie met mammografie en 60% voor enkel MRI. De reden voor deze lagere sensitiviteit is onduidelijk. Weinstein (2009) vond een sensitiviteit voor MRI van 71% en een specificiteit van 79%.

Afkapwaarden

In de systematische review van Warner (2008) is de sensitiviteit van MRI bij BIRADS 3 niet significant verschillend van die bij BIRADS 4; de specificiteit is wel significant lager bij BIRADS 3 dan bij BIRADS 4 (86% vs. 96%). Bigenwald (2008) rapporteert ook de sensitiviteit volgens BIRADS score, met een schijnbare trend van dalende sensitiviteit bij stijgende BIRADS score maar met grote onnauwkeurigheid omwille van de kleine steekproefgrootte. Deze studie rapporteert geen cijfers voor specificiteit.

Subgroepen

Bigenwald (2008) rapporteert de sensitiviteit van MRI vs. mammografie per densiteit van het mammaweefsel. Helaas is deze studie klein en dus zijn de schattingen imprecies. Hun resultaten tonen een mogelijke trend van dalende sensitiviteit met stijgende densiteit van het mammaweefsel, maar de betrouwbaarheidsintervallen zijn heel breed waardoor de trend niet significant is.

Sommige studies includeerden enkel vrouwen met een BRCA1/2 mutatie [Hoogerbrugge, 2008], andere includeerden vrouwen met een verhoogd risico, op basis van een mutatie of familiale belasting [Bigenwald, 2008; Kriege, 2006; Kriege, 2007], of mammacarcinoom in de eigen voorgeschiedenis [Kuhl, 2010; Weinstein, 2009]. Er is geen duidelijk verschil in sensitiviteit en specificiteit tussen deze verschillende groepen, de heterogeniteit binnen elke groep is minstens even belangrijk als de heterogeniteit tussen de groepen: Hoogerbrugge en Weinstein rapporteren voor MRI een sensitiviteit van 60% en 71% respectievelijk, terwijl de andere studies een sensitiviteit rapporteren tussen 57-100%.

Ronde-effect

Alle studies includeerden vrouwen met verhoogd risico, welke in vele gevallen al een mammografie ondergingen voor de start van de studie, maar nog nooit een MRI. Hierdoor wordt de vergelijking tussen MRI en mammografie verstoord, omdat het voor MRI de eerste ronde is waarbij prevalentie tumoren worden gevonden terwijl het voor mammografie niet meer de eerste ronde is.

Twee studies evalueerden een mogelijk ronde-effect [Hoogerbrugge, 2008; Kriege, 2006]. De eerste studie vond een daling van het aantal positieve MRI scans, namelijk 18% na de eerste ronde en 9% in de daaropvolgende ronden. Kriege (2006) vond een significante trend ($p < 0,001$) voor het aantal positieve MRI scans over de verschillende ronden: 12,9% in de eerste ronde, 11,3% in de tweede ronde, 12,7% in de derde ronde, 9,3% in de vierde ronde en 6,9% in de vijfde en daaropvolgende ronden. Deze studie evalueerde ook het effect van het ondergaan van een mammografie voor inclusie in de studie, en vond dat bij vrouwen met vroegere mammografie 14,9% positieve MRI scans en bij vrouwen zonder vroegere mammografie 8,3% positieve MRI scans ($p < 0,001$). Opvallend werd in vrouwen zonder voorafgaande mammografie voor MRI een sensitiviteit van 57% gevonden voor invasieve mammacarcinoom. Ook voor mammografie zelf werd een significant verschil gevonden: er waren meer abnormale mammografieën (7,6%) bij vrouwen die voor het eerst een mammografie kregen dan bij vrouwen die al eerder een mammografie hadden (5,6%, $p = 0,09$).

Voorspellende waarden

De voorspellende waarden zijn rechtstreeks afhankelijk van de prevalentie van de uitkomst in de studiepopulatie. De prevalentie varieerde van 2,6 tot 9,5%. Deze prevalentie is natuurlijk afhankelijk van de follow-up tijd aangezien de meeste studies follow-up gebruikten voor het verifiëren van de negatieve testen. De studie met de laagste prevalentie [Kriege, 2007] had een follow-up van 2,9 jaar, de studie met de hoogste prevalentie [Bigenwald, 2008] rapporteerde geen follow-up duur, enkel studieduur namelijk 9

jaar.

Twee systematische reviews [Granader; 2008; Warner, 2008] rapporteren ook zeer uiteenlopende positief voorspellende waarden voor MRI tussen 3-79%, voor mammografie tussen 6-100%. De combinatie MRI in combinatie met mammografie heeft een PVW tussen 3-79%.

Hoogerbrugge rapporteert voor MRI een positief voorspellende waarde van 17%, in een andere studie [Kuhl, 2010] werd een PVW van 48% voor MRI gevonden, ten opzichte van 39% voor mammografie en 40% voor de combinatie van MRI in combinatie met mammografie.

Kriege (2006) rapporteert voor MRI een PVW van 3,7-10,8%, afhankelijk van de ronde maar zonder een significante trend. Voor invasieve carcinomen vond dezelfde studie voor mammografie wel een significant hogere PVW indien het de eerste mammografie betrof (22%) dan bij vrouwen met eerdere mammografie (3,8%, $p=0,003$). Voor MRI werd geen significant verschil gevonden: PVW 16% bij eerdere mammografie ten opzichte van 6,6% zonder eerdere mammografie ($p=0,18$).

De negatief voorspellende waarden worden in de twee systematische reviews [Granader, 2008; Warner, 2008] niet gerapporteerd, omwille van de moeilijkheid om negatieve testen te verifiëren.

Slechts een studie rapporteert de negatief voorspellende waarde [Kuhl, 2010]: MRI 99,9%, mammografie 98,9%, MRI + mammografie 100%.

Effect op kwaliteit van leven

We vonden een studie die het effect van screening op de kwaliteit van leven evalueerde in deze hoogrisico groep [Rijnsburger, 2004]. De auteurs rapporteren geen effect van de screeningsmodaliteit op de levenskwaliteit, zij vonden wel een significant effect van bijkomende diagnostische evaluatie die veranderde over de tijd.

Ook is er een schijnbaar grotere proportie vrouwen die pijn en ongerief rapporteren bij mammografie dan bij MRI, en schijnbaar een grotere proportie ongerustheid/angst bij MRI dan bij mammografie (geen statistische toetsing).

Effect op morbiditeit inclusief behandelingen voor mammacarcinoom

Een studie vond geen significant verschil tussen MRI gedetecteerde carcinomen en anders gedetecteerde carcinomen wat betreft de grootte, gradering, oestrogeen/progestageen receptor en tumortype [Kriege, 2007]. De tumoren die gevonden werden met MRI waren significant minder lymfklierpositief (6% vs. 44%, $p=0,02$). Ten opzichte van mammografie is MRI significant meer sensitief voor T1 tumoren, N0, niet-ductale tumoren en oestrogeenreceptor positieve tumoren. Een andere studie vond wel een significant verschil in grootte van de invasieve tumor bij screening met MRI in vergelijking met screening zonder MRI: 6 mm vs. 22 mm, $p<0,0001$ [Chereau, 2010].

In een systematische review werd gevonden dat het risico op terugroepen voor een foutpositief resultaat toeneemt met een factor 3 (RR 3,43-4,86), wat gelijk is aan 71-74 bijkomende oproepen voor foutpositieve resultaten per 1.000 screens. Hiermee gaan 7-46 bijkomende benigne percutane biopsieën gepaard (RR 1,22-9,50), en 2 bijkomende benigne chirurgische biopsieën (RR 2,0; 95%CI 0,5-8,0) [Lord 2007]. Een toename van het aantal biopsieën werd ook gevonden in een latere studie, echter zonder statistische toetsing [Weinstein, 2009].

Wat betreft behandelingen waren er minder okselklierdissecties (43% vs. 68%, $p=0,03$), minder adjuvante chemotherapie (43% vs. 86%, $p<0,0001$) en minder radiotherapie (62% vs. 81%, $p=0,05$) [Chereau, 2010] bij screening met MRI ten opzichte van screening zonder MRI.

Een foutpositief resultaat van MRI + mammografie heeft geen effect op de eerdere keuze van de vrouw voor profylactische mastectomie of surveillance [Hoogerbrugge, 2008].

Effect op mortaliteit

Er zijn geen gerandomiseerde studies die het effect van het toevoegen van MRI aan het screeningsprogramma onderzoeken. Het is dan ook onbekend of de hogere sensitiviteit van MRI voor het diagnosticeren van mammacarcinoom zich ook vertaalt in een verminderde sterfte, hetzij mammacarcinoom-gerelateerde sterfte of algemene sterfte.

Gezien MRI al werd opgenomen in verschillende screeningsprogramma's wordt het alsnog uitvoeren van een RCT sterk bemoeilijkt en zal deze er mogelijk nooit komen. Hierdoor zullen we het risico op overdiagnose en overbehandeling in deze groep met verhoogd risico mogelijk nooit kunnen kwantificeren.

Chereau (2010) vond geen significant verschil in driejaars ziektevrije overleving, metastasevrije overleving en totale overleving bij screening met MRI in vergelijking met screening zonder MRI. Er moet wel opgemerkt worden dat bij screening, overleving (in tegenstelling tot sterfte) een slechte uitkomstmaat is omdat deze verstoord wordt door lead-time bias. MRI kan het moment van diagnose vervroegen, maar aan de uiteindelijke sterfte niets veranderen.

MRISC-follow-up studie

Na het verschijnen van de uitgangsvraag zijn de lange termijn resultaten gepubliceerd van de MRISC-studie [Rijnsburger, 2010]. In deze studie heeft de MRI een sensitiviteit van 71%, een specificiteit van 90% en een PPV van 7,7%. Mammografie heeft een sensitiviteit van 41%, een specificiteit van 95% en een PPV van 8,5%. Het percentage tumoren ≤ 1 cm bedraagt 40,5%, het percentage lymfklier negatieve tumoren bedraagt 70%. De overall vijfjaars overleving van 93% is hoger in vergelijking met de 74% overleving van historische cohorten die niet met MRI gescreend werden.

De detectie bij de genmutatiedraagsters bedroeg 62/1.000 screens, bij sterk verhoogd risico 24/1.000 screens en bij matig verhoogd risico 31/1.000 screens.

De studie laat zien, dat mammacarcinomen bij de BRCA1 genmutatiedraagsters een aparte groep vormen. Het betreft bijna altijd invasieve (93,5%), hooggradige (graad 3, 78%) carcinomen, optredend op jonge leeftijd (58% jonger dan 40 jaar). De sensitiviteit van mammografie is met 25% zeer laag, de sensitiviteit van MRI met 67% hoger. Het percentage intervalcarcinomen bedroeg 32%. Dit wijst op een hogere groeisnelheid, eerder beschreven door Tilanus-Linthorst (2007).

Conclusies:

<u>Niveau 1</u>	Het toevoegen van MRI aan mammografie voor de screening van hoogrisico vrouwen leidt tot een hogere sensitiviteit voor mammacarcinoom. A2 Lord 2007, Bigenwald 2008, Kuhl 2010, Hoogerbrugge 2008, Weinstein 2009
<u>Niveau 1</u>	De diagnostische accuratesse van MRI als screeningsmiddel varieert volgens de gehanteerde afkapwaarde. A2 Warner 2008, Bigenwald 2008
<u>Niveau 3</u>	De diagnostische accuratesse van MRI als screeningsmiddel toont een dalende tendens bij toenemende densiteit van het mamma-weefsel. A2 Bigenwald 2008
<u>Niveau 1</u>	De diagnostische accuratesse van MRI als screeningsmiddel toont geen duidelijk verschil tussen de verschillende groepen, de heterogeniteit binnen elke groep is net zo belangrijk als de heterogeniteit tussen de groepen. A2 Bigenwald 2008, Kriege 2007, Hoogerbrugge 2008, Weinstein 2009
<u>Niveau 1</u>	Het is aannemelijk dat de vergelijking tussen mammografie en MRI in een eerste ronde verstoord wordt doordat voorafgaand aan de studie al mammografieën zijn verricht. De sensitiviteit van MRI is lager in vrouwen zonder voorafgaande mammografie; het aantal positieve MRI scans daalt bij volgende ronden. A2 Kriege 2007, Hoogerbrugge 2008
<u>Niveau 1</u>	Het is aannemelijk dat screening met MRI leidt tot een hoger terugroep risico, meer biopsieën, minder lymfadenectomieën, minder adjuvante chemotherapie en minder radiotherapie. A2 Chereau 2010, Lord 2007

MRISC-follow-up studie

<u>Niveau 3</u>	Het is aannemelijk dat screening met MRI en mammografie bij vrouwen met een verhoogd risico op grond van familiale belasting de vijfjaars overleving verbetert.
-----------------	---

	A2 Rijsburger 2010
Niveau 1	De karakteristieken van tumoren bij BRCA1 genmutatiedraagsters verschillen van de tumoren bij BRCA2 genmutatiedraagsters en overige hoogrisicogroepen, ze hebben ongunstiger prognostische kenmerken en hogere groeisnelheid. A2 Rijsburger 2010, Tilanus-Linthorst 2007

Overwegingen:

Screening met MRI vereist radiologische expertise, met name in verband met de lage specificiteit. Deze expertise is het best gewaarborgd in ziekenhuizen waar een klinisch genetisch spreekuur wordt gehouden omdat daar de surveillance van de genmutatiedraagsters is geconcentreerd.

Het wordt geleidelijk duidelijk, dat de carcinomen, die optreden bij BRCA1 prognostisch ongunstiger kenmerken tonen in vergelijking met de overige vrouwen met een verhoogd risico op grond van familiale belasting. Er wordt gediscussieerd over aanpassing van het screeningsschema, waarbij gedacht wordt aan alternerende screening: om en om mammografie, resp. MRI om de 6 maanden. Ook wordt gedacht aan het opvoeren van de frequentie van MRI: tweejaarlijks tot aan het 40^{ste} levensjaar. Er bestaat echter geen inzicht over de consequenties voor de vrouw (lange termijneffecten van additionele MRI-onderzoeken met Gadolineum) en voor de radiologische beoordeling (interpretatieproblemen).

De detectie van carcinomen bij de groepen met sterk verhoogd risico en matig sterk verhoogd risico blijft achter bij die van de genmutatiedraagsters. Om meer inzicht te verkrijgen in de relatie tussen densiteit van het mammaweefsel, de kans op carcinoom en de diagnostische accuratesse van de MRI bij deze vrouwen, is vanuit Erasmus MC een RCT in november 2010 van start gegaan. Dit is de FaMRISC-studie en zal uitgevoerd worden in 9 centra. Het is de intentie 2.000 vrouwen met LTR > 20% te includeren met het doel 50 carcinomen te detecteren in 4 jaar. In één arm vindt jaarlijks klinisch borstonderzoek plaats en mammografie. In de andere arm vindt jaarlijks klinisch borstonderzoek plaats en MRI. Tweejaarlijks wordt additioneel een mammografie vervaardigd, in verband met de lagere sensitiviteit van MRI voor DCIS.

Screening in het kader van het landelijk bevolkingsonderzoek

Literatuurbespreking:

De landelijke screening met behulp van mammografie (Bevolkingsonderzoek op Borstkanker, BOB) is in Nederland algemeen geaccepteerd. Het opkomstpercentage bedroeg gedurende 2004-2007 81,7% [LETB XII, 2009]. Vanuit het Landelijk Evaluatie Team voor Bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB) en het Landelijk Referentie Centrum voor Bevolkingsonderzoek op Borstkanker (LRCB) is het aantal foutnegatieve en foutpositieve verwijzingen aan een continue kwaliteitscontrole onderhevig. Inmiddels wordt de gehele populatie gescreend met behulp van digitale mammografie-apparatuur. Dit heeft geleid tot hogere verwijzpercentages. In de periode 2002-2004 werden in de eerste ronde 23,2/1.000 screens verwezen. Dit nam toe tussen 2005-2007, zowel voor de conventioneel uitgevoerde onderzoeken als voor de digitaal uitgevoerde onderzoeken: 30/1.000 screens conventioneel en 45,6/1.000 screens digitaal. In de periode 2002-2004 werden in de vervolgrondes 11,1/1.000 screens verwezen. Dit nam toe tussen 2005-2007, zowel voor de conventioneel uitgevoerde onderzoeken als voor de digitaal uitgevoerde onderzoeken: 13,3/1.000 screens conventioneel en 18,2/1.000 screens digitaal.

De positief voorspellende waarde van een verwijzadvies daalde geleidelijk van 41,3% in 2002 naar 34,5% in 2007 [LETB XII, 2009].

Digitale mammografie leidde vooral tot een toename van het aantal verwijzingen voor microcalcificaties. Dit resulteerde in een significante toename in de detectie van DCIS, maar ook in een significante toename in de detectie van IDC, waarbij de microcalcificaties het enige teken waren [Karssemeijer, 2009]. Additioneel voordeel is, dat de digitale apparatuur meer mogelijkheden biedt voor de radioloog om het beeld digitaal te bewerken en dat data eenvoudiger uitgewisseld kunnen worden [Karssemeijer, 2009; Bluekens, 2010].

Voor de Nederlandse vrouwen in de leeftijd 35-84 jaar was de sterfte aan mammacarcinoom tot aan 1994 stijgend om vervolgens te gaan dalen. Een duidelijke daling met 2,3-2,8% per jaar vond plaats voor de leeftijdsgroepen 55-64 jaar en 65-74 jaar vanaf 1994. Voor de oudere leeftijdsgroep was een dergelijke trendbreuk pas te zien na 2001, bij vrouwen van 45-54 jaar vanaf 1992. Ook al spelen verbeterde behandelingen en veranderingen van de populatie een rol, de waargenomen leeftijdsspecifieke trends hebben een duidelijke relatie met de verschillende implementatiefases van het BOB [Otten, 2008].

Verlagen van de screeningsleeftijd naar 40-50 jaar

Literatuurbespreking:

Screening van vrouwen tussen 40 en 50 jaar is controversieel. In 2002 werd door de USPSTF gesteld dat er voldoende evidence was, om jaarlijkse mammografie te adviseren [Qaseem, 2007], maar in hun publicatie in 2009 [USPSTF, 2009] wordt dit niet langer meer aanbevolen. Deze verandering vloeit voort uit de resultaten van een modelstudie van Mandelblatt (2009). Deze vermeldt in deze groep een mortaliteitsreductie van 3% (range 1-6%) additioneel aan de screening van de leeftijdscategorie tussen 50 en 75 jaar. De nadelen (hoge kosten en hoge percentages foutpositieve bevindingen) overtreffen de voordelen. Zij stellen dat het besluit om tot jaarlijkse screening over te gaan op individuele basis dient te worden genomen, waarbij voor- en nadelen tegen elkaar moeten worden afgewogen.

In 2006 werden de resultaten gepubliceerd van een gerandomiseerde screeningsstudie naar screening tussen 40-49 jaar (uitgangspunt mortaliteitsreductie) met een volledig overtuigende opzet en voldoende power in 1991 begonnen in het Verenigd Koninkrijk [Moss, 2006]. De cijfers blijken consistent te zijn met eerdere studies [Moss, 2005]: Bij vrouwen van 40-49 jaar, die uitgenodigd worden voor screening wordt de diagnose mammacarcinoom eerder gesteld dan bij niet-geïnviteerde vrouwen [Moss, 2006]. In de studie van Moss werd na een gemiddelde follow-up van 10,7 jaar een reductie van 17% bereikt. Dit getal bleek echter niet statistisch significant. Gecorrigeerd voor non-compliance (geheel of gedeeltelijk afzien van deelname) werd een mortaliteitsreductie van 24% berekend. De opkomst was 68% in de eerste ronde en 70% bij de vervolgrondes, in totaal kreeg 81% ten minste één screeningsmammogram.

In het begeleidende editorial wordt gesteld dat de trend naar mortaliteitsreductie wordt bevestigd, maar dat er nog steeds teveel onzekerheid is over de nadelige effecten, zoals onterechte geruststelling, foutpositieve onderzoeken en kankerinductie door straling [Djulbegovic, 2006].

Conclusies:

Niveau 3	Screening met mammografie van vrouwen tussen de 40 en 50 jaar liet een mortaliteitsreductie tussen de interventie- en controlearm zien van 15-17%. Dit verschil was niet statistisch significant. Voor de vrouwen die volledig met het programma meededen, werd een reductie van 24% berekend. A2 Moss 2006
------------------------	--

Overwegingen:

In Nederland vindt thans, in het kader van het BOB, screening plaats bij vrouwen tussen 50 en 75 jaar. Deze leeftijdsgrens is geadviseerd door de Gezondheidsraad, mede op grond van het gegeven, dat de ziekte bij 75% van de vrouwen na die leeftijd voorkomt. Het is de vraag of screening uitgebreid zou moeten worden naar jongere leeftijdsgroepen. Volgens de wet op het bevolkingsonderzoek moet voor een uitbreiding van de screening een vergunning door het ministerie van VWS worden afgegeven, na een advies van de Gezondheidsraad (<http://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/bevolkingsonderzoek>). Echter, het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM geeft op dit moment prioriteit aan andere screeningsactiviteiten.

Geleidelijke verandering binnen de diagnostiek in het natraject

De komst van de screening bracht een aanzienlijke groep niet-palpabele afwijkingen met zich mee. De ontwikkelingen binnen de ziekenhuizen hebben zich mede door deelname aan projecten zoals het Doorbraakproject vooral toegespitst op snelle diagnostiek (mammapoliklinieken) en op het verkrijgen van een vaststaande diagnose vóór operatief ingrijpen door minimaal invasieve procedures onder echogeleide of stereotaxie. Het uiteindelijke percentage patiënten dat als gevolg van de screening een onnodige operatie ondergaat is nu veel lager vergeleken met de manier van werken in de periode waarop de onderbouwing van de screening werd gemaakt. Uit de kwaliteitscriteria die op dit moment worden gehanteerd (NABON-nota: Handboek organisatie mammazorg, <http://www.nabon.nl>) kan worden afgeleid, dat het mogelijk moet zijn in 90% van de gevallen pre-operatief een diagnose te hebben.

Ervaringen en beleid elders

Van de 19 leden van het International Breast Cancer Screening Network screenen alleen IJsland, Uruguay, Zweden en de Verenigde Staten vanaf 40 jaar, waarbij in laatstgenoemd land de discussie om deze startleeftijd toch te verhogen opnieuw is aangewakkerd [USPSTF, 2009; Mandelblatt, 2009]. Uruguay en de Verenigde Staten screenen jaarlijks, het Verenigd Koninkrijk eenmaal per 3 jaar, de overige lidstaten eenmaal per 2 jaar.

Voorwaarden voor informatieoverdracht

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat:

- objectieve informatie beschikbaar dient te zijn om vrouwen te helpen bij hun keuze om deel te nemen aan het BOB;
- de screeningsorganisatie tijdig de omgevende ziekenhuizen van de regionale planning op de hoogte stelt, opdat de ziekenhuizen de capaciteit van de mammapoli daarop kunnen aanpassen;
- de toepassing van BI-RADS in de screening een hulpmiddel is bij de communicatie tussen de screeningsradioloog, de huisarts en het mammateam;
- de huisarts de verwezen vrouw dient te verwijzen naar mammapoli of mammateam;
- het onderzoek dient te worden herhaald, als het meegebrachte screeningsmammogram niet van diagnostische kwaliteit is;
- als een screeningsmammogram niet goed uitvoerbaar is, de vrouw geadviseerd dient te worden, het onderzoek op de röntgenafdeling van een ziekenhuis te laten verrichten;
- als na evaluatie door het mammateam sprake blijkt van een foutpositieve verwijzing, de vrouw actief naar het BOB dient te worden terugverwezen.

Literatuurbespreking:

Aan welke voorwaarden moet de informatieoverdracht naar de kliniek voldoen?

Eenieder die bij de screening en het natraject betrokken is, dient zich ten volle te realiseren dat screening een manier is om sterfte aan mammacarcinoom terug te dringen en dat het niet de perfecte en sluitende manier is om de vrouw tegen het mammacarcinoom te beschermen. Van alle deelnemers heeft slechts een klein deel een mammacarcinoom, foutnegatieve en foutpositieve uitslagen zijn onvermijdelijk, maar leiden voortdurend tot discussies.

Jørgensen (2006) stelt dat dit ten minste gedeeltelijk teruggevoerd kan worden op de voorlichting en de informatie die aan geïnviteerde vrouwen wordt gegeven. Deze is vaak te rooskleurig en schept niet-realistische verwachtingen. Mogelijk omdat deze informatie een dubbel doel dient: het bevolkingsonderzoek is zeer gebaat bij grote opkomst en spant zich hiervoor in op uitnodigende wijze, waardoor de balans tussen de voor- en nadelen beïnvloed wordt. Het is van het grootste belang dat aandacht besteed wordt aan objectiviteit in deze informatieverstrekking [BVN, 2003]. Met name dient erop gewezen te worden dat een vrouw met een palpabele afwijking of een ander symptoom niet in de screening thuishoort. De landelijke coördinatie ligt bij het RIVM, zij is verantwoordelijk voor de informatieverstrekking in Nederland. De uitnodigingsfolder en de gestandaardiseerde uitnodigingsbrief worden jaarlijks geactualiseerd met aandacht voor de geïnformeerde keuze van de vrouw.

Daarnaast moet het BOB voortdurend streven naar optimale communicatie met het natraject ten behoeve van de planning en om de negatieve effecten van de screening, met name de extra onderzoeken van de foutpositieve bevindingen, zo klein mogelijk te houden.

Het screeningsmammogram: is overmaken van het digitale mammogram nog noodzakelijk?

Met behulp van het landelijke IT/digibob software worden de annotaties van de screeningsradioloog digitaal opgeslagen. Op dit moment wordt de kerninformatie (de afwijking op het mammogram) met de nader te beschrijven overdrachtsinformatie van de screeningsradioloog meestal aangeleverd op een CD. Voor het overmaken van het screeningsmammogram door de afdeling, waarheen de vrouw is verwezen zijn diverse redenen:

1. De kwaliteit van afbeeldingen op een CD is vaak niet diagnostisch, verschillen tussen beeldbewerkingsystemen bemoeilijken de interpretatie en de bewerking.

2. Het herhalen van het onderzoek is van praktische waarde bij aanvullende vergrotingsopnamen of tomosynthesis. Maar het verhoogt ook de uiteindelijke sensitiviteit (tot 30%) door het meermalen afbeelden van dezelfde pathologie [Bick, 2006].
3. Het is tevens op te vatten als kwaliteitscontrole van het eigen systeem: Afwijkingen die aanleiding zijn voor de verwijzing, worden soms niet teruggevonden op het klinisch gemaakte mammogram. Dat geldt met name voor afwijkingen die klein zijn, die zich op de rand van de foto bevinden of die op toevallige overprojectie van normale structuren berusten. De stralenbelasting is verwaarloosbaar.

Een breedbandverbinding tussen screeningsorganisaties en ziekenhuizen is in de maak.

Als het beeldbewerkingsysteem van het ziekenhuis overeenkomt met dat van de screening, waardoor de kwaliteit van de beelden gelijkwaardig is, of als het ziekenhuis toegang heeft tot de beelden via breedbandtechnologie is overmaken niet noodzakelijk.

De screeningsradioloog

Uit een grote cohortstudie naar de performance van 120 screeningsradiologen in de VS is gebleken, dat vooral de radiologen die zowel diagnostisch mammaradiologisch werk als screeningswerk verrichten de beste resultaten behalen. De sensitiviteit bedroeg in deze studie 85,2% (95%CI 83,7-86,6%). Er waren geen significante verschillen tussen grote en kleine volumina screens, de relatie tussen hoeveelheid screens en performance bleek complex [Buist,2011]. Er is een minimum bepaald van 3.000 screens per jaar, in Nederland bedraagt het gemiddelde volume van een screeningsradioloog 7.000 screens. Deze en de overige normen waaraan de screeningsradioloog in Nederland moet voldoen staan beschreven in het Kwaliteitsregister van het LRCB: www.lrcb.nl/hoofdmenu/kwaliteitsregister.aspx. Hierin staat ook de eis, dat de screeningsradioloog betrokken moet zijn bij diagnostische mammaradiologie. De registratie van de screeningsradiologen in het Kwaliteitsregister wordt uitgevoerd door het LRCB.

De screeningsradioloog draagt er zorg voor dat alle voor het vervolgonderzoek noodzakelijke informatie wordt verstrekt aan de huisarts. Minimaal dient deze informatie te omvatten: de zijdigheid, de lokalisatie, de aard, de grootte van de afwijking en van het aantal afwijkingen, dit moet grafisch op een standaardschets op het mammogram worden vastgelegd.

Aan een screeningsmammogram, dat voor verwijzing in aanmerking komt (een zogenaamd positief screeningsresultaat) kunnen de volgende BI-RADS categorieën worden toegekend (zie [Verslaglegging mbt BI-RADS](#)) [ACR, 2003]:

- BI-RADS 0, onvolledig onderzoek; additionele beeldvorming is geïndiceerd en/of noodzakelijke vergelijking met eerdere onderzoeken.
- BI-RADS 4, waarschijnlijk maligne, verdachte laesie.
- BI-RADS 5, zeer verdacht voor maligniteit.

Onder BI-RADS 0 kan bijvoorbeeld worden verstaan: de indicatie tot het uitvoeren van een vergrotingsopname of echografie, of vergelijking met eerdere onderzoeken, die niet bij het BOB voorhanden zijn, zodat gedifferentieerd kan worden tussen een reële laesie of een compositiebeeld. Bij toekenning van de eindcategorieën BI-RADS 4 en 5 ligt de nadruk op de mate, waarin de laesie wordt verdacht van maligniteit, de punctie-indicatie wordt gesteld in het natraject. De BI-RADS eindcategorie 3 (waarschijnlijk benigne) hoort niet thuis in een screeningssetting. Deze categorie mag alleen worden toegekend nadat de noodzakelijke aanvullende beeldvorming heeft plaatsgevonden, dus in het natraject. Immers, in de Nederlandse screeningssituatie wordt met name in de vervolgronden veelal volstaan met MLO-opnamen.

De overige categorieën (BI-RADS 1 en 2) gelden als negatief screeningsresultaat en gelden dus voor de screeningsmammogrammen, die niet voor verwijzing in aanmerking komen.

Het toepassen van de BI-RADS categorieën met enige verklarende tekst is een steun voor de huisarts, die hiermee meer inzage heeft in de mate van verdenking. Als de vrouw verwezen is met een BI-RADS 0 kan de huisarts haar uitleggen, dat er op de foto wel een afwijking is gezien, maar dat er eerst aanvullende opnamen of echografie nodig zijn om er meer over te kunnen zeggen. De kans op kanker is ongeveer 10%. Ook binnen de mammateams gaat de toegekende BI-RADS eindcategorie de werkwijze bepalen. ZonMw heeft subsidie toegekend aan een prospectieve, epidemiologische studie van het Universitair Medisch Centrum Sint Radboud en het LRCB, waarbij verschillende scenario's worden onderzocht, waaronder de mogelijkheid of de BI-RADS 0 verwijzingen helemaal buiten het ziekenhuis en binnen de screening kunnen worden gehouden

(http://www.lrcb.nl/Hoofdmenu/watwijdopen/Onderzoek_en_innovatie/http_www_lrcb_nl_mass.aspx).

De screeningsorganisatie

De 5 regionale screeningsorganisaties zijn verantwoordelijk voor uitvoering van de screening. Taken en verantwoordelijkheden van screeningslaboranten zijn te vinden op www.lrcb.nl. De organisaties dragen er zorg voor dat alle vrouwen die deelnemen aan het bevolkingsonderzoek zo snel als organisatorisch mogelijk – bij voorkeur binnen 10 werkdagen [Harmonisatie Kwaliteitsbeoordeling in de Zorgsector, 2006] – per post bericht ontvangen over de uitslag. De uitslag wordt bij voorkeur niet zodanig verstuurd dat het bericht op een vrijdag of vlak voor feestdagen aankomt. Bij een positieve uitslag wordt de huisarts op de hoogte gesteld voordat de cliënt is geïnformeerd. De vrouw krijgt dan het advies met de huisarts contact op te nemen. Zij ontvangt tevens de folder “Als nader onderzoek noodzakelijk is”. In veel gevallen neemt de huisarts contact op met de vrouw voordat zij de brief ontvangt, dit is de preferente werkwijze. De screeningsorganisatie draagt zorg voor de verzending van een verwijfsbrief en voor de beschikbaarheid van de digitale beelden. De screeningsorganisatie communiceert tijdig met de omgevende ziekenhuizen over de regionale planning van de screening, opdat de ziekenhuizen de capaciteit van de mammapoli daarop kunnen aanpassen.

De huisarts

Indien een vrouw is verwezen voor nadere diagnostiek, heeft de huisarts de volgende verantwoordelijkheden:

- Voorlichting geven aan de vrouw over de te volgen procedure, als aanvulling op de in de uitslagbrief vermelde informatie.
- Zorgdragen voor verwijzing naar een mammapoli/mammateam, rekening houdend met de voorkeur van de vrouw. In de meeste regio's geschiedt verwijzing met behulp van een formulierenset. Het voor de specialist bestemde formulier uit de set bevat deze gegevens eveneens en heeft ruimte voor aanvullende informatie van de huisarts, zoals relevante anamnestiche gegevens. Deze bescheiden moeten aan de vrouw worden meegegeven.
- Zelf contact opnemen met de vrouw, indien zij geen contact opneemt met de huisarts.
- Melding van de verwijzing (welke specialist, welk ziekenhuis) aan de screeningsorganisatie. Hiertoe kan in veel regio's gebruik worden gemaakt van een in de formulierenset aanwezig retourblad, waarop de gegevens van de vrouw al ingevuld staan.

Het mammateam

De specialisten betrokken bij de nadere diagnostiek (het mammateam) van vrouwen verwezen uit het bevolkingsonderzoek zijn ervoor verantwoordelijk dat:

- diagnostiek en behandeling plaatsvinden in een herkenbare organisatiestructuur (zie [Organisatie van de zorg](#));
- de huisarts bijtijds op de hoogte is van de bevindingen van de verdere diagnostiek, het behandelplan en de resultaten daarvan;
- de screeningsorganisatie (liefst binnen drie maanden) op de hoogte wordt gebracht van de resultaten van de diagnostiek.

De vrouw brengt bij haar bezoek aan de mammapoli de door de screeningsorganisatie toegezonden bescheiden mee. De chirurg of verpleegkundig specialist mammacare ziet erop toe, dat de radioloog kan beschikken over de mammogrammen en de additionele informatie. Ook de patholoog moet de beschikking hebben over deze informatie.

Informatieoverdracht naar de patiënt

Goed geïnformeerde patiënten zijn beter in staat stress te verwerken. De informatie over de vervolgonderzoeken dient aan de patiënt te worden verstrekt op ieder moment van het diagnostische proces, maar zal voornamelijk worden verschaft op de mammapoli door de behandelend chirurg en de verpleegkundig specialist mammacare.

Moeilijk uit te voeren mammografische onderzoeken

In het kader van de Wet Gelijke Behandeling is door het RIVM in 2008 bepaald, dat alle vrouwen in Nederland terecht moeten kunnen in een onderzoekscentrum van de screening. Voor vrouwen met een lichamelijke handicap is iedere screeningsunit voorzien van een lift. In uitzonderingsgevallen kan men een beroep doen op een vaste onderzoekslocatie of ziekenhuis.

Een andere groep vormen de vrouwen, bij wie het mammogram technisch niet goed uitvoerbaar kan zijn, bijvoorbeeld vrouwen met status na mammasparende therapie en siliconenprothesen (zie ook

Beeldvormende diagnostiek bij siliconenprothesen). Als zowel de eerste als de tweede beoordelaar vindt dat de beoordeelbaarheid sterk gereduceerd is, volgt een aangepast advies. Aan vrouwen uit deze groep wordt geadviseerd het screeningsonderzoek op de röntgenafdeling van een ziekenhuis te laten verrichten, omdat daar mogelijkheden zijn voor aanvullende beeldvorming. Het besluit om aan de vrouw dit advies te geven dient gebaseerd te zijn op een door het RIVM geprotocolleerd beoordelingstraject. Gezien de verbeterde contrastverhoudingen bij digitale mammografie zal het hier om uitzonderingen gaan en zal de grote meerderheid gewoon gescreend kunnen worden.

Conclusies:

<u>Niveau 3</u>	De performance van de screeningsradioloog wordt positief beïnvloed door een goede balans tussen screeningsradiologie en diagnostische radiologie. De relatie tussen performance en het volume van de te screenen onderzoeken is complex, er is geen eenduidige correlatie. A2 Buist 2011
------------------------	---

Screening buiten het landelijk bevolkingsonderzoek

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- Risicofactoren
- Indicatie voor spoed DNA-diagnostiek
- Screening op ovariumcarcinoom
- Screening buiten het bevolkingsonderzoek en verwijzingsadvies naar een klinisch genetisch spreekuur

Risicofactoren

Literatuurbespreking:

Risicofactoren

Er zijn verschillende risicofactoren bekend die een rol spelen bij het ontstaan van een mammacarcinoom. Voor een beknopte omschrijving van de literatuursearch wordt verwezen naar de bijlagen op Oncoline, waarbij wordt vermeld dat er is uitgegaan van reviews. In onderstaande tabel is een globaal overzicht gegeven van de risicofactoren genoemd in deze reviews. Er is gekozen om de risico's weer te geven door middel van relatieve risico's (RR). Het omrekenen van RR naar lifetime risico (LTR) is niet altijd mogelijk, daar de hiertoe benodigde informatie over de populaties niet altijd bekend is. Voor Nederland komt een RR van 1 ongeveer overeen met een LTR van 10%.

Risicofactoren in het ontstaan van mammacarcinoom

Factor	Relatief risico	Referentie
Toegenomen leeftijd (boven de 45 jaar versus onder de 25 jaar)	> 10	Dumitrescu 2005 McPherson 2000
Mutaties in BRCA1/2	6 – 8	Dumitrescu 2005 McPherson 2000
Geografische regio (Noord-Amerika en Noord Europa versus Verre Oosten, Afrika en Zuid Amerika)	5 – 10	Dumitrescu 2005
Mammografisch hoge densiteit	4 - 6	Boyd 2010
	4 - 5	

Atypische benigne mamma-afwijkingen: Atypische (ductale of lobulaire) hyperplasie, flat epithelial atypia, lobulair carcinoma in situ, papillaire laesies en complex sclerosende laesies (radial scars)		Dumitrescu 2005 McPherson 2000 Morrow 1999 Santen 2005
Bestraling in voorgeschiedenis; bestraling thorax en/of oksel, bijvoorbeeld vanwege Hodgkin's lymfoom voor het 40ste jaar	3 - 20	De Bruin 2009 Van Leeuwen 2003 Aleman 2003
Mammacarcinoom of DCIS in voorgeschiedenis	2 - > 4	Morrow 1999
Late leeftijd eerste kind, na 35 jaar vs. voor 20 jaar	2	Dumitrescu 2005 McPherson 2000
Hoge botdichtheid postmenopauzaal	2 – 3,5	Dumitrescu 2005
Diethylstilbestrol (DES) tijdens zwangerschap	2	McPherson 2000
Late menopauze, na 54 jaar	≤ 2	Dumitrescu 2005 McPherson 2000 Morrow 1999
Nullipariteit	< 2	Dumitrescu 2005 McPherson 2000 Morrow 1999
Hormonale substitutie therapie (HST), gebruik meer dan 10 jaar	1,4 – 3	Dumitrescu 2005
Alcoholgebruik, risico dosisafhankelijk, 2-5 consumpties per dag vs. geen alcoholgebruik	1,2 – 1,5	Brennan SF 2010 Key 2006 Li 2010
Orale anticonceptie, recent gebruik gebruik in verleden	1,2 – 2,4 1.0-1.2	Dumitrescu 2005 Cibula 2010
Mutaties in andere hoog penetrante genen; p53, PTEN	1 - 6	Dumitrescu 2005
Vroege menarche, voor 11 jaar	1- 3	Dumitrescu 2005 McPherson 2000 Morrow 1999
Lichamelijke inspanning 5x per week vs. inactief	0.85	Patterson 2010 Bernstein 2009
In vitro fertilisatie	Niet duidelijk verhoogd	Salhab 2005 Dor 2002 Zreik 2010
Overgewicht Premenopauzaal, body mass index > 35 Postmenopauzaal, body mass index > 35	0,7 2	McPherson 2000

Algemene populatie

Voor twee risicofactoren, toegenomen leeftijd boven het 50e jaar én vrouwelijk geslacht wordt gescreend in het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Over geografische regio kan worden opgemerkt dat het verschil minder groot wordt naarmate mensen uit een laagrisico gebied (bijvoorbeeld Azië) langer wonen in een hoogrisico gebied (bijvoorbeeld Noord-Amerika).

Genetische risicofactoren

De genmutaties in de BRCA1 en 2 genen zijn de belangrijkste genetische risicofactoren met een RR van 6-8. Daarnaast zijn er enkele zeldzame tumorsyndromen, veroorzaakt door hoogpenetrante genen, waarbij ook mammacarcinoom voorkomt. De belangrijkste zijn Li Fraumeni (P53), Cowden syndroom (PTEN), Peutz-Jeghers (STK11) en familiair diffuus maagcarcinoom (CDH1). Voor meer informatie over deze syndromen: www.vkgn.org.

Een eerstegraads verwant met mammacarcinoom geeft een RR van 1 tot 4, afhankelijk van de leeftijd en verdere familiale belasting. Bij vrouwen met mammacarcinoom in de familie hangt het RR sterk af van het aantal verwanten, of sprake is van eerste of tweedegraads verwantschap en op welke leeftijd het mammacarcinoom optrad. Als uitsluitend sprake is van verwanten met mammacarcinoom in de 3e graad, is het RR onvoldoende verhoogd om screening buiten het BOB te rechtvaardigen. Zie beslisboom bij [Verwijzingsadvies naar een klinisch genetisch spreekuur](#).

Hormonale risicofactoren

Risicofactoren met een RR van 2 en hoger betreffen leeftijd eerste kind na het 35e jaar en hoge botdichtheid postmenopauzaal. Omdat oestrogeen kan bijdragen aan een hoge botdichtheid, zou oestrogeengebruik als onderdeel van hormonale substitietherapie een direct verband kunnen hebben als risicofactor in het ontstaan voor mammacarcinoom. Hierdoor zou niet de hoge botdichtheid, maar oestrogeengebruik de risicofactor kunnen zijn die een RR van 2 en hoger geeft.

DES-gebruik tijdens zwangerschap geeft een RR van 2, evenals overgewicht postmenopauzaal.

Een RR tot 2 is gepubliceerd voor menopauze na 54 jaar. Menarche voor de leeftijd van 11 geeft een RR van 1-3. Langdurig gebruik van hormonale substitietherapie geeft een RR van 1,4 tot 3. Gebruik van orale anticonceptiva geeft in de meeste studies een RR van minder dan 2. Over in vitro fertilisatie valt op te merken dat er thans geen duidelijke evidence is dit het risico op mammacarcinoom verhoogt.

Vele andere risicofactoren zijn weliswaar geassocieerd met een statistisch significante toename van risico in grote populaties, maar zijn van weinig praktische betekenis voor een individuele vrouw.

Een uitzondering hierop vormen de vrouwen die thorax of okselbestraling hebben ondergaan voor het 40ste levensjaar, meestal in het kader van Hodgkin's lymfoom.

Er zijn geen prospectieve studies over deze groep. In een retrospectieve studie bij 91 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 42 jaar, behandeld voor M.Hodgkin, werden 10 carcinomen gevonden in een tijdsbestek van 10 jaar; 4 alleen met MRI, 3 met mammografie én MRI en 3 alleen met mammografie (op basis van microcalcificaties) [Sung, 2011].

Op basis van risicoinschatting wordt aan hen vanaf 8 jaar na de radiotherapie jaarlijks hetzelfde screeningsprogramma aangeboden als dat van de genmutatiedraagsters, zie hiervoor paragraaf 1.3.2, tabel 2.

Een andere uitzondering zijn vrouwen die bestraald zijn op de mamma regio in verband met andere vormen van kinderkanker, o.a. Wilms tumor, sarcoom, neuroblastoom of non-Hodgkin lymfoom. Zie voor informatie over de exacte definitie van risicogroepen en het bijbehorende screeningsbeleid voor mammacarcinoom na behandeling van kinderkanker de richtlijn follow-up na kinderkanker deel 1, 2 en 3 (www.skion.nl).

Voor vrouwen die thoraxbestraling ondergingen op een leeftijd ouder dan 40 jaar kan screening worden gestart 10 jaar na de radiotherapie. Dit betekent, dat bij deze vrouwen het BOB volstaat.

Conclusies:

Niveau 2	Het is aangetoond dat de volgende risicofactoren voor een vrouw een $RR \geq 4$ geven op het ontstaan van mammacarcinoom: • dragerschap van mutaties in de hoog penetrante genen waaronder BRCA1 of 2; • zeer sterk belaste familieanamnese zonder aangetoonde mutatie in BRCA1 of 2; • thoraxbestraling in de voorgeschiedenis voor het 40ste levensjaar; • atypische benigne mamma-afwijkingen bestaande uit atypische (ductale of lobulaire) hyperplasie, flat epithelial atypia, lobulair carcinoma in situ, papillaire laesies en complex scleroserende laesies (radial scars); • doorgemaakt ductaal carcinoma in situ; • doorgemaakt mammacarcinoom; • mammografisch hoge densiteit op oudere leeftijd. B Dumitrescu 2005, Morrow 1999, McPherson 2000, Santen 2005
---------------------	---

Overwegingen:

In navolgende teksten komt een zeer sterk verhoogd risico ongeveer overeen met een RR 6-8, een sterk verhoogd risico met een RR 3-4 een matig verhoogd risico met een RR 2-3 en $RR < 2$ met licht verhoogd risico.

Er is geen consensus hoe de mate van risicoverhoging te definiëren. Verschillende risicofactoren zijn meestal in verschillende populaties onderzocht waardoor het zonder meer bij elkaar optellen niet mogelijk is. Er bestaan echter wel modellen die een aantal risicofactoren combineren, zoals menarche, leeftijd geboorte eerste kind en eerstegraads verwant met mammacarcinoom [Gail, 1989; Tyrer, 2004].

De epidemiologisch aangetoonde relatie tussen dens klierweefsel en een verhoogd risico op mammacarcinoom geldt zowel voor premenopauzale als voor postmenopauzale populaties [MacCormack, 2006]. Het lijkt paradoxaal, dat het percentage klierweefsel afneemt met de leeftijd, terwijl de carcinoom

incidentie toeneemt. Maar deze paradox kan worden verklaard: het gaat hierbij vooral om de blootstelling aan hormonen, groeifactoren en effecten, die menarche, zwangerschap en menopauze hebben op het klierweefsel. Ook is dens klierweefsel geassocieerd met atypische benigne mamma-afwijkingen. De densiteit van het mamma-weefsel heeft een erfelijke component.

Omdat de relatie tussen dens klierweefsel en mammacarcinoom vooral is aangetoond bij screeningspopulaties, kunnen hieraan geen adviezen ten aanzien van screening met andere middelen worden verbonden [Boyd, 2010].

De toename van de incidentie van mammacarcinoom in het algemeen en de hoge frequentie van lichte risicofactoren, zoals laag kindertal en hoge leeftijd eerste zwangerschap doet de vraag toenemen naar screening buiten het BOB. Hierop moet met goede voorlichting worden gereageerd. Als alle vrouwen met lichte risicofactoren buiten het BOB om voor een jaarlijkse mammografie de afdeling radiologie van een ziekenhuis gaan bezoeken, betekent dit voor deze afdelingen een zware belasting. Bovendien is het de vraag of die afdelingen voor deze screeningstaak inhoudelijk voldoende geëquipeerd zijn en of dit mogelijk in strijd is met de WBO (Wet op het bevolkingsonderzoek).

In de voorlichting aan vrouwen die zich zorgen maken over hun risico op mammacarcinoom zijn de volgende zaken van belang: De meeste vrouwen zullen geen mammacarcinoom ontwikkelen. Van degenen die wel mammacarcinoom ontwikkelen hebben de meesten geen familiale belasting. Voor de meeste vrouwen is een toename in leeftijd de belangrijkste risicofactor voor het krijgen van mammacarcinoom.

Indicatie voor spoed DNA-diagnostiek

Aanbevelingen:

Bij de diagnose mammacarcinoom dient de tumorbehandeling voorop te staan.

Spoed DNA-diagnostiek naar een mutatie in het BRCA1/2 gen kan overwogen worden indien de vrouw consequenties wil verbinden aan het vinden van een pathogene mutatie betreffende de primaire mammachirurgie.

Vrouwen die hiervoor in aanmerking kunnen komen zijn:

- hoogrisico op BRCA1 of 2 mutatie,
- jonge vrouwen (< 40 jaar), mammacarcinoom in zeer vroeg stadium.

Aangezien de advisering over de beslissing tot inzetten van spoed DNA-diagnostiek voor BRCA1/2 mutaties erg complex is, dient minimaal zowel de klinisch geneticus, medisch- en chirurgisch oncoloog betrokken te zijn en is verwijzing naar een centrum met expertise gewenst.

De vrouwen moeten worden geïnformeerd dat preventieve contralaterale mastectomie (PCM) hun overleving vrijwel niet beïnvloedt, maar wel het risico op contralateraal mammacarcinoom sterk reduceert.

Literatuurbespreking:

Spoeddiagnostiek naar een oorzakelijk DNA-defect voor mammacarcinoom zou zinvol kunnen zijn als men aan een erfelijke aandoening denkt die consequenties heeft voor de lokale behandeling van het primair mammacarcinoom resulterend in overlevingswinst. Een vrouw met mammacarcinoom op basis van een BRCA1 of 2 mutatie heeft naast het risico op recidief, een verhoogd risico op een tweede primaire tumor, meestal contralateraal. Dit risico wordt meebepaald door: leeftijd bij diagnose van het primaire mammacarcinoom, adjuvante behandeling van het primaire mammacarcinoom (radiotherapie, chemo- en/of hormonale therapie) en profylactische adnexextirpatie.

Voor een indicatie voor spoed DNA diagnostiek is het van belang te weten:

1. Verdient bij een aangetoonde mutatie een bepaalde primaire behandeling de voorkeur met het oog op recidief?
2. Kan een gelijktijdig verrichte preventieve contralaterale mastectomie (PCM) een duidelijke overlevingswinst geven?

Ad 1: Risico op ipsilateraal recidief

In een systematische review hadden BRCA genmutatiedraagsters in 5 van de 17 studies een verhoogd risico op ipsilateraal recidief, een slechtere overleving in 4 van de 14 studies [Liebens, 2007]. In een later

gepubliceerde studie in 223 mammacarcinoompatiënten met een BRCA1 mutatie, 103 mammacarcinoompatiënten met een BRCA2 mutatie, 311 mammacarcinoompatiënten met hoog familiair risico maar zonder mutatie en 759 mammacarcinoompatiënten zonder familiale belasting was het risico op ipsilaterale recidief tussen deze 4 groepen niet verschillend. De incidentie na 10 jaar was respectievelijk 16%, 17%, 15% en 21% [Brekelmans, 2007]. Garcia-Etienne (2009) beschrijft in een vergelijking van 54 mammacarcinoompatiënten met een BRCA1/2 mutatie die gematched werden met 162 patiënten met sporadisch mammacarcinoom een 10 jaars cumulatieve incidentie van ipsilateraal recidief van 27% voor de genmutatiedraagsters en 4% voor de sporadische controles.

Ook de studies van Pierce (2010) en Kirova (2010) melden een iets grotere kans op ipsilateraal recidief, maar dit beïnvloedt niet de overleving. Metcalfe (2011) volgde 396 genmutatiedraagsters met MST, het risico op ipsilateraal recidief bedroeg 1,2% per jaar. Het risico was lager bij vrouwen die behandeld werden met radiotherapie, chemotherapie of oöphorectomie. Voorlopig zijn er geen sterke argumenten om een gediagnosticeerd mammacarcinoom bij een BRCA genmutatiedraagster anders te behandelen dan niet-genmutatiedraagsters.

Ad 2: Risico op contralateraal mammacarcinoom

Verschillende grote studies hebben aangetoond dat er een sterk verhoogd risico is op een tweede diagnose mammacarcinoom bij BRCA genmutatiedraagsters. Liebens vond dit in 14 van de 16 studies [Liebens, 2006]. De 10 jaars risico's op contralateraal mammacarcinoom varieerden daarbij van 25- 31% voor BRCA genmutatiedraagsters in vergelijking met 4-8% voor sporadisch mammacarcinoom. Recentere studies bevestigen het sterk verhoogde risico op een contralaterale tumor. Graeser (2009) vond na 25 jaar dat ruim 47% van de BRCA mammacarcinoompatiënten een contralaterale tumor heeft ontwikkeld. Een jongere leeftijd tijdens de diagnose van de eerste tumor heeft een significant hoger risico: na 25 jaar heeft 63% van de patiënten met een BRCA1 mutatie, die jonger dan 40 jaar waren ten tijde van de eerste diagnose mammacarcinoom, contralateraal mammacarcinoom ontwikkeld in vergelijking tot 20% van degenen die ouder dan 50 jaar waren ten tijde van de eerste diagnose mammacarcinoom. Ook de studies van van der Kolk (2010) en Malone (2010) zijn in overeenstemming met deze resultaten.

De studie van Domchek (2010), een multicenter cohort van 2.482 vrouwen met een BRCA1/2 mutatie, beschrijft de effecten van risicoreducerende chirurgie. Risicoreducerende mastectomie is geassocieerd met een significant lager risico op mammacarcinoom, er werd geen mammacarcinoom vastgesteld in een groep van 247 vrouwen die een risicoreducerende mastectomie hadden ondergaan. Er is geen duidelijke overlevingswinst na risicoreducerende mastectomie. Brekelmans (2007) vond na correctie voor stadium en therapie dat een contralateraal carcinoom niet van invloed was op de overleving. Van Sprundel (2005) toonde in 145 BRCA1/2 genmutatiedraagsters wel bij univariate analyse, maar niet bij multivariate analyse overlevingswinst aan door PCM. Hierin werd gevonden dat de overleving bepaald wordt door de kenmerken van het primaire carcinoom. Peralta (2000) vond in een kleine studie wel een betere ziektevrije overleving na PCM, maar geen verschil in overleving. Heron (2000) toonde bij 1.465 patiënten geen slechtere overleving in geval van een contralateraal mammacarcinoom.

Risicoreducerende (preventieve) bilaterale salpingo-oöphorectomie (pBSO) is in de studie van Domchek (2010) geassocieerd met een significant lager risico op ovariumcarcinoom in zowel BRCA1 als BRCA 2 genmutatiedraagsters en bij degenen met en zonder mammacarcinoom in de voorgeschiedenis. Na pBSO in zowel BRCA1 als BRCA2 genmutatiedraagsters is er een significant lager risico op mammacarcinoom, een daling van de mortaliteit in totaal, maar ook van mammacarcinoom en ovariumcarcinoom geïnduceerde mortaliteit.

Conclusies:

<u>Niveau 2</u>	Er is geen duidelijke contra-indicatie voor mammasparende therapie bij een aangetoonde BRCA1/2 genmutatie. B Liebans 2007, Brekelmans 2007, Garcia-Etienne 2009.
<u>Niveau 2</u>	Er is een sterk verhoogd risico op contralateraal mammacarcinoom bij BRCA1/2 genmutatiedraagsters. Risico-reducerende mastectomie resulteert in een significante reductie van een tweede diagnose mammacarcinoom. B Liebans 2007, Domchek 2010

Niveau 2	Er is geen duidelijke overlevingswinst aangetoond door risicoreducerende contralaterale mastectomie. De overleving wordt voornamelijk bepaald door de prognose en therapie van het primaire mammacarcinoom. B Brekelmans 2007, van Sprundel 2005, Peralta 2000
Niveau 3	Na risico reducerende salpingo-oophorectomie in BRCA1/2 genmutatiedraagsters is er een significant lager risico op mammacarcinoom, een daling van de mortaliteit in totaal, maar ook mammacarcinoom en ovariumcarcinoom geïnduceerde mortaliteit. B Domchek 2010

Screening op ovariumcarcinoom

Aanbevelingen:

De werkgroep adviseert vrouwen met een verhoogd risico op ovariumcarcinoom door BRCA1/2 genmutaties voor te lichten over de voor- en nadelen van screening en preventieve bilaterale salpingo-oöphorectomie (pBSO) en hen een pBSO in overweging te geven vanaf 35 resp. 40 jaar.

De werkgroep adviseert pBSO te overwegen vanaf 35 jaar bij BRCA1 en vanaf 40 jaar bij BRCA2.

Literatuurbespreking:

Er is gekeken of screening op ovariumcarcinoom bij vrouwen met familiale belasting voor mamma/ovarium (en tuba) carcinoom kosteneffectief is. De meest recente Nederlandse studie omvat een groep van 888 BRCA1/2 draagsters die jaarlijkse screening met echo en bepaling van CA125 ondergingen. Vijf van de 10 ovariumcarcinomen die in deze groep geconstateerd werden waren intervalcarcinomen, gediagnosticeerd tussen 3-10 maanden na een normale screening en acht ervan waren stadium III/IV [Hermsen 2007]. Er is tot op heden geen bewijs dat routinematige screening voor ovariumcarcinoom leidt tot het vaststellen van een vroeg stadium van ovariumcarcinoom en vermindering van de mortaliteit. Ook andere auteurs komen tot de conclusie dat screening op ovariumcarcinoom bij vrouwen met een mutatie of erfelijke belasting voor mamma en/of ovariumcarcinoom niet kosteneffectief is [Stirling, 2005; Oei, 2006; Vasen, 2005; Meeuwissen, 2005].

Conclusies:

Niveau 2	Screening op ovariumcarcinoom bij vrouwen met een BRCA1/2 mutatie of erfelijke belasting voor mamma en/of ovariumcarcinoom is niet kosteneffectief. B Oei 2006, Vasen 2005, Meeuwissen 2005, Stirling 2005, Hermsen 2007
----------	---

Overwegingen:

Ovariumcarcinoom kent met de huidige diagnostische tests geen detecteerbaar voorstadium en voldoet daardoor niet aan de criteria voor screening. Een alternatief voor screening op ovariumcarcinoom is op dit moment een preventieve bilaterale salpingo-oöphorectomie (pBSO). Een meta-analyse van 10 studies over de effecten van een pBSO laat een 80% reductie in ovariumcarcinoom en 50% reductie in mammacarcinoom zien bij BRCA1/2 mutatiedraagsters waarbij de resultaten van de verschillende studies consistent zijn [Rebbeck 2009]. Bilaterale pBSO onder de leeftijd van 45 jaar gaat gepaard met een toegenomen mortaliteit, vooral als er geen hormoonvervangende therapie wordt gegeven [Rivera, 2009]. Andere nadelen zijn de overgangsklachten en slechter seksueel functioneren [Madalinska, 2005; Madalinska, 2006].

Beschreven effecten van een vroege menopauze zijn een verhoogde kans op onder andere cardiovasculaire aandoeningen, neurologische aandoeningen, osteoporose en stemmingsstoornissen,

deels te verminderen door hormoonvervangende therapie [Sushter, 2010], waarbij het onbekend is of en in welke mate dit ook voor vrouwen met een BRCA1/2 mutatie geldt die premenopauzeel een pBSO ondergaan. Het is van belang om deze groep vrouwen te vervolgen om inzicht te krijgen in de late effecten van een premenopauzaal pBSO. Bij een studie van Rebbeck (2005) onder BRCA1/2 mutatiedraagsters verandert het verminderde risico op mammacarcinoom niet substantieel bij kortdurend hormoonvervangende therapie na pBSO.

Vanaf 35-jarige leeftijd worden de vrouwen met een BRCA1/2 mutatie verwezen naar de gynecoloog, waarbij ze in aanmerking komen voor een pBSO vanaf 35-40 jaar bij BRCA1 en vanaf 40-45 jaar bij BRCA2. Er is geen consensus over het beleid tot pBSO. Er zijn gynaecologen die tot het moment van pBSO jaarlijks screening verrichten. Nadeel van een dergelijke benadering is de kans op foutpositieve uitslagen en de daarbij behorende onnodige aanvullende diagnostiek en hierdoor toename van ongerustheid bij de vrouw. Andere gynecologen begeleiden de BRCA mutatiedraagsters in hun keuze om het optimale moment te bepalen voor een pBSO en bieden geen screening aan. Het is dan ook gewenst vrouwen voor te lichten over de voor- en nadelen van screening en pBSO.

Verwijzingsadvies naar een klinisch genetisch spreekuur

Aanbevelingen:

Wie komen voor screening buiten het BOB in aanmerking?

Een relatief risico (RR) van 1 komt in Nederland ongeveer overeen met een LTR van 10%.

RR 6-8 = zeer sterk verhoogd risico, meestal op basis van genmutatie BRCA 1/2

RR 3-4 = sterk verhoogd risico

RR 2-3 = matig verhoogd risico

RR <2 en >1 = licht verhoogd risico

Screening is zeker geïndiceerd bij:

- Dragerschap van BRCA1 of 2 mutaties en andere hoogpenetrante genen
- Thoraxbestraling voor het 40ste levensjaar in de voorgeschiedenis
- Atypische benigne mamma-afwijkingen: atypische (ductale of lobulaire) hyperplasie, flat epithelial atypia, lobulair carcinoma in situ, papillaire laesies en complex sclerosende laesies (radial scars)
- Doorgemaakt mammacarcinoom of DCIS.

Screening wordt geadviseerd bij:

- RR tussen 2 en 4 bij (matig of sterk) belaste familieanamnese
- HRT-gebruik langer dan 10 jaar.

Screening wordt niet geadviseerd:

- vanwege dens of zeer dens mammaweefsel.

Screening kan worden stopgezet:

- na het 75ste levensjaar

Hoe te screenen?

Controleschema's voor vrouwen zonder mammacarcinoom in de eigen anamnese maar met een verhoogd risico voor mammacarcinoom.

Screening bij een matig verhoogd risico (RR 2-3) op basis van belaste familieanamnese en bij HRT langer dan 10 jaar:

- Vanaf 40 tot 50 jaar, jaarlijks mammografie aan te vragen door de huisarts.
- Vanaf 50 tot 75 jaar deelname aan het BOB.

Screening bij sterk verhoogd risico (RR 3-4) op basis van belaste familieanamnese:

- Vanaf 35 tot 60 jaar, jaarlijks mammografie en klinisch borstonderzoek uit te voeren door specialist op dit terrein.
- Vanaf 60 tot 75 jaar deelname aan het BOB.

Screening bij BRCA1 of 2 mutatie draagsters of zij die hier een 50% kans voor hebben (RR 6-8):

- Controles uit te voeren door polikliniek erfelijke/familiaire tumoren /multidisciplinair team.
- Vanaf 25 tot 60 jaar jaarlijks MRI
- Vanaf 25 tot 60 jaar jaarlijks klinisch borstonderzoek.
- Vanaf 30 tot 75 jaar jaarlijks mammografie,
- Afhankelijk van beoordeelbaarheid mammogram volstaat vanaf 60 tot 75 jaar tweejaarlijks mammografie, in het ziekenhuis waar de vrouw gecontroleerd wordt of via het BOB.
- Na preventieve profylactische (bilaterale) mastectomie geen indicatie voor controle.

Screening bij overige hoogpenetrante genen: zie www.vkgn.org

- Afhankelijk van beoordeelbaarheid mammogram volstaat vanaf 60 tot 75 jaar tweejaarlijks mammografie, in het ziekenhuis waar de vrouw gecontroleerd wordt of via het BOB.

Screening bij thoraxbestraling in de voorgeschiedenis:

- Bij radiotherapie voor het 40ste levensjaar: zie www.skion.nl;
- Bij radiotherapie na het 40ste levensjaar: instroom in BOB
- Afhankelijk van beoordeelbaarheid mammogram volstaat vanaf 60 tot 75 jaar tweejaarlijks mammografie, in het ziekenhuis waar de vrouw gecontroleerd wordt of via het BOB.

Screening atypische benigne mamma afwijkingen:

- Jaarlijks mammografie vanaf 1 jaar na diagnose.
- Afhankelijk van beoordeelbaarheid mammogram volstaat, vanaf 60 tot 75 jaar eens in de twee jaar mammografie in het ziekenhuis waar de vrouw gecontroleerd wordt.

Screening doorgemaakt mammacarcinoom of DCIS

- Jaarlijks mammografie vanaf 1 jaar na diagnose.
- Screening met MRI wordt niet geadviseerd (ongeacht detectiemethode primaire tumor)
- Zie voor volledige controleschema na DCIS of mammacarcinoom [Nazorg](http://Nazorg.nl).

Onderstaande tabel en beide [flowcharts](#) zijn opgesteld als hulpmiddel gebruikt voor het verdere beleid bij familiale belasting. Indien van toepassing: lees de tabel en flowcharts geheel door.

Tabel 1. Informatie nodig voor het afnemen van de familieanamnese

Voor het afnemen van de familieanamnese is informatie over ten minste eerste- en tweedegraads verwanten in de paternale en maternale tak belangrijk. De arts informeert daartoe naar het voorkomen van mammacarcinoom, het eventuele bilaterale karakter van tumoren, en andere tumoren in de zelfde tak van de familie, in het bijzonder ovariumcarcinoom, tubacarcinoom en prostaatcarcinoom. De hoogte van het risico wordt ingeschat aan de hand van het aantal 1e graads, 2e graads of 3e graads familieleden met mammacarcinoom en de leeftijd waarop bij hun de diagnose werd gesteld. Het te volgen beleid voor de gezonde om screening vragende vrouw wordt bepaald door haar leeftijd en het levensrisico op mammacarcinoom op basis van de familiale belasting (zie [flowchart 1](#)). Alle aangedane verwanten zijn aan dezelfde zijde van de familie en zijn familie van de adviesvrager.

Eerstegraads verwanten: vader, moeder, dochter, zoon, broer, zus.

Tweedegraads verwanten: grootouders, kleinkinderen, ooms en tantes, kinderen van broers en zussen, halfbroers en halfzusters.

Derdegraads verwanten: overgrootouders, achterkleinkinderen, oudoom en oudtante, neven en nichten (kinderen van ooms en tantes).

Wees alert op combinatie mammacarcinoom in familie en Joodse/Ashkenazi voorouders. Vrouwen met Joodse/Ashkenazi voorouders hebben een 5-10 maal grotere kans om draagster van een BRCA 1/2 mutatie te zijn.

Flowcharts 1 en 2: indicaties voor screening buiten het BOB en reden voor verwijzing naar een klinisch genetisch spreekuur.

Vrouwen met een leeftijd tussen 40 en 50 jaar, zonder mammacarcinoom in de voorgeschiedenis, komen voor screening buiten het BOB en/of verwijzing naar een klinisch genetisch spreekuur in aanmerking indien zij voldoen aan ten minste één van de kenmerken uit [flowchart 1](#).

Een vrouw **met mammacarcinoom en/of ovarium/tubacarcinoom en haar eerste graadsverwanten** komen voor screening buiten het BOB en/of verwijzing naar een klinisch genetisch spreekuur in aanmerking indien zij voldoen aan ten minste één van de kenmerken uit [flowchart 2](#).

Literatuurbespreking:

Uitgangspunt

Voor het opstellen van deze verwijscriteria is gebruik gemaakt van de bevindingen zoals beschreven in [Risicofactoren](#) en [Indicatie van spoed DNA-diagnostiek](#). Er is gekozen om de risico's weer te geven door middel van RR's. Voor Nederland komt een RR van 1 ongeveer overeen met een LTR van 10%.

In [Risicofactoren](#) zijn aanbevelingen geformuleerd voor $RR \geq 4$, waarbij moet worden overwogen of screening buiten het BOB haalbaar is. Van de risicofactoren in het ontstaan van mammacarcinoom met een RR tussen 2 en 4 wordt tot op heden screening buiten het BOB aangeboden bij een matig belaste familieanamnese. De grens voor screening buiten het bevolkingsonderzoek in verband met een belaste familieanamnese is dus een RR van 2. Deze grens berust echter niet op wetenschappelijk bewijs, noch zijn er gegevens over het rendement van deze benadering. Wel sluit deze grenswaarden aan op richtlijnen die zowel in Nederland als internationaal worden gehanteerd [STOET/VKGN, 2010; NICE, 2006]. Belangrijke punten in de verwijscriteria betreffen de start- en eindleeftijd van screening buiten het BOB, de waarde van het klinisch borstonderzoek en periodiek borstzelfonderzoek, en verwijscriteria voor DNA diagnostiek. Zie hiervoor ook de [flowcharts](#).

Overwegingen voor de startleeftijd van screening met behulp van mammografie buiten het BOB

Verhoogd risico op basis van familiale belasting

Op basis van kosteneffectiviteit en op basis van stralenbelasting werd gevonden dat er sprake moet zijn van een RR van ten minste 3 bij een vrouwen jonger dan 40 jaar om screening buiten het BOB te rechtvaardigen.

Matige familiale belasting

Een acceptabele startleeftijd voor screening buiten het BOB van asymptomatische vrouwen met een matig belaste familieanamnese (RR 2-3), zonder aangetoonde genmutatie is niet meer 35 jaar, maar 40 jaar.

Sterke familiale belasting

Voor vrouwen met sterke familiale belasting, maar geen genmutatie (RR 3-4) blijft de startleeftijd voor screening buiten het BOB 35 jaar. Bij optreden van mammacarcinoom op zeer jonge leeftijd in deze groep (< 35 jaar) wordt een startleeftijd jonger dan 35 jaar niet geadviseerd. Ook screening met MRI wordt niet geadviseerd (behoudens in studieverband), [Screening met behulp van MRI](#).

Genmutatiedraagsters en overige hoogpenetrante genen

Voor BRCA1/2 mutatiedraagsters met een RR van 6-8 wordt een startleeftijd voor mammografie jonger dan 30 jaar niet aangeraden. Vanaf 25-jarige leeftijd kan wel gestart worden met MRI screening. De screening dient dan jaarlijks plaats te vinden [Rijnsburger, 2010; van der Kolk, 2010].

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen, zoals Li Fraumeni (p53), Cowden syndroom (PTEN), Peutz-Jeghers (STK11) en familiair diffuus maagcarcinoom (CDH1) hebben een LTR om mammacarcinoom te ontwikkelen variërend van 25 tot ruim 50%. Voor screeningsschema's zie www.vkgn.org. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit bij deze kleine groepen vrouwen. Bij het syndroom van Cowden heeft ongeveer 75% van de vrouwen uitgebreide benigne mammapathologie, hamartomen, fibroadenomen en fibrocysteuze afwijkingen, die de sensitiviteit voor opsporing van mammacarcinoom bemoeilijken, zowel op de mammografie als op de MRI [Farooq, 2010; Thull, 2004].

Overige informatie

Periodiek borstzelfonderzoek

Ten aanzien van periodiek borstzelfonderzoek is geconcludeerd dat deze handeling niet kan worden aanbevolen als methode om sterfte aan mammacarcinoom te verminderen. Kennis van het eigen lichaam kan echter wel een belangrijke functie hebben bij het herkennen van afwijkingen in de borst.

Klinisch borstonderzoek

Klinisch borstonderzoek als screeningsmethode is in de algemene populatie niet kosteneffectief. Men moet zich bewust zijn van de beperkte waarde van het klinisch borstonderzoek als screeningsmiddel, ook bij vrouwen die gescreend worden buiten het BOB, ofschoon het niet uitgesloten is dat de rol bij jonge vrouwen met verhoogd risico groter is [Chiarelli, 2009; Barton, 2009].

Klinische Genetica

De afdelingen Klinische Genetica coördineren veelal de multidisciplinaire poliklinieken erfelijke (of familiale) tumoren die te vinden zijn in de academische centra en de categorale kankerziekenhuizen: zie voor adressen de bijlagen. Hier kan een nadere risico-inschatting plaatsvinden op grond waarvan adviezen voor screening gegeven worden aan adviesvrager en familie. Indien technisch mogelijk kan DNA-onderzoek desgewenst deel uitmaken van het erfelijkheidsonderzoek. Ook kan hier psychosociale ondersteuning worden aangeboden.

DNA-onderzoek

Bij een detectiekans van ongeveer 10% of hoger op een mutatie in de BRCA1 en 2 genen wordt DNA-onderzoek aangeboden. Triple negatieve tumoren komen vaker voor bij BRCA1 genmutatiedraagsters. [Kwon, 2010]. DNA-diagnostiek naar erfelijke aanleg voor tumoren wordt in principe aangevraagd door de klinisch geneticus. De reden voor dit beleid is de klinische en genetische heterogeniteit van veel tumorsyndromen en de psychosociale belasting. Ook kan advies worden aangeboden als preventieve bilaterale mastectomie wordt overwogen. Zie hiervoor ook [klinisch borstonderzoek als screeningsmiddel](#).

Diagnostiek

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de volgende onderdelen:

- [Klinische aspecten](#)
- [Beeldvormende diagnostiek](#)
- [Preoperatieve stadiering](#)

Klinische aspecten

Literatuurbespreking:

Verwijscriteria van huisarts naar de tweede lijn voor symptomatische patiënten

De werkgroep heeft besloten de verwijscriteria uit de [NHG Standaard](#) 2008 over te nemen [de Bock NHG, 2008].

Verwijscriteria van huisarts naar de tweede lijn

Aanbevelingen:

De huisarts verwijst naar een mammateam of mammapoli als sprake is van door klinisch borstonderzoek geobjectiveerde symptomatologie:

- Aanwijzingen voor maligniteit
- Lokale palpabele afwijking met verdacht mammogram
- Persisterende klachten (3 maanden) met niet-verdacht mammogram:
 - ♦ Lokale palpabele afwijking
 - ♦ Een door de vrouw gevoeld knobbeltje
- Lokale pijn of gevoeligheid in één borst
- bruine of bloederige tepeluitvloed

De huisarts kan volstaan met verwijzing naar een afdeling Radiologie voor beeldvormende diagnostiek:

- Gelokaliseerde palpabele afwijking zonder aanwijzingen voor maligniteit
- Een door de vrouw gevoeld knobbeltje zonder aanwijzingen voor maligniteit
- Gelokaliseerde pijn of gevoeligheid in één borst zonder aanwijzingen voor maligniteit
- Diffuus knobbelig klierweefsel met klachten van mastopathie

Tepeluitvloed die niet bruin of bloederig is en diffuse pijnklachten in de borsten zijn bij afwezigheid van afwijkingen bij klinisch borstonderzoek geen indicatie voor beeldvormende diagnostiek.

Mastopathie is geen radiologische diagnose.

Literatuurbespreking:

Vrouwen met borstklachten wenden zich in de eerste plaats tot de huisarts. Deze dient elke klacht te laten volgen door een gerichte anamnese en klinisch borstonderzoek. Gezien het frequent voorkomen van familiale belasting voor mammacarcinoom dient bij iedere vrouw [gevraagd](#) te worden naar mogelijk maternaal of paternaal voorkomen van mammacarcinoom. Bij verder handelen, speelt naast de aard van de klachten ook de leeftijd van de vrouw een rol. De urgentie voor verder onderzoek en verwijzing is daarom bij oudere vrouwen groter dan bij jongere vrouwen. Op grond van de aard van de klachten kan rubricering in één van de volgende categorieën plaatsvinden, waaruit verder handelen volgt:

Lokale klachten of afwijkingen

- Bij aanwijzingen voor maligniteit (onregelmatige of slecht afgrensbare tumor, tumor die vastzit aan de huid en/of onderlaag, schilfering of eczeem van de tepel (en niet alleen de tepelhof), huid- en/of tepelintrekking, regionale lymfklierzwellen, non-puerperale mastitis die niet vlot geneest): verwijs direct naar een mammapoli.
- Bij lokale palpabele afwijking zonder aanwijzingen voor maligniteit en leeftijd van 30 jaar of ouder: mammogram. Bij jonge vrouwen echografie, tenzij de afwijking verdwenen is in een andere fase van de cyclus.
 - ♦ Bij verdachte uitslag: verwijs naar de mammapoli.
 - ♦ Bij gunstige uitslag: controle na 3 maanden. Bij nog aanwezige palpabele afwijking of toename in grootte: verwijs naar mammapoli.
- De vrouw voelt een knobbeltje, de huisarts niet: controleer na 2 weken. Als de vrouw iets blijft voelen: verricht alsnog mammografie (bij vrouwen jonger dan 30 jaar echografie). Bij aanhoudende klachten: verwijs naar mammapoli.
- Bij lokale pijn of gevoeligheid in één borst: controleer na 2 weken en bij aanhoudende klachten na 3 maanden; bij persisterende klachten: verricht mammografie. Bij aanhoudende pijnklachten 3 maanden na een negatieve uitslag van het mammogram: verwijs naar mammapoli.

Diffuse klachten of afwijkingen

- Diffuus knobbelig borstweefsel (vaak zijn er ook pijnklachten) wijst meestal op mastopathie. Vast, dicht, knobbelig borstklierweefsel kan een carcinoom maskeren en is daarom een indicatie voor een mammogram. Blijf waakzaam bij vrouwen met mammografisch dicht klierweefsel en herhaal bij nieuwe klachten het mammogram.
- Diffuus gevoelige of pijnlijke borsten zonder afwijkingen bij lichamelijk onderzoek vormen geen indicatie voor een mammogram.

Tepeluitvloed

- Denk bij bruine of bloederige tepeluitvloed aan een maligniteit. Een andere oorzaak kan een melkgangfistel zijn met een fistelopening op de rand van de tepelhof. Verwijs naar een mammapoli bij tepeluitvloed omdat mammografie onvoldoende houvast geeft.
- Enkel- of dubbelzijdige, melkachtige of heldere tepeluitvloed geeft geen reden om te denken aan mammacarcinoom en vormt geen indicatie voor mammografie of verwijzing.

Als een vrouw zich presenteert met nieuwe klachten is een recent mammogram zonder afwijkingen (BOB of anderszins) geen reden om van de geformuleerde richtlijnen af te wijken.

Indien aanvullend beeldvormend onderzoek geïndiceerd is, dient dit bij vrouwen ouder dan 30 jaar te bestaan uit mammografie, zo nodig aangevuld met echografie. Bij vrouwen jonger dan 30 jaar is echografie het onderzoek van keuze vanwege de geringe positief voorspellende waarde van mammografie bij deze groep. Uiteraard is mammografische evaluatie wel geïndiceerd als het echografisch onderzoek onvoldoende verklaring biedt. De huisarts geeft bij de aanvraag van beeldvormend onderzoek adequate informatie aan de radioloog over de indicatie (volgens de bovengenoemde rubricering), de zijdigheid, aard en lokalisatie van bij klinisch borstonderzoek gevonden afwijkingen, en gegevens van belang uit de anamnese (familiaire belasting, doorgemaakte mastitis, eerdere mammachirurgie, etc.).

Overwegingen:

Mastopathie is een verzamelbegrip van diverse klachten en aandoeningen van een of beide borsten zowel bij mannen als bij vrouwen. De hier gebruikte definitie luidt: vast, korrelig en hobbelig borstweefsel, gevoelig bij palpatie en soms spontaan pijnlijk, bij vrouwen vooral premenstrueel. Daarnaast kan sprake zijn van niet-cyclische klachten of pijn in de thoraxwand. In deze definitie zijn zowel palpatoire bevindingen als klachten van de patiënt betrokken. Begrippen als mastalgie, mastodynie en fibrocysteuze ziekte worden soms gehanteerd, maar geven slechts een deel van het probleem weer [Knuistingh Neven, 2007]. Bij mastopathie kunnen de volgende histologische veranderingen worden gezien: fibrocysteuze veranderingen, adenositis, sclyserende adenositis en epitheelproliferatie. Bij mammografie blijkt, dat bij het optreden van mastopathische klachten niet altijd sprake is van dens klierweefsel, maar er kan sprake zijn van micro- of macrocysten, van een korrelige of meer grillige klierstructuur, al dan niet in combinatie met dens klierweefsel, microcalcificaties en kalkmelk. Echografie is een goede aanvulling in geval van cysten, over de sensitiviteit van MRI verschillen de resultaten van de nog beperkte studieresultaten, mede omdat in de diverse studies wel wordt gecorreleerd met densiteit, maar niet met het klinische beeld [Boyd, 2006;

Kriege, 2006; Warren 2002].

Patiënten met mastopathische klachten en goed te onderzoeken borsten met weinig dens klierweefsel op het mammogram kunnen worden gerustgesteld. Bij patiënten die zich presenteren met recidiverende klachten, met persisterende knobbeligheid en dens klierweefsel is waakzaamheid geboden (zie boven), mede gezien het extra risico op mammacarcinoom bij dens klierweefsel [McCormack, 2006; Boyd, 2010].

Een valkuil is de palpabele, maar niet erg verontrustende afwijking die in tweede instantie toch maligne blijkt te zijn. Er bestaat een risico, dat de controle niet goed genoeg geregeld is. De afspraak om over 3 maanden terug te komen is de gezamenlijke verantwoordelijkheid van de patiënte en de arts. De arts moet de patiënte op dit punt expliciet instrueren.

Beeldvormende diagnostiek

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- Mammografie en echografie
- Verslaglegging m.b.v. het Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)
- Beeldvormende diagnostiek en punctie bij cysten
- Beeldvormende diagnostiek en punctie bij fibroadenoom
- Beeldvormende diagnostiek bij siliconenprothesen
- Beeldvormende diagnostiek: MRI
- Differentiatie tussen benigne en maligne afwijkingen/nadere karakterisering

Mammografie en echografie

Literatuurbespreking:

De prevalentie van mammacarcinoom bij een patiënte met een palpabele afwijking ligt tussen 9-11%. Ze varieert sterk met de leeftijd: kleiner dan 1% bij vrouwen jonger dan 40 jaar, 9% bij vrouwen tussen 41 en 55 jaar en 37% bij vrouwen van 55 jaar en ouder [Kerlikowske, 2003].

Bij symptomatische vrouwen is de mammografie de basis van de beeldvorming. Als hiermee het symptoom onvoldoende kan worden verklaard (negatief mammogram) is aanvullend onderzoek middels echografie geïndiceerd. De sensitiviteit van diagnostische mammografie bedroeg in een grote retrospectieve studie die meer dan 40.000 mammografieën omvatte, gemiddeld 85,5% bij een specificiteit van 87,7% [Barlow, 2002]. De sensitiviteit was hoger, naarmate het mammaweefsel minder dens was en als er een oud mammogram ter vergelijking aanwezig was. Als de patiënte zelf een palpabele afwijking had geconstateerd, steeg de sensitiviteit; echter de specificiteit nam af. Een hoge leeftijd was geassocieerd met een hogere positief voorspellende waarde, terwijl in de jongere leeftijdsgroepen vaker aanvullend echografie geïndiceerd werd geacht. In deze studie kon de sensitiviteit van de mammografie separaat van de echografie niet goed worden bepaald. Uit een aantal kleinere studies, waarbij dit wel mogelijk was, lag de bijdrage van de echografie aan een maligne diagnose tussen de 6,5–14% [Zonderland, 1999; Flobbe, 2003; Moss, 1999]. De Sydney Breast Imaging Accuracy Study toont aan dat kennis van de voorafgaand aan de echografie gemaakte mammografie de diagnostische accuratesse verbetert [Irwig, 2006]. De relatie tussen sensitiviteit en specificiteit tussen mammografie, echografie en leeftijd is in deze studie weliswaar niet lineair, maar de echografie levert duidelijk meer op bij vrouwen jonger dan 45 jaar.

Een klein indicatiegebied voor mammografie is de aanwezigheid van metastasen van een onbekende primaire tumor. Door afwezigheid van grote series bestaat geen evidence over juiste keuze van diagnostiek. In de Richtlijn Primaire Tumor Onbekend [NVVP, 2011] en in de NICE Guideline 104 (2010) wordt de aanbeveling gedaan, dat beeldvormend onderzoek van afzonderlijke orgaansystemen moet worden aangevraagd op geleide van de resultaten van de pathologie (en immunohistochemie) en als er klinisch aanwijzingen voor zijn. Hiervan is zeker wel sprake bij axillaire lymfkliermetastasen van een adenocarcinoom. Als het mammogram hierbij negatief is, moet aanvullend MRI worden overwogen.

De triple diagnostiek is nog steeds de pijler onder de diagnose maligniteit [Houssami, 2003; Houssami,

2005; Chuo, 2003], maar dit is aan het veranderen bij palpabele afwijkingen die niet verdacht zijn voor maligniteit. Er is een toenemend aantal studies, waarin de negatief voorspellende waarde van een negatief mammogram en een negatief echogram zó hoog is, dat aanvullende punctie niet (meer) geïndiceerd wordt gevonden.

In vier studies, waarin een follow-up termijn van ten minste 2 jaar in acht werd genomen, varieerde de negatief voorspellende waarde van 97,3-100% [Dennis, 2001; Moy, 2002; Shetty, 2002; Soo, 2003]. Echografie heeft ook een hoge negatief voorspellende waarde als exclusief aanvullend diagnosticum bij palpabele afwijkingen die niet verdacht zijn voor maligniteit [Cid, 2004; Whitehouse, 2001]. De auteurs van bovengenoemde studies, ook zij die een positief voorspellende waarde van 100% bereikten blijven zich evenwel bewust van het gevaar van een vertraging bij de diagnose van een ten onrechte gemist carcinoom en bevelen in vrijwel alle studies ook klinische nazorg aan.

De verbetering van de beeldkwaliteit van hoge resolutie echografie heeft geleid tot een aantal studies naar de waarde van echografie bij microkalk. Ondanks het feit, dat met name polymorfe, maligne microkalk kan worden herkend, heeft dit geen meerwaarde in het diagnostische proces [Gufler, 2000; Yang, 2004].

Conclusies:

Niveau 1	De prevalentie van maligniteit bij palpabele afwijkingen is hoog, gemiddeld 9-11%. Deze prevalentie is afhankelijk van de leeftijd. De sensitiviteit van de mammografie neemt toe met de leeftijd en de aanwezigheid van oude foto's. A1 Kerlikowske 2003 A2 Barlow 2002
Niveau 1	De negatief voorspellende waarde van een normaal mammogram en echogram bij een klinisch onverdachte palpabele afwijking is hoog: 97,3–100%. A1 Kerlikowske 2003 A2 Dennis 2001, Moy 2002, Shetty 2002, Soo 2003

Overwegingen:

Het mammografisch onderzoek bij symptomatische patiënten moet ten minste bestaan uit opnamen in twee richtingen, craniocaudaal en medio-latero-oblique, zo nodig aangevuld met lokale compressieopnamen of vergrotingsopnamen van het symptomatische gebied. De identificatie van de afwijking kan worden vergemakkelijkt door opnamen met (loodkorrel) markering. De indicaties hiervoor worden gesteld door de radioloog.

Aanvullend echografisch onderzoek dient direct aansluitend aan het mammogram te worden uitgevoerd. Het moet worden uitgevoerd door een radioloog, die ook kennis heeft genomen van de bevindingen op mammografie. Het symptomatische gebied dient te worden onderzocht in twee richtingen. In het gebied rondom de mamilla levert het scanvlak radiair ten opzichte van de tepel vaak aanvullende informatie op. De transducerpositie moet aangegeven worden op de afbeelding.

Echografie is het onderzoek van eerste keuze bij vrouwen jonger dan 30 jaar, maar ook bij symptomatische vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. De reden hiervoor is het dense klierweefsel, niet de stralingsbelasting. Als er een mammografie-indicatie is, dient deze aansluitend uitgevoerd te worden. Screeningsonderzoeken kunnen bij deze groep vrouwen beter worden uitgesteld tot enkele maanden na de partus of beëindiging borstvoeding.

Additionele technieken, zoals kleurenDoppler, contrastechografie en elastografie hebben bij kleine groepen een meerwaarde, waarbij de operator-dependency echter van groot belang is. Dat deze ontwikkelingen niet op grote schaal geïmplementeerd worden heeft ook te maken met de lage drempel om een biopsie te verrichten.

De communicatie tussen de radioloog en de vrouw dient te verlopen zoals beschreven in de WGBO: de WGBO verplicht de radioloog als hulpverlener de vrouw informatie te verschaffen over de resultaten van het onderzoek, maar hij hoeft geen directe en definitieve uitslag te geven (Burgerlijk Wetboek, 1994). De radioloog kan de uitslag in algemene termen geven; in geval van slecht nieuws kan hij aangeven dat de aanvragende arts de vrouw nader zal inlichten, aangezien deze een beter overzicht heeft van alle gegevens.

Verslaglegging m.b.v. BI-RADS

Aanbevelingen:

Indicaties mammografie:

- Screening binnen het kader van het BOB
- Screening in verband met verhoogd risico
- In het kader van symptomatologie (bij vrouwen en mannen > 30 jaar)
- In het kader van metastasen van een onbekende primaire maligniteit: alleen als er klinisch of pathologisch aanwijzingen zijn voor maligniteit.

Indicaties echografie:

- Onderzoek van eerste keuze bij jonge (< 30 jaar) symptomatische vrouwen (en eventueel mannen)
- Onderzoek van eerste keuze bij symptomatische vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
- Additioneel onderzoek ter nadere karakterisering van een mammografisch gevonden massa
- Additioneel onderzoek ter nadere analyse van een palpabele afwijking die op mammografie dubieus of occult is
- Additioneel onderzoek ter nadere analyse van een niet-palpabele bevinding op mammografie
- Additioneel onderzoek ter nadere karakterisering van een met MRI gevonden incidentele laesie
- Ten behoeve van echogeleide punctie of biopsie

Uitvoering en verslaglegging mammografie en echografie:

- Indien na een echografie bij jonge vrouwen, zwangeren en vrouwen die borstvoeding geven een mammografie geïndiceerd is, dient dit direct aansluitend te worden uitgevoerd.
- In het radiologische verslag dient een verband gelegd te worden tussen de klinische bevindingen en de geïntegreerde radiologische bevindingen.
- Als meerdere beeldvormende technieken tijdens één bezoek zijn toegepast, dient een geïntegreerd verslag te worden gemaakt, waarbij het onderzoek met de hoogste verdenking op maligniteit de doorslag geeft.
- Het verslag dient te worden afgesloten met een conclusie en een advies, waarbij de BI-RADS classificatie moet worden toegekend.

BI-RADS 3

- Het toekennen van de eindcategorie BI-RADS 3, waarschijnlijk benigne, is voorbehouden aan die groep van afwijkingen, waarvan de radioloog denkt aan benigniteit, d.w.z. de kans op maligniteit is kleiner dan 2%.
- De wijze waarop met een BI-RADS 3 afwijking wordt omgegaan kan verschillen en is afhankelijk van de mogelijkheden m.b.t. punctie, maar ook van de wens van de patiënte en de voorkeur van de radioloog. Op grond hiervan dient een keuze gemaakt te worden tussen een punctie of een controle op korte termijn (6 maanden). Bij het beeld van een fibroadenoom volstaat eenmalige controle over 6 maanden, bij microcalcificaties wordt een controle over 6 maanden aanbevolen, gevolgd door controle na 12 maanden en 24 maanden.
- Bij een BI-RADS 3 afwijking bij een patiënte, die verwezen is door het BOB dient zoveel mogelijk gekozen te worden voor punctie, zodat de patiënte bij een benigne uitslag direct kan worden terugverwezen naar het BOB.
- Aanvullend MRI bij BI-RADS 3 afwijkingen als alternatief voor controle of biopsie wordt niet geadviseerd.

BI-RADS 4 en 5

De wijze waarop met een BI-RADS 4 en 5 afwijking wordt omgegaan is uniform: er dient materiaal voor pathologisch onderzoek te worden verkregen. Bij BI-RADS 4 afwijkingen kan bij uitzondering voor een tussentijdse controle na 6 maanden worden gekozen, na afweging van de risico's door het mammateam.

Literatuurbespreking:

Bij onderstaande tekst werd gebruik gemaakt van Kerlikowske (2003), drie interobserverstudies met

screeningspopulaties [Caplan, 1999; Lehman, 2002; Monticciolo, 2004], drie studies met geselecteerde afwijkingen op mammografie en echografie [Berg, 2002; Lazarus, 2006; Burnside 2007] en de BI-RADS atlas.

BI-RADS is ontwikkeld door het American College of Radiologists [ACR, 2003]. Het systeem bestaat sinds 1994 en bestaat thans uit een atlas, waarin gestandaardiseerde terminologie wordt behandeld ten behoeve van een gestandaardiseerd samengesteld verslag, met als doel door zijn uniformiteit de intercollegiale communicatie te verbeteren en het aantal fouten te verminderen. Voor wat betreft de mammografie en de echografie zijn de criteria, waaruit de eindcategorieën voortvloeien, gebaseerd op publicaties over de diagnostische waarde van deze criteria en kunnen derhalve als evidence-based worden beschouwd. Aanvankelijk werd de toepassing van het systeem beperkt door interobservervariatie, deze nam af naarmate het systeem meer gemeengoed werd. De Nederlandse Vereniging voor Radiologie heeft als interne indicator bij de kwaliteitsvisiteatie opgenomen het percentage mammografieverslagen waarin een BI-RADS classificatie is vermeld [NVvR, 2007].

Het verslag

Een goede verslaglegging begint bij een goede aanvraag. Deze dient informatie te bevatten over de klacht of de symptomatologie, het risicoprofiel en de voorgeschiedenis alsmede het klinisch borstonderzoek (zie [Klinische aspecten](#)).

Als meer dan één type onderzoek in één zitting wordt uitgevoerd dienen deze in één verslag met één conclusie te worden beschreven, omdat dit de duidelijkheid ten goede komt.

Een verslag dient beknopt te zijn en de door BI-RADS vastgestelde structuur te hebben:

- Vermelding van de indicatie van het onderzoek;
- Beschrijving van de samenstelling van het mammaweefsel op semi-kwantitatieve wijze (niet: zeer goed, goed, matig, slecht):
 - ◆ ACR 1 De mamma bestaat vrijwel volledig uit vetweefsel (< 25% klierweefsel);
 - ◆ ACR 2 Er zijn verspreid velden fibroglandulair weefsel (25-50% klierweefsel);
 - ◆ ACR 3 Heterogeen verspreide velden fibroglandulair weefsel (51-75% klierweefsel);
 - ◆ ACR 4 Zeer dens klierweefsel (> 75% klierweefsel);
- Beschrijving van nieuwe bevinding of verandering ten opzichte van vorige onderzoeken, inclusief grootte en lokalisatie. Correlatie met de symptomatologie;
- Concluderende beschrijving gevolgd door een BI-RADS eindcategorie, die de mate van verdenking weergeeft, en indien geïndiceerd aanbevelingen ten aanzien van controle of aanvullende diagnostiek.

Eindcategorieën BI-RADS classificatie en toelichting

Als zowel mammografie als echografie is verricht, dient een geïntegreerd verslag te worden gemaakt, waarbij het onderzoek met de hoogste verdenking op maligniteit de doorslag geeft voor wat betreft de BI-RADS-eindcategorie.

Let wel: de aanwezigheid van zeer dens klierweefsel heeft geen invloed op de BI-RADS eindcategorie. In de eindcategorie dient de radioloog zich uit te spreken over de mate waarin een afwijking radiologisch verdacht is voor maligniteit, ongeacht de densiteit of de beoordeelbaarheid van het klierweefsel.

BI-RADS 0 (Onvolledig onderzoek)

Additionele beeldvorming is geïndiceerd. Hieronder kan bijvoorbeeld worden verstaan een vergrotingsopname, echografie of vergelijking met eerdere onderzoeken, die niet voorhanden zijn. Veel mammografische onderzoeken in de screening, die voor doorverwijzing in aanmerking komen, behoren tot deze categorie. Op de radiologieafdelingen dient deze categorie als een voorlopige uitslag te worden toegepast en dient zo snel mogelijk gestreefd te worden naar completering.

BI-RADS 1 en 2 (Normaal en eenduidig benigne)

Het onderscheid tussen BI-RADS 1 en 2 is enigszins artificieel, maar kan helpen in de discussie met de behandelend arts over een bevinding op het mammogram met radiologisch benigne kenmerken, bijvoorbeeld een benigne verkalking of een oliecyte. Echografisch typische BI-RADS 2 afwijkingen zijn cysten en solide afwijkingen met benigne kenmerken, stabiel in de tijd. Als sprake is van status na een chirurgische ingreep, bijvoorbeeld mamma sparende therapie, mammareductie en mamma-augmentatie, wordt ook voor de BI-RADS 2 categorie gekozen.

Het percentage maligniteiten in deze categorieën hoort zeer klein te zijn, maar zal nooit nul zijn, omdat foutnegatieve bevindingen onvermijdelijk zijn.

BI-RADS 3 (Waarschijnlijk benigne)

Deze eindcategorie is voorbehouden aan afwijkingen op het mammogram of het echogram, waarbij de radioloog de kans op maligniteit zo laag inschat (< 2%), dat het verantwoord wordt geacht te volstaan met controleonderzoek. Meestal gaat het om afwijkingen met benigne aspect, waarbij geen vergelijkingsmateriaal voorhanden is, zoals (echografisch) solide afwijkingen met ronde, ovale of gelobde contouren, (mammografisch) scherp begrensde laesies, kleine groepjes ronde of ovale microcalcificaties of focale asymmetrie van het klierweefsel.

De wijze waarop met een BI-RADS 3 afwijking wordt omgegaan wijkt in Nederland af van de aanbevelingen van de ACR (2003), door verschil in organisatiestructuur. De werkgroep is van mening, dat naast controle ook gekozen kan worden voor biopsie. Als gekozen wordt voor controle, dan is controle eerder dan na 6 maanden over het algemeen niet zinvol [Graf, 2004; Vizcaino, 2001]. Na 6 maanden kan worden geadviseerd nog een controle na 12 en 24 maanden uit te voeren. Ook hier staat de radioloog voor een keuze: de duur van de controle kan worden aangepast aan de leeftijd van de patiënt en het type laesie: bij een jonge vrouw met een klein, typisch fibroadenoom kan worden volstaan met een eenmalige controle na 6 maanden, bij een oudere vrouw met een groepje waarschijnlijk benigne microcalcificaties kan worden gekozen voor een volledig controle tot 24 maanden. Als de laesie in de loop van de tijd stabiel blijft, kan de eindclassificatie worden omgezet in BI-RADS 2 (benigne).

Het belangrijkste nadeel van een controleadvies is de kans, dat de patiënte dit advies niet opvolgt. In diverse studies was hiervan sprake bij 16-18% [Varas, 2002; Zonderland, 2004].

Als gekozen wordt voor biopsie (cytologische punctie of naaldbiopsie) en het materiaal is representatief en correlerend met de beeldvorming (bijv. fibroadenoom), dan is de diagnostiek afgerond en is controle niet meer noodzakelijk.

De keuze tussen controle of biopsie is afhankelijk van de technische mogelijkheden voor biopsie, de wens van de patiënte en de voorkeur van de radioloog. Op grond van de thans beschikbare literatuur zijn er onvoldoende aanwijzingen voor een toegevoegde waarde van MRI [AHRQ, 2006; Peters, 2008], zie [Beeldvormende diagnostiek bij siliconenprothese](#).

BI-RADS 4 (Waarschijnlijk maligne)

Als aan een afwijking de eindclassificatie BI-RADS 4 wordt toegekend, mag er rekening mee worden gehouden, dat de afwijking toch benigne is. De kans op maligniteit kan binnen deze categorie sterk variëren, van 2-95%, daarom kan optioneel gebruik gemaakt worden van subclassificaties, namelijk:

- BI-RADS 4a (lage verdenking),
- BI-RADS 4b (intermediaire verdenking) en
- BI-RADS 4c (verdacht, maar niet klassiek).

Deze verfijning is van belang bij microcalcificaties en niet-eenduidig benigne biopsieresultaten, zie [Beleid bij een benigne dan wel niet eenduidig benigne afwijking](#). Microcalcificaties kunnen volgens BI-RADS worden onderverdeeld in rond en puntvormig, kalkmelk, amorf, grof heterogeen, fijn pleomorf, fijn lineair en vertakkend. Deze volgorde komt overeen met een oplopend maligniteitsrisico. Ook het distributiepatroon, diffuus verspreid, regionaal, geclusterd, lineair of in een segment gerangschikt, kan een rol spelen bij de bepaling van het maligniteitsrisico. Burnside (2007) heeft in een retrospectieve studie van 115 biopten een goede correlatie beschreven tussen de morfologie van microcalcificaties en de risico-inschatting op maligniteit. De amorphe en grof heterogene microcalcificaties waren minder vaak geassocieerd met maligniteit (7 resp. 13%) dan fijn pleomorfe en fijn lineair/vertakkende microcalcificaties (29 resp. 53%).

De essentie van het toekennen van een BI-RADS 4 is, dat weefsel voor pathologisch onderzoek dient te worden verkregen, dat moet worden gecorreleerd met het radiologisch beeld. Er mag niet worden volstaan met een tussentijdse controle, tenzij hiertoe met goede argumenten door het mammateam is besloten.

BI-RADS 5 (Zeer verdacht voor maligniteit)

Deze categorie wordt toegekend aan een afwijking, met hoge verdenking maligniteit, de kans is 95% of meer. Vaak zijn er secundaire maligniteitskenmerken. Als het verkregen pathologisch materiaal toch een benigne uitslag laat zien, moet binnen het mammateam worden overlegd of sprake kan zijn van sample error.

BI-RADS 6 (Pathologisch bewezen)

In toenemende mate worden patiënten met grote tumoren of locoregionaal uitgebreide ziekte pre-operatief behandeld met neoadjuvante chemotherapie of radiotherapie. Het effect ervan wordt o.a. met

beeldvorming gecontroleerd. Voor deze groep is deze categorie in het leven geroepen, omdat als gevolg van de therapie de typische afwijkingen kunnen verdwijnen, terwijl zich nog maligne weefsel in de mamma kan bevinden. Deze categorie is dus niet bestemd voor beeldvorming van de reeds geopereerde mamma.

Tabel 1. Eindcategorieën BI-RADS diagnostische mammografie en echografie

Eindcategorie	Omschrijving
0	Onvolledig onderzoek: additionele beeldvorming geïndiceerd en/of noodzakelijke vergelijking met eerdere onderzoeken.
1	Normaal, geen commentaar.
2	Eenduidig benigne bevinding, bijvoorbeeld een cyste, een bekend of verkalkt fibroadenoom of postoperatieve status.
3	Waarschijnlijk benigne: De radioloog denkt dat de laesie benigne is, maar wil dit bevestigd zien door middel van een controle op korte termijn (6 maanden) of door middel van een punctie.
4	Waarschijnlijk maligne, verdachte laesie: 4a. lage verdenking, maligniteit kan niet worden uitgesloten, 4b. intermediaire verdenking op maligniteit, 4c. matige verdenking, het beeld is niet klassiek.
5	Zeer verdacht voor maligniteit.
6	Pathologisch bewezen maligniteit.

Conclusies:

Niveau 1	Voor een goede kwaliteit van mammazorg is een heldere en systematische verslaglegging van de radiologische onderzoeken onontbeerlijk.
	Het routinematig toekennen van de BI-RADS eindcategorieën doet de interobserver en intraobservervariabiliteit afnemen.
	A1 ACR 2003 A2 Caplan 1999, Lehman 2002, Monticciolo 2004

Overwegingen:

Een aparte groep vormen de patiënten die vanuit het BOB zijn verwezen voor het natraject. Ze hebben (meestal) geen symptomen, maar een afwijking op het screeningsmammogram. De wijze waarop hiermee moet worden omgegaan staat beschreven in [Indicatie voor spoed DNA-diagnostiek](#). Bij een meerderheid kan met behulp van mammografie en echografie de verwijzingsindicatie worden verklaard en een definitieve, diagnostische BI-RADS eindcategorie worden toegekend. Bij een klein deel wordt de bevinding niet teruggevonden, of kan slechts worden geduïd als fibroglandulair weefsel. Dan kan een BI-RADS 1 worden toegekend en kan patiënte onmiddellijk retour BOB. In een enkel geval, bijvoorbeeld bij een focale asymmetrie kan een BI-RADS 3 (waarschijnlijk benigne) worden toegekend en een controle over 6 maanden worden geadviseerd, waarna retour BOB. Omdat het hier asymptomatische vrouwen uit de algemene populatie betreft met lage verdenking op maligniteit, is ook bij deze groep een MRI niet geïndiceerd.

Tussen de uitvoering van het onderzoek en de verslaglegging mogen niet meer dan twee werkdagen liggen. Ook het opvragen van elders vervaardigde mammografieën mag verslaglegging niet vertragen, eventueel kan een op een later tijdstip uitgevoerde vergelijking in een addendum worden vermeld. Het toekennen van een BI-RADS eindcategorie 0 mag alleen worden toegepast als de vergelijking met oude foto's absoluut noodzakelijk is voor de conclusie. Het verdient overweging om per radiologieafdeling te streven naar een sluitend systeem ten aanzien van elders opgevraagde foto's en controle adviezen. Verder is een advies van een radioloog niet bindend, al verdient het aanbeveling een multidisciplinair besluit tot beleidswijziging ook in een addendum vast te leggen. Tenslotte blijft het van belang, onverwachte bevindingen ook mondeling met de aanvrager te bespreken.

Beeldvormende diagnostiek en punctie bij cysten

Aanbevelingen:

Echografie is het onderzoek van keuze om de diagnose cyste te stellen, dit geldt voor ongecompliceerde (echovrije) cysten, gecompliceerde (homogeen echoarme) cysten en clusters microcysten en is ongeacht grootte en palpatiebevindingen.

Punctie kan worden verricht ter ontlasting. Aan deze groep kan BI-RADS 2 (benigne) worden toegekend. Pathologisch onderzoek van het aspiraat is niet geïndiceerd.

Complexe cysten hebben een kleine kans op maligniteit. Deze kans neemt toe naarmate er een duidelijke wandverdikking of solide component aanwezig is.

Als benigne kenmerken overheersen kan worden gekozen voor BI-RADS 3 (waarschijnlijk benigne) met een keuze tussen controle na 6 maanden of aspiratie.

Als suspecte kenmerken overheersen moet gekozen worden voor BI-RADS 4 (verdacht) en dient punctie te worden verricht: aspiratie en indien mogelijk histologie van de solide component. Pathologisch onderzoek van het aspiraat is hier wel geïndiceerd.

Literatuurbespreking:

De BI-RADS atlas maakt onderscheid tussen ongecompliceerde cysten en complexe cysteuze laesies. Mendelson (2001) noemt ook nog de gecompliceerde cysten. Ongecompliceerde cysten zijn dunwandig en geheel echovrij. Gecompliceerde cysten bevatten een homogene echoarme inhoud, soms met vloeistofspiegel; complexe laesies zijn deels cysteus, deels solide, met wandverdikking, verdikte septa en intracysteus gelegen solide massa's. De atlas classificeert de ongecompliceerde cysten als BI-RADS 2 (benigne), niet-palpabele gecompliceerde cysten of clusters microcysten als BI-RADS 3 (waarschijnlijk benigne) en complexe cysten als BI-RADS 4 (verdacht), de solide componenten bestaan vaak uit papillaire proliferaties, zie [Het beleid bij een benigne dan wel niet eenduidig benigne afwijking](#).

Echografie is zeer specifiek en daarom het onderzoek van keuze. Verreweg de meeste cysten zijn ongecompliceerd, de diagnose kan met > 99% zekerheid echografisch worden gesteld [Boerner, 1999; Kerlikowske, 2003; Vargas, 2004]. Het aspiraat van 660 ongecompliceerde cysten in een studie van Smith (1997) leverde geen maligne cellen op. Bij 5% was sprake van atypische cellen, maar al deze cysten waren bij aanvullend onderzoek eveneens benigne. In prospectieve follow-up studies van de diverse soorten cysten wordt slechts sporadisch een maligniteit aangetroffen (zie onderstaande tabel).

Resultaten echografie cysten

Auteur	Materiaal	Follow-up	Maligniteiten
Smith 1997	660 ongecompliceerde cysten	Aspiratie	0%
Lister 1998	63 ongecompliceerde cysten	Follow-up/Aspiratie	0%
Venta 1999	308 complexe cysten	Follow-up/Aspiratie/ cytologie of histologie indien mogelijk	0,3% (intracysteus papilloom met 3 mm DCIS)
Thurfjell 2002	267 benigne cysten	Follow-up 3 jaar	0,4% (cyste bleek na 3 jaar IDC)

In een retrospectieve studie van Berg (2003) leverde punctie van 150 ongecompliceerde, gecompliceerde en geclusterde cysten geen maligniteit op. Punctie van 71 complexe cysten toonden in 18 gevallen maligniteit. Met name een verdikte wand of een excentrisch gelegen solide component, die meer dan 40% van de totale laesie bevatte, is voorspellend voor maligniteit [Venta, 1999]. In een aanvullende prospectieve studie beschrijft Berg (2005), dat geclusterde microcysten vrij algemeen voorkomen en geen maligniteit bevatten.

Conclusies:

Niveau 1	De diagnostische betrouwbaarheid van echografie bij een ongecompliceerde cyste is zeer hoog. A1 Kerlikowske 2003 B Boerner 1999, Thurfjell 2002, Vargas 2004
Niveau 3	De kans op een maligniteit bij ongecompliceerde cysten, maar ook bij geclusterde microcysten en gecompliceerde cysten is verwaarloosbaar klein. B Berg 2005 C Smith 1997, Berg 2003
Niveau 3	Pathologisch onderzoek van aspiratievocht bij cysten, die ongecompliceerd, geclusterd of gecompliceerd zijn, is niet zinvol. B Lister 1998 C Smith 1997
Niveau 3	In een complexe cyste is de kans op maligniteit klein, maar kan niet worden uitgesloten, met name als een verdikte wand of een excentrische massa aanwezig is. C Venta 1999, Berg 2003

Overwegingen:

Cysten kunnen de oorzaak zijn van pijnlijke, palpabele afwijkingen. De diagnose kan gesteld worden op basis van echografie alleen. Voor de pijnlijke, palpabele cysten kan een ontlastende punctie worden aangeboden.

Beeldvormende diagnostiek en punctie bij fibroadenoom**Aanbevelingen:**

De echografische diagnose passend bij fibroadenoom mag alleen worden gesteld als sprake is van een homogene, solide massa met scherpe begrenzingen, ovale vorm en oriëntatie parallel aan de huid.

Als het echografisch beeld past bij fibroadenoom is sprake van een BI-RADS 3 (waarschijnlijk benigne), kan er gekozen worden tussen controle na 6 maanden of een (cytologische of histologische) punctie.

Bij multipale fibroadenomen volstaat punctie van een van de laesies (vaak de grootste) in combinatie met een controle van 6 maanden van de overige laesies.

Er hoeft geen onderscheid gemaakt te worden tussen palpabele en niet-palpabele fibroadenomen.

Laesies die niet alle typische kenmerken hebben van een fibroadenoom, moeten altijd geclassificeerd worden als BI-RADS 4 (verdachte laesie). Optioneel kan gekozen worden voor de BI-RADS categorie 4a (lage verdenking, maligniteit kan niet worden uitgesloten).

Van deze laesies moet (cytologische of histologische) punctie worden verricht. Hiertoe behoren de beelden van fibroadenomen:

- die niet volledig voldoen aan bovenstaande omschrijving.
- die groter zijn dan 3 cm met cysteuze partijen of die per dimensie meer dan 1 cm per 6 maanden gegroeid zijn. Zij kunnen namelijk niet met zekerheid worden onderscheiden van phyllodestumoren.

Bij verdenking op phyllodestumor verdient histologische biopsie de voorkeur. De verdenking dient op het aanvraagformulier te worden vermeld.

Literatuurbespreking:

Volgens de BI-RADS atlas is een homogene, solide massa met scherpe begrenzingen, ovale vorm en horizontale oriëntatie passend bij een fibroadenoom. Skaane (1998) en Stavros (1995) voegen hier aan toe een dun echorijk pseudokapsel. Als het een nieuwe bevinding betreft wordt aan deze laesies de classificatie BI-RADS 3 (waarschijnlijk benigne) toegekend. Bekende, langer bestaande laesies worden geclassificeerd als BI-RADS 2 (benigne).

Anderzijds moet, als niet alle typische kenmerken aanwezig zijn, een BI-RADS 4 (waarschijnlijk maligne) worden toegekend, omdat bij de atypische beelden een maligne tumor niet kan worden uitgesloten.

Het fibroadenoom is de meest voorkomende tumor bij jonge vrouwen. 72% van 287 palpabele laesies bij vrouwen jonger dan 30 jaar waren fibroadenomen [Vargas, 2005]. Het is ook de meest voorkomende laesie bij meisjes in de puberteit [Kronemer, 2001]. In een screeningspopulatie van 117.729 vrouwen ouder dan 35 jaar ontstonden in 6 jaar 51 fibroadenomen, bij vrouwen tussen 50 en 52 jaar waren dat er 4 [Foxcroft, 1998]. De invloed van hormonale schommelingen is niet geheel duidelijk, maar het is bekend dat fibroadenomen in omvang kunnen fluctueren en tegen de menopauze in regressie treden.

Echografie is specifiekere dan mammografie bij het stellen van de radiologische diagnose. Skaane en Stavros bereikten in hun prospectieve studies een bijna 100% accuratesse bij de groep fibroadenomen, die aan alle typische kenmerken voldeden. Uit onderstaand literatuuroverzicht blijkt dat na adequate beeldvormende techniek gekozen kan worden voor controle na 6 maanden of voor een punctie (cytologie of naaldbiopsie) ter bevestiging.

Resultaten beeldvormende techniek fibroadenoom

	Materiaal	Follow-up	Maligniteit
Graf 2004	157 BI-RADS 3 laesies, deels palpabel, deels niet-palpabel	Follow-up na 6 maanden tot 2 jaar, naaldbiopsie of excisie	Geen maligniteiten
Apestequia 1997	145 BI-RADS 3 laesies, niet-palpabel	Follow-up na 12 maanden of cytologie	2/145 maligniteiten (1,38%)
Carty 1995	78 fibroadenomen, bevestigd met cytologie	Follow-up tot 5 jaar of excisie	Geen maligniteiten
Dixon 1996	219 fibroadenomen, bevestigd met cytologie	Follow-up tot 2 jaar of excisie	Geen maligniteiten

Phyllodestumor

Een fibroadenoom bestaat uit epitheliale en stromale componenten. Snelle groottetoename in combinatie met toegenomen celrijkdom van de stromale component, waardoor de tumor heterogener wordt, doet het vermoeden rijzen op een phyllodestumor.

Gordon (2003) vervolgde 1.070 met punctie bevestigde fibroadenomen. Bij 179 laesies werden meerdere keren volumemetingen gedaan. Een groottetoename tot 1 cm van alle 3 dimensies in een tijdsverloop van 6 maanden werd in alle leeftijdscategorieën acceptabel geacht. Groottes van meer dan 3 cm en cysteuze componenten pleiten meer voor phyllodestumor. Deze kunnen zeer groot worden, tot 20 cm.

Phyllodestumoren tonen mammografisch en echografisch overlappende kenmerken met fibroadenomen, ook de pathologische kenmerken overlappen [Lieberman, 1996; Yilmaz, 2002]. De diagnose phyllodestumor kan met behulp van een histologisch bipt worden gesteld, maar voor differentiatie tussen benigne en maligne phyllodestumor is excisie noodzakelijk.

Multipliciteit

Het beleid bij multipale fibroadenomen bestaat uit zorgvuldig echografisch onderzoek volgens bovengenoemde criteria van Stavros (1995) en Skaane (1998). Multipale fibroadenomen worden o.a. beschreven bij cyclosporinegebruik [Son, 2004]. Punctie van een van de laesies (vaak de grootste) in combinatie met een controle van 6 maanden van de overige laesies volstaat.

Verwijdering

Excisie van een fibroadenoom wordt niet meer noodzakelijk geacht. Er zijn verschillende percutane methoden ontwikkeld om het fibroadenoom minimaal invasief te verwijderen, mits de locatie zich hiervoor leent en het fibroadenoom niet groter is dan 3 tot 4 cm. Het is hierbij niet per se noodzakelijk dat het fibroadenoom in zijn geheel wordt verwijderd. Zowel regressie als recidief worden beschreven [Grady, 2008]. Cryoablatie bij 64 patiënten met een Follow-up van ten minste 12 maanden (bij 37/64 Follow-up van 2,6 jaar) liet goede resultaten zien bij Kaufman (2004, 2005) evenals percutane echogeleide vacuum-assisted excisie bij 56 respectievelijk 109 patiënten bij Sperber (2004) en Krainick-Strobel (2007). In deze laatste studie was totale verwijdering mogelijk bij 86%, er was littekenvorming bij 19%. Vergelijking

van een groep (n=51) die chirurgische excisie onderging met een groep (n=47) die echogeleide percutane vacuum-assisted excisie onderging [Wang, 2009] viel uit in het voordeel van de laatste groep, met name door veel betere cosmetische resultaten, ook na het optreden van hematoomvorming. Het is belangrijk, voorafgaande aan de procedure de diagnose fibroadenoom met zekerheid vast te stellen. In de groep van 76 patiënten van Matthew (2007) bevonden zich 3 patiënten, waarbij na de procedure sprake bleek van een maligniteit. Voorafgaande aan de procedure toonde cytologie bij deze patiënten geen eenduidig benigne diagnose.

Conclusies:

<u>Niveau 2</u>	De betrouwbaarheid van de echografie bij de diagnose van het fibroadenoom, dat aan alle typische kenmerken voldoet is zeer hoog. A2 Stavros 1995 B Skaane 1998
<u>Niveau 2</u>	Fibroadenomen kunnen fluctueren in grootte. Een groottoename tot 1 cm van alle 3 dimensies over een periode van 6 maanden is niet verontrustend. A2 Gordon 2003 C Dixon 1996, Carty 1995
<u>Niveau 3</u>	Bij een fibroadenoom met een grootte van meer dan 3 cm of bij de aanwezigheid van cysteuze partijen kan een phyllodestumor niet worden uitgesloten en is een histologische biopsie noodzakelijk. C Liberman 1996, Yilmaz 2002
<u>Niveau 3</u>	Percutane echogeleide vacuum-assisted excisie van een fibroadenoom is een veilige procedure met goed cosmetisch resultaat. De diagnose dient voorafgaande aan de procedure vast te staan. B Wang 2009 C Krainick-Strobel 2007, Matthew 2007

Overwegingen:

Het solide karakter van fibroadenomen veroorzaakt meer ongerustheid dan een cysteuze afwijking en de angst voor een interpretatiefout en een daaruit voortvloeiende foutnegatieve bevinding is groter. Daarom is het van belang, alleen een BI-RADS 3 toe te kennen aan laesies met alle typische kenmerken van een fibroadenoom. Verder staat echografie bekend als operator-dependent en kunnen de gepubliceerde studies, ook die over percutane verwijdering een geflatteerd beeld geven.

Beeldvormende diagnostiek bij siliconenprothesen**Aanbevelingen:**

Bij vrouwen met siliconenprothesen is geen standaardprocedure voorhanden. De werkgroep is van mening, dat de radioloog samen met de laborant op geleide van consistentie, relatieve grootte en lokalisatie van de prothesen de keuze en de volgorde van de beeldvorming moet bepalen.

Screening

Vrouwen met siliconenprothesen tussen 50-75 jaar hebben recht op deelname aan het bevolkingsonderzoek. Alleen als mammografie niet lukt of als het mammogram onbeoordeelbaar is, worden zij verwezen naar de afdeling radiologie van het ziekenhuis. Van de radioloog en de laborant aldaar wordt verwacht, dat zij zich inspannen om aanvullende opnamen te maken, zo nodig kan de radioloog besluiten tot screening met echografie.

Screening met MRI wordt niet aanbevolen.

Diagnostiek

In aanwezigheid van symptomatologie mammografie en echografie.

Als mammografie niet lukt, is echografie de procedure van keuze.

Literatuurbespreking:

Er zijn geen evidence based richtlijnen of meta-analyses over screening en diagnostiek bij patiënten met siliconenprothesen. De meeste data komen van (langlopende) retrospectieve cohortstudies.

Retrospectieve cohortstudies tonen aan dat de incidentie van mammacarcinoom in aanwezigheid van prothesen niet hoger en de survival niet slechter is dan verwacht [Deapen, 2007]. In sommige studies ligt de incidentie zelfs lager. In een Finse studie werden 2.171 vrouwen geïnccludeerd, 30 ontwikkelden mammacarcinoom tegen 33,7 verwachte carcinomen (SIR 0,9. 95%CI 0,6-1,3). In een Deense studie, waarin 2.763 vrouwen met siliconenprothesen werden vergeleken met een controlegroep werden ook minder mammacarcinomen gevonden dan verwacht (SIR 0,7. 95%CI 0,5-1,0). In deze 2 studies waren carcinoomstadium en overleving vergelijkbaar met die van de algemene populatie [Pukkala, 2002; Friis, 2006]. Handel (2007) vergeleek 129 carcinomen bij vrouwen met siliconenprothesen met de algemene populatie en vond meer palpabele afwijkingen, invasieve tumoren, positieve lymfklieren en foutnegatieve mammografieën. De nacontrole bedroeg maximaal 23 jaar, er werd geen overlevingsverschil gevonden. Tumordetectie vond meestal plaats door lichamelijk onderzoek (palpabele afwijking), mammografie was meest betrouwbare beeldvormende techniek, gevolgd door echografie.

Conclusies:

<u>Niveau 1</u>	Het is aangetoond, dat in aanwezigheid van prothesen de carcinoomincidentie niet toeneemt, maar gelijk of minder hoog is dan in de algemene populatie. A2 Deapen 2007, Pukkala 2002, Friis 2006
<u>Niveau 1</u>	Het is aangetoond, dat carcinoomstadium en overleving bij vrouwen met prothesen vergelijkbaar zijn met stadium en overleving in de algemene populatie. A2 Deapen 2007, Pukkala 2002, Friis 2006, Handel 2007
<u>Niveau 3</u>	Carcinomen bij vrouwen met prothesen worden vaker ontdekt als palpabele afwijkingen, ze zijn vaker invasief met lymfkliermetastasen en foutnegatief mammogram. A2 Handel 2007

Overwegingen:

Patiënten met siliconenprothesen vormen een heterogene groep. De mate waarin de prothesen het fibroglandulaire weefsel maskeert wisselt sterk, in het algemeen neemt bij toenemende leeftijd de overprojectie af, door toename van vetweefsel in de mammae. Ook andere factoren spelen een rol bij de mogelijkheid tot het uitvoeren en het beoordelen van een mammogram: kapselvorming, grote prothese in kleine borst en prepectorale localisatie zijn nadelig, maar bij postpectorale localisatie is het uitvoeren en beoordelen doorgaans geen probleem. Ook hier heeft de digitalisering van de mammografie een positieve invloed.

De ruptuurkans van de oude generaties siliconenprothesen (die een bijna vloeibare kern bevatten) is veel groter dan die van de nieuwste prothesen, bestaande uit veel steviger cohesieve gel. Ze zijn door hun meer anatomische vorm beter vervormbaar en comprimeerbaar, dit wordt tijdens het productieproces getest. Ze vertonen een veel lagere ruptuurkans dan de oudere typen: 98% was ruptuurvrij na 5 jaar en 83-85% na 10 jaar [McLaughlin, 2007].

Mammografie wordt algemeen beschouwd als standaardmethode. Bij het bevolkingsonderzoek wordt slechts een minderheid onbeoordeelbaar geacht, zie [Bevolkingsonderzoek borstkanker \(BOB\)](#). Op radiologieafdelingen van ziekenhuizen ligt de verantwoordelijkheid bij de radioloog. Bij het vervaardigen van de mammografie moet deze de laborant aanvullend instrueren: Bij het toepassen van de compressie

moet rekening gehouden worden met de consistentie van de prothesen en de plaats van de prothesen (pre- of retropectoraal). Er moet worden gestreefd naar opnamen volgens Eklund en naar een extra-projectierichting, bijvoorbeeld mediolateraal [Eklund, 1988].

Echografie is geïndiceerd als aanvulling op mammografie bij palpabele afwijkingen, zowel voor detectie van lekkage als voor massa's. Over echografie als screeningsmiddel bij prothesen zijn geen goede studies verricht. In de 14-centerstudie van Berg [2008] werden geen vrouwen met implantaten geïnccludeerd. Deze studie laat wel zien, dat in individuele gevallen screening met echografie zinvol kan zijn, als screening met mammografie niet lukt, zie [Screening met behulp van echografie](#).

In de Verenigde Staten wordt MRI toegestaan door de FDA als methode om bij asymptomatische lekkage of ruptuur vast te stellen, maar de evidence hiervoor wordt mede door de kwaliteit van de derde generatie prothesen betwist. MRI is wel zeer sensitief om een ruptuur vast te stellen bij symptomatologie [McCarthy, 2008]. MRI als screeningsmiddel bij vrouwen met prothesen en met het risicoprofiel van de algemene populatie wordt niet aanbevolen, omdat er geen aanwijzingen zijn, dat bij optreden van mammacarcinoom hun prognose slechter is.

Periodiek borstzelfonderzoek wordt niet aanbevolen in de algemene populatie, zie [Periodiek borstzelfonderzoek als screeningsmiddel](#). Echter, omdat bij vrouwen met prothesen de meeste carcinomen worden ontdekt door palpatie kan deze methode hier wel zinvol zijn.

Beeldvormende diagnostiek: MRI

Literatuurbespreking:

Door middel van MRI met intraveneuze toediening van het Gadolineum kunnen mammacarcinomen in beeld worden gebracht. De pathofysiologie is voornamelijk gebaseerd op angiogenese: er is toename van het aantal vaten en van de permeabiliteit van de vaatwand. Het proces is complex, ook benigne afwijkingen (fibroadenomen) en parenchym kunnen aankleuren [Kuhl, 2000]. De beoordeling van een afwijking is gebaseerd op een combinatie van morfologie, aankleuring en kinetiek van de aankleuring [ACR, 2003]. Binnen de groep aankleurende afwijkingen wordt onderscheid gemaakt tussen:

- focus, puntvormige aankleuring < 5 mm,
- massa, 3-dimensioneel ruimte-innemend proces
- non-mass-like enhancement, aankleurend gebied met een bepaald distributiepatroon, bijvoorbeeld segmentvormig.

De aankleuring hiervan kan in 3 typen worden onderverdeeld:

- Type I: lineair en persisterend in de tijd;
- Type II: plateau, optredend 2-3 minuten na injectie;
- Type III: uitwas van het contrast, optredend 2-3 minuten na injectie.

De techniek is zeer sensitief, maar dit heeft een nadelige invloed op de specificiteit. Een nadeel van de hoge sensitiviteit in combinatie met de lage specificiteit is het optreden van incidentele of toevallige bevindingen: hiervan is sprake als er aankleuring optreedt van een laesie van 5 mm of groter, die op grond van de eerdere uitgevoerde beeldvormende technieken niet werd verwacht, bijvoorbeeld elders in de mamma of contralateraal. Incidentele laesies worden vaker gezien bij jonge vrouwen en in de aanwezigheid van dens klierweefsel. De incidentie hangt af van de studiepopulatie en varieert van 16-41% [Deurloo, 2005; Teifke, 2003]. In de prospectieve studie van Morakkabati-Spitz (2005) werd bij 50 van de 1.003 (5%) patiënten non-masslike enhancement gezien met segmenteel of lineair distributiepatroon. Bij 17 patiënten betreft het DCIS, de positief voorspellende waarde van dit type contrastopname voor DCIS in deze studie bedraagt 34% (17/50) met een specificiteit van 96%.

Correlatie met mammografie en echografie is noodzakelijk om deze laesies nader te karakteriseren. Meestal wordt begonnen met 2nd look echografie. In een serie van 7 retrospectieve cohortstudies was het succespercentage om deze laesies te identificeren 22,5-82% [LaTrenta, 2003; Sim, 2005; Linda, 2008; Demartini, 2009; Meissnitzer, 2009; Destounis, 2009; Abe, 2010]. Als een echografisch correlaat werd gevonden, bedroeg het percentage maligniteiten 28,6-42,8%. Als geen correlaat werd gevonden was dit percentage veel lager: 6,3-20%. De kans op maligniteit was groter bij een massa in vergelijking met non-mass-like enhancement, naarmate de massa groter was, als de laesie zich in de nabijheid van de maligne indextumor bevond en naarmate deze indextumor groter was. Het correlaat heeft vaak een opvallend benigne aspect, met rondo-vale vorm en parallelle oriëntatie, wel vaak met onscherpe begrenzing

[Abe, 2010].

Bij aanwezigheid van een echografisch correlaat kan de aard van de laesie worden vastgesteld met echogelegeide biopsie. Bij afwezigheid van een echografisch correlaat hangt het beleid af van de indicatie voor de MRI:

Indicatie preoperatieve MRI

De prospectieve MARGIN-studie [Elshof, 2010] werd uitgevoerd bij 690 vrouwen met PA-bewezen mammacarcinoom en wens tot MST. Zij ondergingen een preoperatieve MRI. De additionele laesies werden onderverdeeld naar locatie, deze onderverdeling is echter arbitrair en specifiek gericht op bepaling chirurgisch beleid: multifocaal (maximale diameter inextumor en additionele laesie 3 cm), multicentrisch (maximale diameter inextumor en additionele laesie groter dan 3 cm) en contralateraal. Alleen van de laatste 2 groepen werd second look echografie verricht. Bij multifocaliteit werd de omvang van de lumpectomie aangepast. Als bij second look echografie geen echografisch correlaat werd gevonden, werd volstaan met controle, omdat deze laesies geclassificeerd werden als BI-RADS 3. De nacontrole bedroeg gemiddeld 58 maanden, waarin geen lokale recidieven of primaire tumoren werden aangetoond. Verondersteld wordt, dat hierbij de radiotherapie en de adjuvante chemotherapie een rol hebben gespeeld. Bij BI-RADS 4 laesies en bij laesies, die beslissend zijn voor het chirurgisch beleid kan hier niet mee worden volstaan en is MRI-geleide biopsie geïndiceerd.

Indicatie screening met MRI

Hierbij is een striktere work-up geïndiceerd, zie [MRI bij PA-bevestigd mammacarcinoom](#). Als een additionele laesie geclassificeerd wordt als een BI-RADS 3 wordt herhaling van het onderzoek geadviseerd:

Bij menstruerende vrouwen zo mogelijk in een andere fase van de menstruatie, dit kan op zo kort mogelijke termijn. Het klierweefsel kleurt het minste aan tussen dag 7 en dag 20 na de menstruatie [Müller-Schimpfle, 1997; Kuhl, 2000]. Bij niet (meer) menstruerende vrouwen bij controle van de grootte van de laesie is controle na 6 maanden geïndiceerd.

Als een incidentele bevinding non-masslike enhancement betreft kan er verdenking bestaan op DCIS (BI-RADS 4). Indien correlatie met het mammogram geen suspecte MC laat zien zijn er twee mogelijkheden: er wordt direct een MRI-geleide biopsie geadviseerd of er wordt eerst een herhaling van het MRI-onderzoek verricht: bij persisteren van de contrastopname wordt dan alsnog een MRI-geleide biopsie uitgevoerd.

Verslaglegging MRI

Bij de verslaglegging van een MRI onderzoek zijn ook de BI-RADS eindcategorieën van toepassing, met dien verstande, dat door gebrek aan evidence-based kennis van de voorspellende waarden van de morfologische en kinetische patronen deze classificatie meer intuïtief zal worden toegekend dan bij mammografie en echografie het geval is.

BI-RADS classificatie bij MRI-onderzoek

Eindcategorie	Omschrijving
0	Onvolledig onderzoek, bijvoorbeeld door bewegingsartefacten of technische onvolkomenheden.
1	Geen afwijkende morfologische bevindingen of aankleuringspatronen.
2	Eenduidig benigne morfologische bevinding met benigne aankleuringspatroon.
3	Waarschijnlijk benigne: De radioloog denkt dat de laesie benigne is, maar wil dit gecontroleerd zien, waarbij gekozen kan worden voor: • Herhaling in een andere fase van de cyclus, om het aankleuringspatroon nader te kunnen specificeren. • Herhaling over 6 maanden, om op grootte toename te kunnen controleren. • Second look echografie, om echogelegeide punctie te kunnen verrichten; als de second look echografie negatief is, zal deze ten minste moeten worden aangevuld met een controle MRI over 6 maanden
4	Morfologische bevindingen met aankleuringspatroon in combinatie verdacht, maar atypisch. Maligniteit kan niet worden uitgesloten, maar de laesie is niet

	klassiek. Bij mammografisch of echografisch occulte laesies: MRI-geleide biopsie overwegen.
5	Zeer verdacht voor maligniteit, zowel op basis van de morfologie als aankleuringspatroon. Bij mammografisch of echografisch occulte laesies MRI-geleide biopsie overwegen.
6	Histologisch bewezen maligniteit.

Conclusies:

<u>Niveau 1</u>	Als gevolg van de hoge sensitiviteit van MRI, worden bij 16-41% van de onderzoeken onverwachte bevindingen gedaan. Hiervan blijkt 29-43% maligne. A2 Deurloo 2005, Teifke 2003 B LaTrenta 2003, Sim 2005, Linda 2008, Demartini 2009, Meissnitzer 2009, Destounis 2009, Abe 2010
<u>Niveau 3</u>	Als geen echografisch correlaat wordt gevonden, is de kans op maligniteit 6,3-20%. B La Trenta 2003, Sim 2005, Linda 2008, Demartini 2009, Meissnitzer 2009, Destounis 2009, Abe 2010
<u>Niveau 3</u>	Bij multifocale laesies op een pre-operatief MRI-onderzoek, waarbij de laesie en de index tumor samen een maximale diameter hebben van 3 cm en waarbij geen echografisch correlaat wordt gevonden, is de kans op lokaal recidief na aangepaste, ruimere lumpectomie aanvaardbaar klein. B Elshof 2010
<u>Niveau 3</u>	Indien geen echografisch correlaat wordt gevonden van additionele laesies buiten het kwadrant van de indexlaesie op een pre-operatief MRI-onderzoek hoeft het chirurgisch beleid niet te worden aangepast. De kans op recidief is aanvaardbaar klein. B Elshof 2010

Overwegingen:

De beschikbaarheid van de MRI in Nederland neemt snel toe, maar het onderzoek kan zelden binnen korte termijn worden uitgevoerd, waardoor de tijd voor diagnostische work-up vaak met 1 tot 2 weken wordt verlengd. De toename van het aantal MRI's bij verdenking op mammacarcinoom vereisen aanpassingen van de chirurg en van de radioloog. Er moet meer aandacht worden besteed aan het bespreken van de MRI bevindingen door de radioloog met de chirurg, ook zou deze beschikbaar moeten zijn op de OK. Het aantal locaties, waar men MRI-geleide biopsieën verricht breidt zich gestaag uit, het is belangrijk dat de toegankelijkheid eveneens toeneemt.

Differentiatie tussen benigne en maligne afwijkingen**Literatuurbespreking:**

Heeft het zin bij de groep patiënten waarbij, na diagnostiek d.m.v. mammografie en echografie, nog geen zekere diagnose mammacarcinoom gesteld kan worden, de diagnostiek uit te breiden met MRI?

Van de acht artikelen die full-text voor deze vraag werden beoordeeld, bleken uiteindelijk zes geschikt om de uitgangsvraag te beantwoorden [Bluemke, 2004; Gibbs, 2004; Hrun, 1999; Liberman, 2002; Nunes, 2001; Teifke, 2003]. Tevens werd gebruikt gemaakt van het rapport van de AHRQ (2006) en de meta-analyse van Peters (2008). Hierin zijn de resultaten van 44 studies verwerkt, deze studies komen grotendeels, maar niet volledig met bovengenoemde analyse overeen.

De 44 studies hadden een sample size variërend van 14-821, carcinoomprevalentie van 23-84%. De gepoolde sensitiviteit bedroeg 0,90 (95%CI 0,88-0,92) en de gepoolde specificiteit 0,72 (95%CI 0,67-0,77). De diagnostische accuratesse werd beïnvloed door de carcinoomprevalentie en door de wijze waarop de bevindingen werden beoordeeld: als van de 3 ACR criteria (morfologie, aankleuring en kinetiek van de aankleuring) er twee werden gebruikt was de specificiteit het grootst: 0,81. Als ze alle drie werden gebruikt, was de specificiteit 0,67 en als één criterium werd gebruikt 0,74. Dit kan worden verklaard door de verschillende methoden van interpretatie binnen de studies en het sluit aan bij de nog jonge richtlijnen voor interpretatie van de MRI-beelden in de BI-RADS atlas [ACR, 2003].

Op grond van bovenstaande studieresultaten kan worden geconcludeerd, dat voor een definitieve diagnose punctie noodzakelijk blijft en niet kan worden vervangen door MRI.

Er zijn twee groepen, waarbij deze beperkingen een kleinere rol spelen:

- Het litteken bij een postoperatieve mamma kan mammografisch moeilijk te beoordelen zijn, omdat hier net als bij een maligniteit sprake kan zijn van architectuurverstoring. Met behulp van MRI is differentiatie eenvoudiger, omdat littekenweefsel na ongeveer 6 maanden geen aankleuring meer vertoont [Rieber, 1997]. Door radiotherapie en adjuvante chemotherapie zal minder vaak aankleuring van het parenchym optreden. Er is bij deze groep patiënten dus sprake van gelijkblijvende (hoge) sensitiviteit en verbeterde specificiteit met hoge negatief voorspellende waarde: 88,8-93% [Drew, 1998; Belli, 2002].
- Ongeveer 1% van alle primaire mammacarcinomen is mammografisch occult en presenteert zich door axillaire lymfkliermetastasen, terwijl ook met lichamelijk onderzoek en echografie geen primair carcinoom aantoonbaar is. Het is van belang voor de therapiekeuze, om toch te trachten de primaire tumor te vinden. Op grond van de hoge sensitiviteit van de MRI is het bij ten minste 70% van deze groep mogelijk, met behulp van MRI alsnog de primaire tumor te detecteren [Morrow, 1998; Obdeijn, 2000; Olson, 2000].

Conclusies:

<u>Niveau 1</u>	Uit prospectieve studies is gebleken dat de diagnostische accuratesse van MRI-onderzoek in verschillende populaties varieert van 69-89%. A1 Bluemke 2004, Hrung 1999 A2 Nunes 2001 B Gibbs 2004, Liberman 2002
<u>Niveau 1</u>	MRI is niet goed genoeg om biopsie te vervangen. A1 Peters 2008
<u>Niveau 2</u>	In de postoperatieve mamma, bij de differentiatie litteken of lokaal recidief, is de specificiteit van MRI 89-93%. A2 Drew 1998 B Belli 2002
<u>Niveau 2</u>	Bij lymfkliermetastasen van een occult mammacarcinoom, kan de primaire tumor in 40-70% met behulp van MRI worden gedetecteerd. B Obdeijn 2000, Olson 2000

Overwegingen:

Een beperking van de beschikbare studies is de wisselende prevalentie van afwijkingen bij deelnemende patiënten en de wisselende specificiteit. Er zijn geen gerandomiseerde studies, dit heeft te maken met de hoge verwachtingen die de MRI heeft geschapen, zowel bij de patiënten als bij de professionele beroepsgroep.

Preoperatieve stadiëring

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- MRI bij PA-bevestigd mammacarcinoom
- Triagetest voor de SWK-procedure
- PDG-PET-CT bij PA bevestigd mammacarcinoom

MRI bij PA-bevestigd mammacarcinoom

Aanbevelingen:

Uitvoering MRI

- Gestandaardiseerde verslaglegging met vermelding van de BI-RADS eindcategorieën is vereist.
- Incidentele, additionele bevindingen moeten afzonderlijk worden geclassificeerd.
- Een incidentele, additionele bevinding moet worden gecorreleerd met mammografie en (second look) echografie, door middel waarvan PA materiaal kan worden verkregen.
- Als bij een preoperatieve patiënt een ipsilaterale incidentele bevinding aanwezig is (multifocaal of multicentrisch) en er wordt geen echografisch of mammografisch correlaat gevonden, dan kan in het MDO voor een praktische benadering worden gekozen en hoeft het chirurgische beleid niet zonder meer te worden aangepast.
- Voor de overige additionele bevindingen geldt:
 - ◆ Als geen correlaat wordt gevonden en er is sprake van een BI-RADS 3 laesie, dan is herhaling van het MRI onderzoek in een andere fase van de menstruatie of na 6 maanden geïndiceerd.
 - ◆ Als geen correlaat wordt gevonden en er is sprake van een suspect maligne massa (BI-RADS 4 of 5), die het chirurgisch beleid ingrijpend zou kunnen veranderen, dan komt deze in aanmerking voor MRI-geleide biopsie.
 - ◆ Als geen correlaat wordt gevonden en er is sprake van non-mass-like enhancement (BI-RADS 4) die het chirurgisch beleid ingrijpend zou kunnen veranderen, dan komt deze in aanmerking voor MRI-geleide biopsie.
 - ◆ In overige gevallen kan gekozen worden voor eenmalige herhaling van MRI in een andere fase van de cyclus of over 6 maanden, alvorens tot MRI-geleide biopsie over te gaan.

Indicaties voor MRI:

Screening:

- Bij vrouwen met zeer sterk verhoogd risico (RR 6-8) is screening met MRI geïndiceerd.
- Er is onvoldoende draagvlak om jaarlijks screening met MRI-onderzoek aan te bevelen bij vrouwen met verhoogd risico zonder genmutatie, anders dan in studieverband.
- Screening met MRI bij vrouwen uit de algemene populatie met hoge densiteit van het mammaweefsel of bij siliconenprothesen wordt niet geadviseerd.

Preoperatieve stadiëring:

- Routinematig pre-operatief MRI wordt niet geadviseerd.
- Pre-operatief MRI wordt geadviseerd bij invasief carcinoom, als de vrouw voor een mammasparende therapie in aanmerking wil komen, en:
 - ◆ er een discrepantie bestaat in omvang bij klinisch, mammografisch, en echografisch onderzoek, of
 - ◆ er sprake is van invasief lobulair carcinoom, tenzij er sprake is van een unifocale massa op een goed beoordeelbaar mammogram.

Deze aanbeveling geldt in het bijzonder voor jonge vrouwen.

Bij vrouwen ouder dan 70 jaar is de toegevoegde waarde gering.

- Pre-operatief MRI wordt geadviseerd bij DCIS, als de vrouw voor een mammasparende therapie in aanmerking wil komen en:
 - ♦ er sprake is van hooggradig DCIS, waarbij onduidelijkheid bestaat over de tumorgrootte;
 - ♦ er sprake is van DCIS met verdenking op (micro)invasie

Differentiatie tussen benigne en maligne afwijkingen/nadere karakterisering:

- MRI als aanvullende beeldvormende techniek bij een problematisch mammogram of echogram dient terughoudend te worden toegepast. Als op grond van mammografie en echografie een punctie geïndiceerd is, zal deze punctie-indicatie niet door MRI-onderzoek overbodig worden gemaakt.
- MRI als aanvullend diagnosticum bij suspecte afwijkingen aan de postoperatieve mamma of bij positieve okselklieren en mammografisch/echografisch occulte tumor is aan te bevelen.

Effectbepaling bij neoadjuvante chemotherapie

- MRI als aanvullende beeldvormende techniek wordt geadviseerd om tumorgrootte voor en na neoadjuvante chemotherapie nauwkeurig vast te leggen (tenzij goed met mammografie en echografie te bepalen).

Literatuurbespreking:

Er zijn inmiddels meerdere reviews verschenen over verschillende subonderwerpen. Houssami (2008) heeft aan de hand van 19 studies geëvalueerd hoe vaak extra maligniteit wordt gevonden en wat het effect is van het chirurgisch beleid. Brennan (2009) analyseerde 22 studies om het percentage mammografisch occulte contralaterale maligniteit vast te stellen. Mann ((1), 2008) evalueerde 21 studies om de waarde van MRI bij invasief lobulair carcinoom vast te stellen. Schouten van der Velde (2009) bepaalde de waarde van MRI bij DCIS door de resultaten van 19 studies te analyseren. Tevens wordt geciteerd uit een aantal cohortstudies.

Tumorgrootte, multifocaliteit, multicentriciteit en bilateraliteit

Naast de persoonlijke voorkeur van de patiënt is de grootte van het mammacarcinoom in relatie tot de grootte van de borst richtinggevend voor de primaire behandeling. De grootte kan worden bepaald door middel van klinisch borstonderzoek, mammografie, echografie en MRI. Berg (2004) heeft prospectief gekeken naar de accuratesse van mammografie, echografie en MRI bij 110 vrouwen bij wie 177 maligne laesies werden gevonden. De extra laesies veranderden het chirurgisch beleid in 30%. Mammografie samen met klinisch onderzoek en MRI was de meest sensitieve combinatie. Echografie na MRI had geen additionele waarde. De sensitiviteit van mammografie was omgekeerd evenredig met de dichtheid van het mammaweefsel en nam af van 100 tot 45% bij zeer dens klierweefsel. MRI toonde een hogere sensitiviteit dan mammografie en echografie zowel voor invasieve als in situ maligniteit. Toevoeging van MR leidde tot foutpositieve bevindingen en overschatting van tumoruitbreiding in 6%.

In de prospectieve studie van Deurloo (2006), waarin kandidaten voor mammasparende therapie werden geïnccludeerd, was MRI significant vaker correct bij het vaststellen van de tumoruitbreiding dan conventionele beeldvorming (90% versus 70%). Dit was met name het geval als er sprake was van een onregelmatige vorm van de tumor op het mammogram, als er een discrepantie was in de uitbreiding, gemeten op mammografie en echografie en bij jongere patiënten. In 13% van de patiënten werden mammografisch occulte benigne laesies ontdekt.

In de prospectieve multicentertrial van Schnall (2005) werden 414 vrouwen met bewezen mammacarcinoom onderzocht met mammografie en MRI. In 10% van de vrouwen werden met MRI mammografisch occulte maligne laesies gevonden die zich op meer dan twee centimeter afstand van de indexlaesie (en daardoor meestal buiten de grenzen van de lumpectomie) bevonden. Dit betrof vooral vrouwen met dens klierweefsel. De helft van deze laesies was groter dan 1 centimeter.

DCIS

Mammografisch wordt de omvang van DCIS meestal bepaald door de omvang van het gebied met microcalcificaties. Dit blijkt echter vaak een onderschatting te zijn [Holland, 1990]. Het accurater weergeven

van de omvang van DCIS door MRI is belangrijk, omdat bij DCIS volledige verwijdering 100% genezing betekent.

Schouten van der Velden (2009) analyseerde in een review 19 studies die de waarde van MRI bij DCIS behandelde. De sensitiviteit varieerde van 38 tot 100%, waarbij foutnegatieve bevindingen vaak laaggradig DCIS betroffen. MRI bleek beter dan mammografie de uitbreiding van DCIS aan te geven, hoewel veel overschatting voorkwam door de aanwezigheid van aankleurende benigne proliferatieve aandoeningen.

Een bijzondere studie naar de waarde van MRI bij DCIS betreft de publicatie van Kuhl (2007). Zij onderzocht ruim 7.000 patiënten voor verschillende indicaties met zowel mammografie als MRI. De onderzoeken werden dubbelblind geëvalueerd. Er werden 167 gevallen van puur DCIS gevonden en deze waren het onderwerp van de studie. Opvallend in deze studie is de slechts matige sensitiviteit (56%) van mammografie en de significant hogere sensitiviteit van MRI (96%). MRI was vooral beter in de detectie van hooggradig DCIS.

Ook in geval van een invasief carcinoom met een extensieve intraductale component (EIC) bleek MRI nauwkeuriger. Bij 30 tot 40% van de invasieve laesies is sprake van een EIC. Irradicaal verwijderd EIC is een belangrijke prognostische factor voor de kans op lokaal recidief, waarschijnlijk omdat bij deze patiënten aanzienlijk meer tumorweefsel achterblijft na lumpectomie [Holland (1), 1990; Holland (2), 1990; Voogd, 2001].

Invasief lobulair carcinoom

De invasieve lobulaire carcinomen maken ongeveer 10% uit van alle mammacarcinomen, er zijn aanwijzingen dat hun incidentie toeneemt [Li, 2003]. Ze hebben vaker dan invasieve ductale carcinomen een diffuse groeiwijze, zonder microcalcificaties, waardoor het mammogram foutnegatief kan zijn [Arpino, 2004; Berg, 2004]. Bij de infiltratief groeiende lobulaire carcinomen is er zowel met mammografie als met echografie vaak een onderschatting van de omvang [Mann (2), 2008]. Samenhangend hiermee is het feit dat bij mammasparende behandeling in geval van invasief lobulair carcinoom vaker positieve snijranden worden gezien dan bij invasief ductaal carcinoom [Dillon 2006, de Zeeuw 2009]. Er is echter nooit aangetoond dat het ILC leidt tot meer lokaal recidieven, noch bij MST, noch bij GRM met radiotherapie [Diepenmaat, 2009]. Uit de review van Mann ((1), 2008) blijkt dat MRI beter dan mammografie en echografie de tumoruitbreiding weergeeft. Met MRI werden bovendien bij 32% van de patiënten extra ipsilaterale maligne laesies en bij 7% van de patiënten contralaterale laesies gezien. MRI veranderde het chirurgisch beleid in 28%.

Relatie tot beoordeelbaarheid mammografie

In de prospectieve trial van Sardanelli (2004) werd bij 90 patiënten, die een geplande mastectomie zouden ondergaan MRI vergeleken met mammografie. MRI bleek sensitiever ten aanzien van de detectie van multifocale en multicentrale laesies met een overall sensitiviteit van respectievelijk 81% en 60%. Echter in mammae met hoofdzakelijk vetweefsel bleek er geen significant verschil in sensitiviteit. Ook bij Berg (2004) en van Goethem (2004) was het verschil in sensitiviteit omgekeerd evenredig met de densiteit van het klierweefsel.

Contralaterale laesies

In de multicenter studie van Lehman (2007) werden bij 969 vrouwen met een recente diagnose van unilateraal mammacarcinoom 30 contralaterale tumoren (3%) gevonden, die klinisch en mammografisch occult waren. De review van Brennan (2009) laat zien dat bij vrouwen met recent gediagnosticeerd mammacarcinoom in 9,3% suspecte afwijkingen worden gezien in de contralaterale mamma, waarvan meer dan de helft foutpositief blijkt te zijn. Er werden 131 maligne laesies gevonden bij 3.253 vrouwen (4%). 35% van deze laesies betrof DCIS, 65% was invasief met een gemiddelde diameter van 9 mm. Hoewel de prognostische waarde van de detectie van deze laesies moeilijk is in te schatten, kan met gelijktijdige ontdekking van de contralaterale maligniteit de vrouw een tweede therapieronde bespaard blijven.

Wat is het effect van preoperatieve MRI?

De snelle introductie van de MRI is vooral het gevolg van de grote nauwkeurigheid met betrekking tot tumorgrootte, multifocaliteit en multicentriciteit en heeft ertoe geleid dat MRI steeds vaker toegevoegd wordt aan de preoperatieve work-up van patiënten die in aanmerking komen voor een mammasparende behandeling.

Dit kan leiden tot verandering van het chirurgisch beleid, hetgeen betekent dat er een mastectomie in plaats van een lumpectomie wordt uitgevoerd, of een uitgebreidere lumpectomie dan wel een extra lumpectomie. Bij deze ontwikkeling worden kritische kanttekeningen geplaatst door Morrow (2004, 2006).

Betekent deze uitgebreidere chirurgie ook een verbetering voor de patiënt? Draagt preoperatieve MRI bij tot het verminderen van het aantal re-operaties, tot minder recidieven of tot een betere prognose?

Effect op het pre-operatief traject

In een retrospectieve studie van Bleicher (2009) van 577 patiënten, waarvan er 130 een preoperatieve MRI ondergingen viel op, dat het pre-operatieve traject bij deze 130 patiënten ruim 22 dagen langer duurde ($p=0,011$), terwijl er postoperatief geen statisch significant verschil was in positieve snijvlakken (21,6% met MRI en 13,8 % zonder MRI, $p=0,20$). Het percentage conversies naar mastectomie lag wel hoger, maar ook dit verschil was niet statistisch significant (9,8% met MRI en 5,9% zonder MRI, $p=0,35$). De langere duur van het pre-operatief traject is meestal het gevolg van de work-up van de additionele bevindingen. In de studie van Lehman (2007) waren 121 biopsieën nodig voor de detectie van 30 contralaterale tumoren.

Effect op het chirurgische beleid

Berg (2004) meldt bij 30% verandering in het chirurgisch beleid, Van Goethem (2004) 43%, Deurloo (2006) 22% en Mann ((2), 2008) bij uitsluitend ILC patiënten 28%.

Houssami (2008) stelt vast dat in 13 van de 19 studies het effect op het chirurgisch beleid wordt gemeld: in 8% wordt mastectomie uitgevoerd in plaats van lumpectomie en in 11% uitgebreidere chirurgie (niet nader gespecificeerd, dit betrof een ruimere excisie, of een extra excisie maar ook mastectomie). Op basis van foutpositieve bevindingen is een onterechte mastectomie uitgevoerd bij 1% van de vrouwen en een uitgebreidere operatie in 5%.

Effect op het aantal re-operaties

Slechts een deel van de studies geeft informatie over het effect van preoperatieve MRI op het aantal irradicale lumpectomieën. Grobmeyer (2008) meldt een laag percentage (10%) positieve snijranden. Pengel (2008) vergeleek het aantal irradicale lumpectomieën in een groep patiënten met en zonder preoperatieve MRI. In de groep met MRI was dit 14%, in de groep zonder MRI 19%. Mann (2010) evalueerde retrospectief het percentage re-operaties bij ILC: zonder MRI was dit 27%, in de groep met MRI was dit met 9% significant lager. Ook het uiteindelijke mastectomie percentage was lager in de MRI groep (48% versus 59%).

Turnbull (2010) publiceerde de resultaten van de tot nog toe enige gerandomiseerde studie op dit gebied. Het betreft een Engelse multicenter studie waaraan 45 ziekenhuizen en 107 chirurgen meededen. Het primaire eindpunt was het percentage re-operaties. Het percentage re-operaties bij 800 patiënten met en bij 800 patiënten zonder preoperatieve MRI werd vergeleken en bleek praktisch hetzelfde: 18,7 versus 19,3%.

Effect op recidiefkans en prognose

Hierover is nog weinig bekend. In een retrospectieve studie van Solin (2008) was geen verschil in het optreden van lokaal recidief: 3% bij vrouwen met pre-operatief MRI en 4% bij vrouwen zonder MRI. Er was ook geen verschil in overleving: 86% bij vrouwen met pre-operatief MRI en 86% zonder MRI. De verschillen in patiëntenpopulatie waren niet significant verschillend, de patiënten met MRI waren iets jonger (53 jaar versus 56 jaar) en hadden iets gunstiger tumorkarakteristieken.

De additionele tumorhaarden die met MRI worden ontdekt bevestigen dat wat allang bekend was, namelijk dat mammacarcinoom vaak multifocaal en multicentrisch voorkomt [Holland, 1985]. Het is dus aannemelijk dat bij een lumpectomie regelmatig tumor achterblijft. Desondanks laten data van klinische trials zien dat de prognose van patiënten die sparend worden behandeld hetzelfde is als van patiënten die een mastectomie ondergaan [van Dongen, 2000; Fisher, 2002] en is het recidief percentage laag. Kennelijk maakt postoperatieve radiotherapie en chemotherapie achtergebleven tumor onschadelijk. De patiënten in deze trials ondergingen geen preoperatieve MRI, waaruit geconcludeerd zou kunnen worden dat er geen overlevingswinst gehaald kan worden uit het aantonen van multifocaliteit door MRI. Voor wat betreft de kans op lokaal recidief moet wel opgemerkt worden dat het risico voor jonge vrouwen duidelijk hoger is [Vrieling, 2003; Bartelink, 2007] en dat de prognose van patiënten met een lokaal recidief duidelijk slechter is dan van patiënten die geen recidief doormaken [Voogd, 2001; Clarke, 2005]. De Bock (2009) analyseerde de data van 3.601 vrouwen met stadium I en II mammacarcinoom geïncludeerd in 3 EORTC-trials. Patiënten met een lokaal recidief bleken een 3 keer zo hoge kans te hebben op het ontwikkelen van afstandsmetastasen dan patiënten die geen recidief ontwikkelden. Jonge leeftijd en sparende behandeling waren de belangrijkste prognostische factoren voor het krijgen van een lokaal recidief. De verwachting is dat implementatie van MRI specifiek bij jonge vrouwen de overleving gunstig zal beïnvloeden, terwijl bij vrouwen van 70 jaar en ouder geen overlevingswinst wordt verwacht. Dit is echter nog niet aangetoond.

Conclusies:

<u>Niveau 1</u>	MRI benadert de precieze tumorgrootte gemiddeld beter dan klinisch borstonderzoek, mammografie en echografie, met name bij dens klierweefsel. A1 Houssami 2008, Brennan 2009, Mann 2008, Schouten van der Velden 2009 A2 Berg 2004, van Goethem 2004, Deurloo 2006
<u>Niveau 2</u>	Het verschil in nauwkeurigheid tussen MRI en mammografie is afhankelijk van de densiteit van het klierweefsel. Bij geïnvolveerde mammae is het verschil klein. A2 Berg 2004, Sardanelli 2004, B Van Goethem 2004, Schnall 2005
<u>Niveau 1</u>	Bij de bepaling van de tumorgrootte met MRI komt overschatting vaker voor dan onderschatting. Het percentage overschatting van tumorgrootte met MRI varieert sterk. Het is het kleinst bij invasief lobulair carcinoom en het grootst bij DCIS. A1 Houssami 2008, Mann 2008, Schouten van der Velden 2009 A2 Deurloo 2006, Berg 2004
<u>Niveau 1</u>	MRI heeft in vergelijking met mammografie en echografie de hoogste nauwkeurigheid in het pre-operatief bepalen van additionele tumorhaarden en bilateraliteit. Dit geldt voor invasief ductaal carcinoom en invasief lobulair carcinoom A1 Houssami 2008, Brennan 2009, Mann(1) 2008
<u>Niveau 1</u>	De sensitiviteit van MRI bij DCIS is zeer variabel en er kan sprake zijn van aanzienlijke overschatting. MRI heeft een hogere negatief voorspellende waarde dan mammografie met betrekking tot multicentriciteit, resttumor en het aantonen van een invasieve component. MRI heeft de hoogste nauwkeurigheid voor het bepalen van de aanwezigheid en omvang van hooggradig DCIS en een extensieve intraductale component. A1 Schouten van der Velden 2009 A2 Kuhl 2007, Hwang 2003

Wat is het effect van preoperatieve MRI?

<u>Niveau 1</u>	Preoperatieve MRI kan leiden tot een langer pre-operatief traject en heeft geleid tot uitgebreidere chirurgie, zowel wat betreft de omvang van de lokale excisie bij mammasparende therapie als het percentage mastectomieën. A1 Houssami 2008, Brennan 2009 B Bleicher 2009
<u>Niveau 1</u>	Preoperatieve MRI heeft niet geleid tot een significant lager percentage re-operaties, behalve bij ILC. A1 Turnbull 2010 B Bleicher 2009, Mann (2) 2008
<u>Niveau 1</u>	Na primaire therapie (bestaande uit mastectomie of mammasparende therapie) is de kans op een lokaal recidief het grootst bij jonge vrouwen en mammasparende behandeling. Door deze recidieven verslechtert de prognose en neemt de overlevingswinst af.

A1	Voogd 2005, Clarke 2005, Bartelink 2007, de Bock 2009
A2	Vrieling 2003

Overwegingen:

Na een enthousiaste introductie van MRI in de preoperatieve work-up van patiënten, die in aanmerking komen voor mammasparende therapie staat momenteel de toegevoegde waarde ter discussie en is daarmee de indicatie controversieel. Het blijkt moeilijk om de extra informatie, die wordt verkregen door middel van MRI om te zetten in betere chirurgische resultaten. Ook kan men zich afvragen of de rol van de aanvullende radiotherapie en adjuvante chemotherapie bij het bestrijden van de additionele haarden niet wordt onderschat.

Terwijl bij het merendeel van de patiënten met conventionele diagnostiek voldoende informatie zal worden verkregen om een mammasparende behandeling uit te voeren, is het wel duidelijk geworden, dat subgroepen baat zullen hebben bij preoperatieve MRI. Er zullen meer gerandomiseerde studies nodig zijn, om deze subgroepen te definiëren.

Als met MRI additionele laesies worden aangetoond, waarvan PA moet worden verkregen is verlenging van het pre-operatieve traject soms onvermijdelijk.

Triage-test voor de SWK-procedure**Aanbevelingen:**

Bij middels pathologisch onderzoek bewezen mammacarcinoom dan wel bij vermoeden daarop (BI-RADS 4 of 5) is echografisch onderzoek van de oksel geïndiceerd, zo nodig aangevuld met punctie van een suspecte klier.

Cytologische punctie van een lymfklier wordt aanbevolen bij verdikte cortex van 2,3 mm of meer en bij asymmetrische cortex.

Literatuurbespreking:

Preoperatieve stadiëring van de oksel met echografie, selectief aangevuld met echogeleide punctie wordt toegepast bij verdenking op mammacarcinoom. In 2006 is een systematische review verschenen van prospectieve cohortstudies [Alvarez, 2006], waarin cytologische puncties werden verricht, in één studie werd in moeilijke gevallen ook histologie verkregen. De sensitiviteit van echografie bij niet-palpabele klieren, gebaseerd op morfologie, varieerde tussen 26,4% (95%CI 15,3-40,3%) en 75,9% (95%CI 56,4-89,7%).

Inmiddels is de meta-analyse verschenen van Houssami (2011). Er werden 31 studies geïnccludeerd met data van 2.874 puncties bij 6.166 patiënten. Er werd een overall sensitiviteit berekend van 79,6% (95%CI 74,1-84,2), specificiteit 98,3% (95%CI 97,2-99,0), PVW 97,1% (95%CI 95,2-98,3). Gemiddeld was het percentage insufficiënte puncties 4,1%.

De sensitiviteit was hoger als punctie werd verricht van echografisch verdachte klieren in vergelijking met zichtbare klieren. Verdachte kenmerken verschilden in de diverse studies, de belangrijkste waren de schorsdikte en asymmetrie van de cortex. De procedure voorkwam een overbodige SWK-procedure bij 19,8% van alle vrouwen, bij 17,7 % van de vrouwen als de lymfklieren niet palpabel waren. De kans op positief punctieresultaat van de klieren is significant groter als de diameter van de primaire tumor groter is dan 21 mm: OR 2,57 (95%CI 1,29-5,09).

De sensitiviteit en specificiteit van histologie (4 studies) waren iets hoger dan van cytologie (24 studies): respectievelijk een sensitiviteit van 83,4% (95%CI 71,6-90,9) en specificiteit van 100% voor histologie, versus 78,6% (95%CI 72,2-83,7) en 98,0% (95% CI 96,7-98,8) voor cytologie. Echter, het verschil was niet significant ($p=0,41$) en het lijkt meer relevant om de keuze voor histologie of cytologie af te laten hangen van de expertise van de patholoog op dit gebied. De vergelijkende studie tussen cytologie en histologie van Rao (2009), opgenomen in de meta-analyse, toont geen statistisch verschil in sensitiviteit, histologie was wel tweemaal zo duur. In de studie van Deurloo (2003), ook opgenomen in de meta-analyse, was de beste echografische voorspeller van een lymfkliermetastase de maximale cortexdikte waarbij een optimaal afkappunt van > 2,3 mm werd gevonden.

Conclusies:

Niveau 1	Selectieve pre-operatieve punctie van echografisch afwijkende okselklieren leidt tot reductie van het aantal SWK procedures van 19,8%. A1 Houssami 2011
Niveau 1	De resultaten van cytologie en histologie (sensitiviteit en specificiteit) zijn vergelijkbaar: het verschil is niet significant. A1 Houssami 2011
Niveau 3	Bij echografisch onderzoek van de okselklieren is een cortextdikte >2,3 mm een optimaal afkappunt voor acceptabele opbrengst van de cytologie. B Deurloo 2003

Overwegingen:

Echografie met cytologie van de okselklieren is een weinig belastende procedure. De procedure kan worden toegepast bij mamma-afwijkingen die radiologisch als BI-RADS 4 of 5 worden beoordeeld voordat een definitieve pathologiediagnose beschikbaar is. Cytologie van okselklieren lijkt niet te interfereren met de SWK-procedure, hoewel systematisch onderzoek daarvan ontbreekt.

FDG-PET-CT bij PA-bevestigd mammacarcinoom**Aanbevelingen:**

FDG-PET-CT kan het conventionele stadiëringsonderzoek voor primair mammacarcinoom (skeletscintigrafie, echografie van de lever, X-thorax en/of CT) vervangen.

FDG-PET-CT wordt geadviseerd bij primair mammacarcinoom stadium III.

FDG-PET-CT kan worden overwogen bij primair mammacarcinoom stadium II in het kader van neoadjuvante behandeling.

Bij klachten, verdacht voor locoregionaal recidief of afstandsmetastasen kan naast lokaal onderzoek naar de aard van de klacht FDG-PET-CT als aanvullend onderzoek worden overwogen.

Bij patiënten met een positieve okselklier op FDG-PET-CT als onverwachte bevinding, is de kans op lymfkliermetastase hoog en is aanvullend echografisch onderzoek met punctie geïndiceerd.

De werkgroep is van mening dat - in verband met de grote kans op foutpositieve bevindingen - er in geval van kleine aspecifieke afwijkingen op FDG-PET-CT deze buiten beschouwing moeten worden gelaten en de behandeling in opzet curatief kan blijven.

Literatuurbespreking:

Bij asymptomatische patiënten zonder locoregionaal uitgebreide ziekte is stadiëring veelal beperkt tot het lichamenlijk onderzoek. Bij patiënten met stadium III mammacarcinoom wordt stadiëring met beeldvormende diagnostiek verricht. Tot nu toe ondergaan deze patiënten meestal skeletscintigrafie, echografisch onderzoek van de lever en X-thorax [Aukema, 2009]. Een relatief nieuwe techniek is positron emissie tomografie (PET) met het glucose analogon F-18-fluorodeoxyglucose (FDG) tegenwoordig veelal gebruikt in combinatie met computer tomografie (CT). FDG-PET is een accurate techniek in de oncologische praktijk in geval van stadiëring en re-stadiëring van recidief ziekte, bij detectie van occulte tumoren en bij evaluatie van restlaesies na therapie [Juweid, 2006]. Het betreft niet-invasief onderzoek van het hele lichaam. Door anatomische en functionele informatie te combineren hebben geïntegreerde PET-CT systemen een betere accuratesse dan FDG-PET alleen of FDG-PET in combinatie met een aparte CT voor de detectie van maligne afwijkingen [Antoch, 2004, Poeppel 2009]. FDG-PET is zeer sensitief voor het

opsporen van lytische skeletmetastasen, maar met deze techniek kunnen sclerotische laesies worden gemist.

De CT component draagt bij aan een hogere specificiteit, ook in geval van skeletafwijkingen.

De diagnostische waarde van FDG-PET-CT is groter bij stadiëring en restadiëring van patiënten met mammacarcinoom dan de waarde van FDG-PET of CT alleen [Fueger, 2005; Czernin, 2010].

FDG-PET-CT heeft de laatste jaren in toenemende mate een rol gekregen bij verschillende diagnostische aspecten van het mammacarcinoom.

Detectie van het primaire mammacarcinoom

De sensitiviteit van FDG-PET voor de detectie van subcentimeter laesies is laag, ongeveer 57% [Lavyssière, 2009]. Avril (2000) had bij 144 patiënten een overall sensitiviteit van 80,3%. De detectiegraad was voor T₁ tumoren beduidend lager dan voor T₂ tumoren, respectievelijk 68,2% en 91,9%. Fuster (2008) onderzocht 60 patiënten met tumoren > 3 cm. FDG-PET-CT detecteerde alle laesies maar FDG-PET-CT visualiseerde slechts in 14 van de 19 multicentrische en/of multifocale tumoren in vergelijking met MRI. Bij deze matige opbrengst spelen de relatief beperkte spatiële resolutie van PET en de variabele uptake van FDG in mammatumoren een rol. Goed gedifferentieerde en langzaam groeiende tumoren hebben een lagere metabole activiteit en zijn daardoor vaker fout negatief. FDG-PET heeft dan ook een hogere sensitiviteit voor het invasief ductaal carcinoom dan voor het invasief lobulair carcinoom. Niet-invasieve tumoren zoals ductaal en lobulair carcinoom in situ (DCIS en LCIS) zijn doorgaans weinig FDG opnemend of zelfs negatief. Er is een correlatie tussen opname en agressiviteit van de tumor [Lavyssière, 2009]. Kumar (2006) vond in een groep van 116 patiënten dat kleinere tumoren (≤ 1 cm) en laaggradigheid krachtige onafhankelijke voorspellers zijn van foutnegatieve onderzoeken. In een systematische review van 13 studies (n=16-144/studie), waarbij bij patiënten met verdenking op mammacarcinoom een FDG-PET werd verricht, had FDG-PET een (voorspelde) sensitiviteit van 89% en een (voorspelde) specificiteit van 80%. Het (individuele) risico op foutnegatief onderzoek was te groot om bij patiënten met een negatieve FDG-PET biopsie achterwege te laten [AHRQ, 2001]. De sensitiviteit van het onderzoek is daarom te laag voor de detectie van een primair mammacarcinoom in het routine stadiëringsonderzoek.

Stadiëring lymfklieren

Accurate stadiëring van de okselklieren is belangrijk om de prognose te kunnen bepalen en om de juiste patiënten te selecteren voor aanvullende behandeling. Studies die de waarde van FDG-PET(-CT) voor de bepaling van de okselklierstatus hebben onderzocht tonen een grote spreiding in sensitiviteit en specificiteit. In een systematische review van 26 studies (n=2.591) werd een gemiddelde sensitiviteit van 63% (95%CI: 52-74%) en een gemiddelde specificiteit van 94% (95%CI: 91-96%) gevonden voor PET of PET-CT [Cooper, 2011]. De gemiddelde sensitiviteit was 11% (5-22%) voor micrometastasen (≤ 2 mm; 5 studies; n=63) en 57% (47%-66%) voor macrometastasen (>2 mm; 4 studies; n=111). FDG-PET(-CT) heeft een lagere sensitiviteit en specificiteit dan de SWK-procedure. Vervanging van de SWK-procedure door FDG-PET zou patiënten de nadelige effecten van de SWK-procedure kunnen besparen maar resulteert in meer foutnegatieven met grotere kans op recidief. Kortom FDG-PET(-CT) heeft geen rol van betekenis als standaard niet-invasief onderzoek bij stadiëring van de klinisch negatieve oksel. Echter de specificiteit is erg hoog. De zeven FDG-PET-CT studies in dit review (n=862) hebben een gemiddelde specificiteit van 96% (95%CI: 90-99%). Op grond hiervan wordt in overweging gegeven om bij patiënten met een positieve okselklier op FDG-PET-CT, waarbij het onderzoek om een andere reden is vervaardigd, de SWK-procedure achterwege te laten en direct een OKD te verrichten [Cooper, 2011; Aukema, 2009]. Verder is detectie van extra-axillaire lymfklieren belangrijk voor de lymfklierstadiëring en eventuele aanpassing van het behandelplan. Aukema (2010) vond bij 28% (17/60) van de patiënten met stadium II-III mammacarcinoom PET positieve extra-axillaire lymfklieren waarvan 7 evalueerbaar met echografie en pathologisch bevestigd. De radiotherapie werd aangepast bij 7 patiënten (12%).

Stadiëring – detectie van afstandsmetastasen bij primair mammacarcinoom

Een complete diagnostische work-up voor de detectie van afstandsmetastasen bestaande uit X-thorax of CT, skeletscintigrafie en echografisch onderzoek van de lever is bij de meeste patiënten met primair mammacarcinoom stadium I en II niet geïndiceerd maar juist wel bij patiënten met stadium III mammacarcinoom [Puglisi, 2005]. In een prospectieve studie onderzocht van der Hoeven (2004) de waarde van FDG-PET bij 48 patiënten met lokaal uitgebreid mammacarcinoom en negatieve conventionele work-up. Bij 10 patiënten werd gedacht aan metastasen. In de verdere work-up konden 4 metastasen worden bevestigd. Fuster (2008) deed prospectief onderzoek bij 60 patiënten met grote (>3 cm) primaire mammacarcinomen en vergeleek FDG-PET met conventionele beeldvorming. FDG-PET had een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 100% en 98% voor de detectie van metastasen en conventionele beeldvorming van 60% en 93%. Mahner (2008) onderzocht retrospectief in een grotere

studie 119 patiënten met lokaal uitgebreid mammacarcinoom (n=69) of verdenking recidief (n=50). FDG-PET detecteerde afstandsmetastasen met een sensitiviteit, specificiteit en accuratesse van respectievelijk 87%, 83% en 86%. Voor conventionele beeldvorming (X-thorax, echo abdomen en skeletscintigrafie) was dit 43%, 98% en 74% en voor CT was dit 83%, 85% en 84%. De diagnostische accuratesse van FDG-PET voor de detectie van afstandsmetastasen is beter dan die van conventionele beeldvorming maar vergelijkbaar met die van CT. De diagnostische informatie van FDG-PET en CT bleek in deze studie ook vaak complementair aan elkaar te zijn. Deze data suggereren dat één FDG-PET(-CT) onderzoek in potentie de conventionele beeldvorming kan vervangen [Koole, 2011].

Restadiëring – detectie van locoregionaal recidief en afstandsmetastasen

Patiënten met locoregionaal recidief mammacarcinoom kunnen soms in opzet nog curatief behandeld worden met chirurgie. De aanwezigheid van afstandsmetastasen bepaalt in belangrijke mate het behandelplan en de prognose. Daarom is adequate detectie van afstandsmetastasen cruciaal. Isasi (2005) rapporteerde, in een meta-analyse van 16 studies en 808 patiënten, een mediane sensitiviteit van 93% en een mediane specificiteit van 82% voor FDG-PET bij de detectie van recidief mammacarcinoom (lokaal, regionaal en op afstand). De gepoolde sensitiviteit was 90% (95%CI: 87%-93%) en het gepoolde percentage foutpositieven was 11% (95%CI: 7%-15%), na uitsluiting van de uitschieters.

Pennant (2010) onderzocht in een systematische review van 28 studies ook de waarde van FDG-PET(-CT) bij de detectie van recidief mammacarcinoom (lokaal, regionaal of op afstand). De grootte van de studies varieert van 10 tot 291 patiënten (mediaan 45). FDG-PET had een significant hogere sensitiviteit en specificiteit voor detectie van locoregionaal recidief en afstandsmetastasen vergeleken met conventionele beeldvorming in de standaardpraktijk, respectievelijk 89% en 93% vs. 79% en 83%. FDG-PET-CT had een significant hogere sensitiviteit ten opzichte van CT (95% vs. 80%) maar geen significant hogere specificiteit (89% vs. 77%). FDG-PET-CT had een significant hogere sensitiviteit in vergelijking met FDG-PET (96% vs. 85%) maar de specificiteit was niet significant hoger (89% vs. 82%). FDG-PET en FDG-PET-CT (deze laatste op basis van 1 studie) toonden geen significant verschil in sensitiviteit of specificiteit ten opzichte van verschillende MRI technieken. De overall sensitiviteit, op patiëntbasis van FDG-PET-CT (n=5) en FDG-PET (n=25), was 96% (95%CI: 89%-99%) en 91% (95%CI: 86%-94%) en de overall specificiteit was 89% (95%CI: 75%-95%) en 86% (95%CI: 79%-91%). Opgemerkt dient te worden dat de beoordeelde studies over het algemeen klein waren en retrospectief. Daarnaast werd subgroepenanalyse uitgevoerd op alle studies en niet alleen op de vergelijkende studies.

Deze data suggereren een hogere diagnostische accuratesse voor de detectie van locoregionaal recidief en afstandsmetastasen wanneer FDG-PET wordt toegevoegd aan de conventionele beeldvorming.

FDG-PET-CT heeft diagnostische meerwaarde ten opzichte van FDG-PET en CT alleen, bij detectie recidief mammacarcinoom. Verandering van behandelplan varieerde in de verschillende studies van 11% tot 74% (mediaan 27%). Deze veranderingen omvatten het wel of niet starten van hormonale therapie en chemotherapie. In drie studies werd verandering van behandelplan alleen gescoord als deze verandering een direct gevolg was van FDG-PET(-CT) onderzoek. Schattingen van frequentie van verandering variëren in deze studies van 11 tot 25%.

Uit de review van Pennant (2010) kan worden geconcludeerd, dat het nog te vroeg is om het conventionele stadiëringsonderzoek volledig te vervangen door FDG-PET-CT. FDG-PET-CT lijkt al wel gerechtvaardigd te zijn bij verdenking op gemetastaseerde ziekte na onduidelijke bevindingen op conventionele beeldvorming. FDG-PET-CT lijkt ook waardevol te zijn als aanvulling op de huidige praktijk bij verdenking recidief.

Dirisamer (2010) vond bij 52 patiënten met verdenking recidief (regionaal en op afstand) een hogere sensitiviteit (93%) voor FDG-PET-CT ten opzichte van FDG-PET (84%) en CT (66%) alleen. FDG-PET-CT was correct in 96% van de patiënten, FDG-PET in 85% en CT in 73%. Alle gemiste laesies op CT betroffen lymfklieren (< 10 mm).

In een Nederlandse studie werd de impact van FDG-PET-CT op de behandeling onderzocht bij 56 patiënten met bewezen locoregionaal recidief [Aukema, 2010]. Bij 32 patiënten (57%) toonde FDG-PET-CT additionele tumorlocaties. Afstandsmetastasen werden gedetecteerd bij 11 patiënten met conventionele beeldvorming en bij 23 patiënten met FDG-PET-CT (significant verschillend). Bij 25 patiënten (45%) detecteerde FDG-PET-CT additionele laesies die niet zichtbaar waren met conventionele beeldvorming. FDG-PET-CT had een impact op het behandelplan bij 27 patiënten (48%) doordat uitgebreidere locoregionale ziekte of afstandsmetastasen werden aangetoond. Bij 20 patiënten (36%) werd uitgebreide chirurgie voorkomen en geswitcht naar palliatieve behandeling. De sensitiviteit, specificiteit, accuratesse,

PPV en NPV van FDG-PET-CT waren respectievelijk 97%, 92%, 95%, 94% en 96%. Men concludeert dat FDG-PET-CT toegevoegd aan de conventionele beeldvorming een belangrijke rol heeft bij de stadiëring van patiënten met locoregionaal recidief.

Conclusies:

<u>Niveau 3</u>	De sensitiviteit van FDG-PET(-CT) is te laag voor de detectie van een primair mammacarcinoom. C AHRQ 2001
<u>Niveau 3</u>	FDG-PET(-CT) heeft geen rol van betekenis bij stadiëring van de klinisch negatieve oksel en kan de SWK-procedure niet vervangen. C Cooper 2011
<u>Niveau 3</u>	Bij patiënten met een positieve okselklier op FDG-PET-CT, waarbij het onderzoek om een andere reden is vervaardigd, wordt in overweging gegeven de SWK-procedure achterwege te laten en direct een OKD te verrichten. C Cooper 2011, Aukema 2009
<u>Niveau 3</u>	FDG-PET(-CT) kan in potentie het conventionele stadiëringsonderzoek vervangen. C Fuster 2008, Mahner 2008, Koole 2011
<u>Niveau 3</u>	Bij (verdenking op) lokaal, regionaal of metastasen op afstand van een invasief mammacarcinoom heeft FDG-PET(-CT) een grotere diagnostische waarde dan het conventionele stadiëringsonderzoek, met impact op de behandeling. C Pennant 2010, Isasi 2005, Fueger 2005, Dirisamer 2010

Overwegingen:

In Nederland wordt in de ziekenhuizen in toenemende mate beschikt over FDG-PET-CT. Door samenwerkingsovereenkomsten is de modaliteit beschikbaar voor alle patiënten.

Dit leidt vrijwel overal tot vervanging van het conventionele stadiëringsonderzoek door FDG-PET-CT, zowel voor stadium III en IV mammacarcinoom, voor neoadjuvante therapie en als recidief (lokaal, regionaal of op afstand) is vastgesteld of wordt vermoed.

Dit heeft gevolgen voor de behandeling van de patiënt, ondanks het feit dat er nog geen literatuurgegevens voorhanden zijn over de resultaten op lange termijn. FDG-PET-CT heeft door de hoge sensitiviteit en specificiteit van FDG-PET-CT ten aanzien van axillaire lymfkliermetastasen ook gevolgen voor de Nederlandse aanbevelingen voor okselklierstadiëring. Het is nog te vroeg om echografie en punctie weg te laten en onmiddellijk tot okselklierdissectie over te gaan of om FDG-PET-CT dwingend aan te bevelen. Naast hoge sensitiviteit worden ook veel afwijkingen gevonden, die achteraf niet op metastasen blijken te berusten. Er is nog geen duidelijke strategie ontwikkeld hoe daarmee om te gaan, omdat niet altijd een pathologische diagnose kan worden verkregen.

In verband met de grote kans op foutpositieve bevindingen in geval van kleine aspecifieke afwijkingen op FDG-PET-CT dienen deze buiten beschouwing te worden gelaten en de behandeling in opzet curatief kan blijven.

Loc(oregion)ale behandeling

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- Behandeling van het ductaal carcinoma in situ (DCIS)
- Primaire locoregionale behandeling van het stadium I-II invasief mammacarcinoom
- Regionale behandeling bij mammacarcinoom
- Primaire en secundaire mamma-reconstructie

Behandeling van het ductaal carcinoma in situ (DCIS)

Literatuurbespreking:

Het landelijk bevolkingsonderzoek op borstkanker heeft er mede toe geleid dat het aantal patiënten met Ductaal Carcinoma In Situ (DCIS) is toegenomen. Jaarlijks wordt DCIS bij ongeveer 1.800 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 [Lakhani, 2006]. Het Lobulair Carcinoom In Situ (LCIS) wordt beschouwd als een risicofactor voor de ontwikkeling van invasief carcinoom en wordt niet als een maligniteit behandeld.

Preoperatieve diagnostiek van het DCIS

Literatuurbespreking:

Naar schatting 80-85% van het DCIS is niet palpabel en wordt op basis van de mammografische bevindingen ontdekt, meestal aan de hand van microcalcificaties [Lakhani, 2006]. Dit onderstreept het belang van goede mammografie [McKay, 2000]. De uitbreiding van de microcalcificaties op het mammogram blijkt echter niet altijd te correleren met de pathologische uitbreiding van de tumor [Holland, 1990]. Bij de diagnostiek van microcalcificaties gaat de voorkeur uit naar vacuum-assisted biopsieën, vanwege een lagere underestimate-rate. Pre-operatieve MRI kan worden overwogen, als de vrouw voor een MST in aanmerking wil komen, als sprake is van hooggradig DCIS met onduidelijkheid over de tumorgrootte en als suspectie bestaat op (micro)invasie. Een zekere pre-operatieve diagnose doet de kans op radicaliteit van de excisie toenemen [Verkooijen, 2002]. In ongeveer 20% wordt bij excisie toch invasief carcinoom gevonden [Fahrbach, 2006; Meijnen, 2007]. De kans op aanwezigheid van invasieve groei wordt in een grote meta-analyse geschat op 25,9% (95%CI 22,5-29,5%). De kans is gerelateerd aan type biopsienaald (11G vs 14G, $p=0,06$), graad DCIS (hooggradig vs laaggradig, $p<0,001$) grootte laesie op mammografie (>20 mm vs ≤ 20 mm, $p<0,001$), massa op mammografie (massa vs alleen microcalcificaties, $p<0,001$) en palpabiliteit (palpabel vs. niet-palpabel, $p<0,001$) [Brennan, 2011].

Omdat de afwijking vaak niet palpabel is, is het preoperatief moeilijk vast te stellen of de afwijking volledig verwijderd is en is specimenradiografie geïndiceerd.

De kans op lymfkliermetastasen is klein bij afwijkingen $< 2,5$ cm en bij laaggradig DCIS bij patiënten ouder dan 55 jaar [Fahrbach, 2006; Huo, 2006; Meijnen, 2007; Julian, 2007]. Bij een door histologische biopsien vastgestelde DCIS van $> 2,5$ cm diameter is de kans op lymfkliermetastasen door gemiste invasieve groei 7% [Meijnen, 2007; Brennan, 2011]. Als postoperatief invasieve foci worden aangetroffen die groter zijn dan 5 mm, is de kans op lymfogene metastasering $> 5\%$, en is lymfogene stadiëring alsnog aan te bevelen [Schneidereit, 2003; Seidman, 1995].

Een schildwachtklier-procedure (SWK-procedure) dient overwogen te worden bij [Fahrbach, 2006; Huo, 2006; Meijnen, 2007]:

- patiënten met preoperatieve diagnose DCIS voor wie een mastectomie is geïndiceerd in verband met de grootte.

- patiënten met een klein DCIS die in aanmerking komen voor MST, waarbij risicofactoren aanwezig zijn voor invasieve component:
 - ♦ jonger dan 55 jaar
 - ♦ solide component op de mammografie
 - ♦ toch suspectie op grond van de histologische bipten
 - ♦ matig of slecht gedifferentieerd DCIS in bipten.

De SWK-procedure dient voorafgaand aan de resectie van het DCIS in dezelfde zitting plaats te vinden. Zeker bij een mastectomie is het in tweede instantie uitvoeren van een SWK-procedure minder betrouwbaar en daarom onwenselijk.

Conclusies:

Niveau 3	De afmeting van DCIS is pre-operatief moeilijk vast te stellen, er kan een discrepantie zijn tussen de uitgebreidheid van microcalcificaties en de pathologische tumorgrootte. C Holland 1990
Niveau 3	Als postoperatief invasieve foci worden aangetroffen die groter zijn dan 5 mm, is de kans op lymfogene metastasering > 5%, en is lymfogene stadiëring alsnog aan te bevelen. A2 Schneidereit 2003
Niveau 3	Bij puur DCIS, gediagnosticeerd in een excisiebiopt, is de kans op lymfkliermetastasering zeer klein. B Julian 2007
Niveau 3	Bij patiënten bij wie DCIS is vastgesteld op histologische bipten bij laesies groter dan 2,5 cm is de kans op aanwezigheid van lymfkliermetastasering minimaal 7%. B Meijnen 2007
Niveau 1	De kans op het alsnog diagnosticeren van invasief ductaal carcinoom bij DCIS is gerelateerd aan type biopsienaald (11G vs. 14G), graad DCIS (hooggradig vs. laaggradig) grootte laesie op mammografie (> 20 mm vs. ≤ 20 mm), massa op mammografie (massa vs. alleen microcalcificaties) en palpabiliteit (palpabel vs. niet-palpabel). A1 Brennan 2011 B Meijnen 2007

Behandeling van het DCIS

Aanbevelingen:

Een SWK-procedure dient overwogen te worden bij:

- patiënten met preoperatieve diagnose DCIS voor wie een mastectomie is geïndiceerd in verband met de grootte.
- patiënten met een klein DCIS die in aanmerking komen voor MST, waarbij risicofactoren aanwezig zijn voor een invasieve component:
 - ♦ jonger dan 55 jaar
 - ♦ solide component op de mammografie
 - ♦ toch suspectie op grond van de histologische bipten

- ♦ matig of slecht gedifferentieerd DCIS in biopten.

De behandeling van DCIS is mastectomie of MST, bestaande uit microscopisch complete tumorexcisie en radiotherapie, waarbij een boost kan worden overwogen, met name bij jongere patiënten.

Contra-indicaties voor MST:

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

Bij puur DCIS in het excisiepreparaat is okselstadiëring niet geïndiceerd.

Als postoperatief invasieve foci worden aangetroffen die groter zijn dan 5 mm, is lymfogene stadiëring aan te bevelen.

Adjuvante (hormonale) behandeling na sparende behandeling (R0 resectie en radiotherapie) wordt niet geadviseerd.

Voor M. Paget van de tepel met onderliggend DCIS gelden dezelfde behandelingsadviezen als bij DCIS.

Literatuurbespreking:

Chirurgische behandeling

De behandeling van DCIS vereist een multidisciplinaire samenwerking. In het MDO kan worden besloten of een MST of een mastectomie geadviseerd wordt, afhankelijk van de mogelijkheid van een complete excisie met goed cosmetisch resultaat [McCormick, 1991].

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 grootte van de laesie in verhouding tot de grootte van de mamma is zodanig, dat een complete en cosmetisch acceptabele resectie van het DCIS gebied is te voorzien. Vaak lukt dit niet bij laesies > 4 cm. Bij grotere laesies en de wens tot sparende behandeling dient de mogelijkheid van oncoplastische technieken te worden onderzocht en besproken met de patiënt.

Verwijdering van de gehele mammaklier (mastectomie) en een mammasparende behandeling (MST) geeft een vrijwel 100% genezingskans [Westenberg, 2003; Bijker, 2006; Wapnir, 2011]. Gezien de schijnbare paradox dat invasief mammacarcinoom in het merendeel van de gevallen met MST behandeld kan worden, terwijl het voorstadium daarvan (DCIS) een verwijdering van de gehele mamma zou vergen, is veel onderzoek gedaan naar de mogelijkheden van mammasparende behandeling.

De resultaten van de SweDCIS-, NSABP B17-, EORTC 10853- en de UK/ANZ-studies tonen een hoog percentage mammografisch ontdekte laesies (40-70%). De mammacarcinoom gerelateerde sterfte van patiënten met DCIS is relatief beperkt en wisselt in de studies van 1% tot maximaal 4,1% in 10 jaar in de EBCTCG review. De sterfte is onafhankelijk van de primaire behandeling [Bijker, 2006; Cuzick, 2011; EBCTCG, 2010; Fisher, 1993; Fisher, 1998; Viani, 2007; Wapnir, 2011].

Bij de MST van het DCIS moet gestreefd worden naar tumorvrije resectievlakken. Bij het DCIS blijkt de kans op irradicaliteit na bekende diagnose ongeveer 30% te zijn, dit komt door het veelal niet palpabel zijn van de tumor en de inherente discrepantie tussen de mammografische en de pathologische afmeting.

Indien na re-excisie de resectievlakken niet vrij zijn, wordt een re-excisie of een mastectomie geadviseerd.

Radiotherapie na excisie DCIS

Er zijn inmiddels 4 grote gerandomiseerde onderzoeken met lange follow-up waarin de rol van wel of geen radiotherapie na excisie van DCIS is onderzocht [Fisher, 1998; Emdin, 2006; Bijker, 2006; Cuzick 2011]. In al deze trials samen halveert postoperatieve borstbestraling de ipsilaterale recidiefkans, maar verbetert de ziektevrije en totale overleving niet [EBCTCG, 2010]. De recidieven gevonden in de trials zijn in de helft van de gevallen wederom DCIS en betreffen invasieve carcinomen in de andere helft van de patiënten. De resultaten van alle DCIS trials laten hetzelfde beeld zien [EBCTCG, 2010].

Uit de gerandomiseerde studies kunnen geen (grote) subgroepen geïdentificeerd worden waarin radiotherapie veilig achterwege gelaten zou kunnen worden [Bijker, 2001; Mokbel, 2006; Viani, 2007]. Ook

ruim vrije sneevlakken in combinatie met zeer uitvoerig sneevlakonderzoek maakt radiotherapie niet bij voorbaat overbodig, zeker niet bij graad III tumoren [Hughes, 2009]. De in multivariate analyse gevonden voorspellende factoren voor locoregionaal recidief na MST voor DCIS in de EORTC trial [Bijker 2001] zijn:

- microscopisch krappe tumorvrije marges
- gradering (graad II, III)
- klinische symptomen bij presentatie
- geen radiotherapie (50 Gy)
- geen clinging micropapillair type
- leeftijd ≤ 40 jaar

Ook anderen vonden de marge rond het verwijderde tumorweefsel als belangrijkste voorspellende factor [Dunne, 2009].

De optimale radiotherapiedosis bij MST van DCIS is niet bekend en wordt thans in een gerandomiseerde, internationale trial onderzocht. Het locoregionaal recidiefpercentage na radiotherapie van ongeveer 10% na 5 jaar is vrij hoog. Het gangbare locoregionaal recidiefpercentage na MST voor invasief carcinoom, waarbij in het algemeen een boost op het tumorbed wordt gegeven is $< 5\%$ na 5 jaar. Het recidief treedt meestal op nabij de oorspronkelijke laesie. Het geven van een boost na MST van DCIS zou derhalve ook zinvol kunnen zijn. Meerdere auteurs maken melding van een boost op het tumorbed [McCormick, 1991; Schwartz, 2000; Silverstein, 1999].

In een retrospectieve studie van het Rare Cancer Network werd bij jonge patiënten (< 45 jaar; follow-up 72 maanden) geconcludeerd, dat het toedienen van een hogere dosis (boost) de kans op een recidief doet verkleinen [Omlin, 2006]. In retro- en prospectieve studies lijkt dat radiotherapie ook bij tumor bevattende snijvlakken effectief kan zijn. In de EBCTCG meta-analyse was het ipsilateraal recidiefpercentage bij de patiënten met een incomplete excisie ook na radiotherapie hoog (24,2% na 10 jaar) [EBCTCG, 2010]. Na een niet-radicaal mastectomie is radiotherapie van de thoraxwand geïndiceerd (50 Gy / 2 Gy fractie of equivalent), eveneens met een boost, afhankelijk van de geschatte hoeveelheid resttumor.

Adjuvante hormonale therapie na excisie DCIS

In de NSABP B-24 en in de UKCCCR studie (2003) wordt gerapporteerd dat (na de sparende behandeling toegediende) tamoxifen de kans op recidief DCIS doet afnemen [Fisher, 1999]. 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 [Wapnir, 2011]. 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 na een R0 resectie.

Conclusies:

Niveau 1	De mammacarcinoom gerelateerde sterfte van patiënten met DCIS is relatief laag (maximaal 4,1% in 10 jaar). Dit is onafhankelijk van de primaire behandeling: mastectomie versus sparend. A1 Bijker 2006, Cuzick 2011, EBCTCG 2010, Fisher 1993, Fisher 1998
Niveau 3	Een tumorpositief resectievlak is de belangrijkste voorspellende factor voor lokaal recidief bij MST van DCIS. C Bijker 2001, Silverstein 1993, Silverstein 1998
Niveau 1	Toevoegen van radiotherapie na een lokale excisie van DCIS resulteert in een significant kleinere kans op een lokaal recidief. A1 Bijker 2006, Fisher 1998, EBCTCG 2010, Emdin 2006, UKCCCR 2003
Niveau 3	Het toedienen van een hogere dosis (boost) bij met name jongere patiënten lijkt de kans op een recidief te verkleinen.

	C Omlin 2006
Niveau 1	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. A2 EBCTCG 2010, Fisher 1999, UKCCCR 2003, Wapnir 2011

Overwegingen:

Aan de patiënte met DCIS dient duidelijk gemaakt te worden dat het gaat om een voorstadium van mammacarcinoom, waarin dit nog niet invasief is en nog niet is uitgezaaid. De genezingskans is hoog maar een volledige excisie van de aandoening is belangrijk. Dit wordt met grote mate van zekerheid bereikt door mastectomie terwijl MST mogelijk is als de aandoening met vrije snijvlakken kan worden verwijderd. Ook moet worden uitgelegd dat regelmatige controles met mammografie geïndiceerd zijn.

Voor M. Paget van de tepel met onderliggend DCIS gelden dezelfde overwegingen als bij DCIS [Bijker, 2001; Fisher, 1993-2000].

Primaire locoregionale behandeling van stadium I-II

Aanbevelingen:**Disseminatie onderzoek**

Bij cT1-2N0-1 mammacarcinoom wordt pre-operatief disseminatie onderzoek niet aanbevolen.

Symptomen die kunnen duiden op metastasen dienen geëvalueerd te worden.

Bij een hoog postoperatief stadium is disseminatie onderzoek aangewezen.

Mammasparende therapie (MST)

MST dient alleen aan de patiënt te worden aangeboden als een goed cosmetisch resultaat en een evenzeer goede locoregionale tumorcontrole kan worden verwacht.

Indien MST aangeboden wordt dient gefractioneerde radiotherapie van de gehele mamma al dan niet aangevuld met een boost een integraal onderdeel van de behandeling te zijn.

Re-operatie is geïndiceerd bij meer dan focaal tumorpositief resectievlak (van de invasieve en/of DCIS component). Dit is de belangrijkste risicofactor voor het optreden van een lokaal recidief.

MRI-compatibele clips dienen ten behoeve van de accuratesse van de radiotherapie op gestandaardiseerde wijze in het tumorbed geplaatst te worden.

De winst door de boost dient afgezet te worden tegen de leeftijd, co-morbiditeit, en de kans op vermindering van het cosmetisch effect.

Als bij patiënten ouder dan 50 jaar en zonder additionele risicofactoren de kans op een recidief < 1% per jaar is, kan na een R0 resectie de boost achterwege gelaten worden.

Partiële borstbestraling dient - gezien de nog relatief korte follow-up - bij voorkeur binnen studieverband te worden toegepast.

Mastectomie

Indicaties voor radiotherapie van de thoraxwand na ablatieve chirurgie:

- een tumorpositief resectievlak van de primaire tumor, irradiëerbaarheid
- cT4, pT4
- pT3, afhankelijk van één of meer van de volgende risicofactoren, angio-invasieve groei, graad III,

en/of leeftijd $\leq$ 40 jaar

Postoperatieve radiotherapie van de thoraxwand na ablatieve chirurgie kan worden overwogen bij:

- 1-3 positieve klieren en combinatie met één van de volgende karakteristieken: angio-invasieve groei, graad III, leeftijd $\leq$ 40 jaar en grootte van de tumor $\geq$ 3 cm
- pN0 en combinatie met drie van de volgende karakteristieken: angio-invasieve groei, graad III, leeftijd $\leq$ 40 jaar en grootte van de tumor $\geq$ 3 cm

Indicaties voor locoregionale postoperatieve radiotherapie (zowel na MST als GRM):

- 4 of meer positieve klieren
- Tumorpositieve okseltop

Literatuurbespreking:

In dit hoofdstuk wordt de locoregionale behandeling van het mammacarcinoom besproken, met classificatie T1-2N0-1M0 (stadium I en II, exclusief cT3N0M0) [UICC, 2010; Sobin, 2003; Wittekind, 2002]. De locoregionale behandeling kan bestaan uit mammasparende therapie (MST) of mastectomie en wordt gecombineerd met een okselklierstadiërende ingreep. Het histologisch subtype speelt hierbij geen rol van betekenis: dit geldt dus ook voor het lobulair carcinoom [Arpino, 2004].

Een mastectomie wordt verricht indien het de voorkeur van patiënt heeft of indien er een contra-indicatie bestaat voor MST door een verwacht slecht cosmetisch resultaat of een hoge kans op een lokaal recidief. Een okselklierdissectie (OKD) wordt verricht bij cytologisch of histologisch positieve klieren, bij positieve schildwachtklier of contra-indicatie voor het verrichten van een SWK-procedure. Radiotherapie is een inherent onderdeel van MST: indien voor MST gekozen wordt mogen er geen contra-indicaties zijn voor radiotherapie.

Disseminatie onderzoek

De kans dat door middel van welke afbeeldingstechniek dan ook afstandsmetastasen kunnen worden aangetoond is gering [Ciatto, 1985; Ravaoli, 2000; Samant, 1999; van der Hoeven, 1999]. Tumormarkers, zoals CA15-3, CEA en CA27.29 hebben geen waarde als voorspellende factor [Ebeling, 1999]. Dit is in overeenstemming met de ASCO richtlijn 2007.

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 (zie [Neoadjuvante systemische therapie](#)). Dit geldt ook bij een postoperatief tegenvallend stadium: 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% [Samant, 1999; Ravaoli, 1998; Kim, 2011; Puglisi 2005]. Welke beeldvormende technieken een rol kunnen spelen bij het disseminatieonderzoek staat beschreven in [Preoperatieve stadiëring](#). Onder MST wordt verstaan: een ruime locoregionale excisie van de tumor welke gecombineerd wordt met een okselklierstadiërende ingreep, gevolgd door radiotherapie van de mamma.

Mammasparende therapie (MST)

Doel van de MST is het verkrijgen van een overleving vergelijkbaar met die na een mastectomie, met een optimaal cosmetisch resultaat van de behandelde mamma en een zo klein mogelijke kans op een locoregionaal recidief. De afweging van de keuze tussen MST en een mastectomie 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 patiënt besproken te worden; als de patiënt een voorkeur voor een van de behandelingen heeft, dient dit zwaar mee te wegen.

Ten behoeve van nauwkeurige radiotherapie dienen er MRI compatibel clips geplaatst te worden in het tumorbed op een gestandaardiseerde manier, volgens het UK protocol [Coles, 2009], dat wil zeggen: clips in 5 richtingen:

1. in de mediale rand van het tumorbed, tussen de thoraxwand en huid
2. in de laterale rand van het tumorbed, tussen de thoraxwand en huid
3. in de craniale rand van het tumorbed, tussen de thoraxwand en huid

4. in de caudale rand van het tumorbed, tussen de thoraxwand en huid
5. op het diepste punt van het tumorbed

Absolute contra-indicatie voor MST is het persisteren van uitgebreide tumorpositieve snijvlakken (inclusief DCIS) na adequate pogingen tot locoregionale excisie. De belangrijkste aspecten voor de keuze tussen de locoregionale behandelingsmogelijkheden van het operabel mammacarcinoom zijn: de kans op een locoregionaal recidief en, specifiek bij de MST, het te verwachten cosmetisch resultaat. Zes grote prospectieve gerandomiseerde studies waarin de behandelingsresultaten van mastectomie met MST werden vergeleken toonden alle aan dat de overlevingskans niet afhangt van de therapiekeuze [EBCTCG, 2005; Sarrazin, 1984; Veronesi, 1990; Fisher, 1989; Straus, 1992; van Dongen, 2000; Blichert-Toft, 1992; EBCTCG, 2000]. Hoewel er in één studie geconstateerd is dat er na een lange follow-up periode, met name bij grotere tumoren, verschil in locoregionale recidiefkans werd gevonden, ten gunste van mastectomie, resulteerde dit niet in een verschil in overleving [van Dongen, 2000; Poggi, 2003; Kroman, 2004]. Algemeen wordt gesteld dat een kans op een locoregionaal recidief van maximaal 1% per jaar (cumulatief) acceptabel is voor de MST [Rutgers, 2001]. In Nederland blijkt dit goed mogelijk: het vijfjaars locoregionaal recidief percentages na MST in de gehele populatie is <3% [van der Heiden, 2010].

De meeste recidieven na MST berusten op uitgroei van resttumor [Bartelink, 2001; Kurtz, 1989; Voogd, 1999]. Hernieuwde tumorgroei in de behandelde mamma wordt in deze gevallen verondersteld uit te gaan van microscopische tumorfoci achtergebleven in de mamma na chirurgie. In mastectomie preparaten werd bij tweederde van de gevallen rondom de tumor, tumorfoci van invasieve en non-invasieve aard gevonden. Van deze tumorfoci bevond 43% zich meer dan 2 cm buiten de tumorhaard. Ook was er geen verschil tussen primaire tumoren kleiner of groter dan 2 cm wat betreft aantal tumorfoci en afstand ten opzichte van de tumorhaard [Holland, 1985]. Met andere woorden, onafhankelijk van de tumorgrootte, is er een kans dat na chirurgie tumor achterblijft in de mamma. Radiotherapie dient deze tumorcellen te vernietigen. Echter, indien deze hoeveelheid te uitgebreid is, kunnen patiënten geconfronteerd worden met een grotere kans op een lokaal recidief.

De belangrijkste factor die de kans op een locoregionaal recidief voorspelt is een tumorpositief snijvlak [Park, 2000]. 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 [Park, 2000]. Meer dan focaal tumorpositieve resectievlakken of het ontbreken van margeonderzoek (bijvoorbeeld 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 [Schnitt, 1987; Gwin, 1993; Kearny, 1995; Schmidt-Ullrich, 1993].

De kans daarop is vooral groot bij tumoren omgeven door een uitgebreide DCIS component (67%) en bij multinodulair of diffuus invasief lobulaire carcinomen (50%) [Schnitt, 1987]. Het is niet duidelijk of een re-excisie zinvol is indien de tumor focaal tot in een resectievlak reikt; het locoregionaal recidief risico is in dit geval echter verhoogd zodat aanpassing van de radiotherapiedosis een goed alternatief lijkt te zijn [Park, 2000; Clarke, 1992; Romestaing, 1997].

Ook uitgebreide lymfangio-invasieve groei kan een hoger risico op resttumor representeren en kan hierdoor tot een verhoogd locoregionaal recidief percentage leiden. Dit wordt in diverse studies gevonden [Veronesi, 1995; Borger, 1994; Voogd, 2001]. Echter, de hoeveelheid lymfangio-invasie is moeilijk te classificeren en geeft geen maat voor het risico op achtergebleven tumorload. Ook is lymfangio-invasie een belangrijke risicofactor voor locoregionaal recidief na een mastectomie, zodat de keuze tussen MST en mastectomie niet op grond van deze factor gemaakt dient te worden.

Een belangrijke onafhankelijke risicofactor voor locoregionaal recidief na MST is de leeftijd. De kans op locoregionaal recidief na MST is omgekeerd evenredig met de leeftijd. Hoewel jonge leeftijd (≤ 40 jaar) een factor is voor recidief na MST, is er in retrospectieve series geen verschil in overleving indien er gekozen wordt voor MST in plaats van mastectomie; jonge leeftijd is geassocieerd met een slechte prognose quoad vitam, die niet beïnvloed lijkt te worden door de locoregionale therapie [Nixon, 1994; Vrieling, 2001; Elkhuizen, 1998; de la Rochefordiere, 1993; van der Sangen, 2010]. Geconcludeerd wordt dat jonge leeftijd geen contra-indicatie is voor een sparende behandeling [Zhou 2004].

Radiotherapie bij MST

Het achterwege laten van radiotherapie resulteert in een sterke stijging van de incidentie van locoregionale recidieven. Radiotherapie wordt daarom als een inherent onderdeel van de MST beschouwd. Er zijn geen

subgroepen te definiëren waarbij radiotherapie achterwege kan worden gelaten [EBCTCG, 2005; Fisher, 2002].

In Nederland wordt doorgaans na radiotherapie van de gehele mamma een boost gegeven op het tumorbed. De resultaten van de EORTC studie 10882/22881 (boost-no boost) geven aan dat de kans op het ontstaan van een lokaal recidief na radiotherapie van de mamma gevolgd door al dan niet het toedienen van een boost 6,2% respectievelijk 10,2% is na een mediane follow-up duur van ruim 10 jaar [Bartelink, 2001; Bartelink, 2007]. De overleving in beide groepen was niet significant verschillend. De boost geeft een significante gelijke relatieve daling van het lokale recidiefpercentage in alle leeftijdsgroepen, echter de absolute winst is groter naarmate de patiënte jonger is. Bij patiënten jonger dan 40 jaar verlaagde de boost het tienjaars lokale recidiefpercentage van 23,9% naar 13,5%. Bij oudere patiënten gaf de boost ook significant betere controle, echter absoluut was er een verschil na 10 jaar van rond de 4%: van 12,5% naar 8,7% bij patiënten van 41-50 jaar, van 7,8% naar 4,9% bij patiënten van 51-60 jaar en van 7,3% naar 3,8% bij patiënten ouder dan 60 jaar. Dit is bij een follow-up van 10 jaar wat mogelijk nog kan veranderen met de jaren. Hierbij dient te worden opgemerkt dat een additionele boost de cosmetiek negatief beïnvloedt. Van de cosmetiek na tien jaar zijn nog geen data beschikbaar. De winst door de boost dient afgezet te worden tegen de leeftijd, comorbiditeit, en de kans op vermindering van het cosmetisch effect.

Bij elke subgroep van MST patiënten leidt radiotherapie 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 [Vinh-Hung, 2004; Vinh-Hung, 2003; Fisher, 2002; Hughes, 2004]. Er is een significante relatie tussen afname in vijfjaars locoregionale recidiefpercentages en overlevingswinst na 15 jaar [EBCTCG, 2005]. Uit deze meta-analyse blijkt dat, in de hypothetische afwezigheid van andere doodsoorzaken, het voorkomen van vier locoregionale recidieven resulteert in het voorkómen van 1 mammacarcinoom dode na 15 jaar.

Genmutatiedraagsters

Er is geen absolute contraindicatie voor mammasparende therapie bij een aangetoonde BRCA1 of 2 genmutatie (zie paragraaf 1.3.1). Deze vrouwen hebben een grotere kans op een tweede primair mammacarcinoom (met name contralateraal) en mogelijk een iets grotere kans op een ipsilateraal recidief, maar dit beïnvloedt niet de overleving [Pierce, 2010; Kirova, 2010].

Radiotherapie bij vrouwen > 50 jaar

Daar de kans op locoregionaal recidief na MST leeftijdsafhankelijk is, is er in diverse studies gekeken naar de noodzaak voor radiotherapie na een sparende ingreep bij oudere vrouwen. Een gerandomiseerde trial [Fyles, 2004] keek bij 769 vrouwen ouder dan 50 jaar die een MST ondergingen i.v.m. een tumor kleiner dan 5 cm naar de locoregionale recidiefpercentages na radiotherapie plus tamoxifen versus tamoxifen alleen. Hierbij bleek dat de toevoeging van radiotherapie aan tamoxifen het locoregionale recidiefpercentage verlaagde van 7,7% naar 0,6% na 5 jaar. De vijfjaars ziektevrije overleving werd met radiotherapie verhoogd van 84% naar 91%. Op dezelfde wijze werd gerandomiseerd in een RTOG studie [Hughes, 2004], ditmaal bij vrouwen ouder dan 70 jaar met een pT1N0 ER+ mammacarcinoom. Hier werd een vijfjaars locoregionaal recidiefpercentage van 1% verkregen met radiotherapie en tamoxifen en 4% met tamoxifen alleen.

Ook werd in de SEER database gekeken naar locoregionaal recidief percentages bij vrouwen > 70 jaar tumoren ≤ 2 cm ER+/unknown, pN0 die wel of geen radiotherapie ondergingen in het kader van MST [Smith, 2006]. Radiotherapie verlaagde het locoregionale recidiefpercentage na 8 jaar van 8% naar 2,3%. Hieruit blijkt dat radiotherapie ook bij oudere vrouwen een belangrijke rol speelt bij de locoregionale controle na MST, echter bij de individuele keuze dient rekening te worden gehouden met de eventuele comorbiditeit bij oudere vrouwen.

Partiële borstbestraling

In geval van een lokaal recidief is dit in 70-80% van de gevallen gelokaliseerd ter plaatse van het originele tumorgebied. Dit heeft geleid tot de ontwikkeling van de partiële borstbestraling waarbij alleen het tumorgebied wordt bestraald en niet de gehele mamma. Vanuit de ESTRO (www.estro.org) en ASTRO (www.astro.org) zijn richtlijnen opgesteld voor wie partiële borstbestraling van toepassing zou kunnen zijn; dit zijn de laagrisico patiënten voor lokaal recidief, zoals de oudere patiënten, tumor ≤ 2 cm, N0, radicale snijvlakken, ER+, geen uitgebreid DCIS rond het invasieve ductaal carcinoom. De gepubliceerde data dusver laten veelbelovende resultaten zien. In one-institute series zijn al lange follow up gegevens gepubliceerd waaronder die van Vicini met brachytherapie met 3,8% recidieven na 10 jaar en in de ELIOT

serie (2006) met intra-operatieve radiotherapie met 2,1% recidieven.

Tot dusver zijn er slechts enkele gerandomiseerde trials gepubliceerd. Polgar (2007) vergeleek brachytherapie met volledige borstbestraling. In deze studie werden vijfjaars recidiefpercentages gezien van 4,7% vs. 3,4%. Recentelijk werden de eerste resultaten van de TARGIT trial gepubliceerd waarin volledige borstbestraling werd vergeleken met intra-operatieve partiële borstbestraling. In deze studie werden recidief percentages gevonden bij een mediane follow up van slechts iets meer dan 2 jaar van respectievelijk 0,9 en 1,2% [Vayda, 2010]. In deze studie zijn echter zeer laagrisico patiënten geïncludeerd (mediane leeftijd 63 jaar, 90% ER+, < 2 cm) die bovendien in meer dan 60% ook hormonaal en in 10% met chemotherapie werden behandeld. Daarbij komt nog dat in deze studie slechts een zeer oppervlakkige bestraling van het tumorbed heeft plaatsgevonden, in tegenstelling tot veel andere vormen van partiële borstbestraling. Momenteel zijn er nog vele gerandomiseerde trials lopende met diverse technieken van partiële borstbestraling, waaronder ook studies met postoperatieve uitwendige radiotherapie. De komende jaren zal de rol van de partiële borstbestraling duidelijker worden.

Mastectomie

Indien MST gecontraïndiceerd wordt geacht en in geval van voorkeur van de patiënt, is mastectomie inclusief adequate okselstadiëring de aangewezen behandeling. De kans op een locoregionaal recidief varieert sterk in de verschillende (retrospectieve) literatuurseries, afhankelijk van de T- en N- classificatie [Valagussa, 1978; Ragaz, 2005; Recht, 1999; Jager, 1999]. In een recente Nederlandse populatie gebaseerde analyse wordt 3% recidieven gezien na 5 jaar [van der Heiden, 2010].

Radiotherapie

Op grond van literatuurgegevens zijn er argumenten voor en tegen om bij T3 tumoren na mastectomie radiotherapie te overwegen [Ragaz, 2005; Jager, 1999; Overgaard, 1997; Overgaard, 1999; Recht, 2001; Taghian, 2006; Migano, 2007]. Er zijn nog onvoldoende literatuurgegevens beschikbaar om extranodale groei van okselmetastasen als onafhankelijk criterium te hanteren als indicatie voor postoperatieve radiotherapie bij het mammacarcinoom [Recht, 2001; Gruber, 2005; Jager, 1999]. Uiteraard is tumoruitbreiding in een chirurgisch snijvlak een indicatie voor postoperatieve radiotherapie. Er zijn beperkte literatuurgegevens over de klinische betekenis van de wijde van de tumorvrije marge en de kans op een locoregionaal recidief. In enkele studies wordt een krappe marge (< 2 mm) genoemd als voorspeller van locoregionaal recidief [Wallgren, 2003; Jagsi, 2005].

Postoperatieve radiotherapie vermindert bij patiënten de kans op een locoregionaal recidief met een factor 3 à 4 [EBCTCG, 2000]. Er is een relatie tussen de vermindering van het locoregionaal recidief en de lange termijn overleving. Bij een vijfjaars locoregionaal recidief percentage van >15% leidt postoperatieve radiotherapie tot een vijfjaars overlevingsverbetering van ongeveer 5% [Punglia, 2005].

Uit de EBCTCG data en andere studies [Darby, 2005; EBCTCG, 2005; Hooning, 2006; Hooning 2007; Taylor, 2006; Taylor, 2007] is ook gebleken dat radiotherapie uit vroegere tijden een oversterfte gaf door cardiale morbiditeit. Dit geldt met name bij linkszijdige tumoren en parasternale bestraling. Het is de verwachting, dat met de huidige technieken (o.a. Deep Inspiration Breath Hold techniek) waarbij het hart maximaal gespaard kan worden het absolute effect van radiotherapie op de overleving hoger is.

Een belangrijk criterium voor het bepalen van de kans op locoregionaal recidief is het aantal okselkliermetastasen. Postoperatieve radiotherapie is geaccepteerd voor de hoogrisico patiënten met ≥ 4 positieve klieren. In twee prospectieve studies was de kans op het tienjaars locoregionaal recidief, na mastectomie inclusief OKD en adjuvante systemische therapie circa 15% voor patiënten met 1-3 okselkliermetastasen en circa 30% voor de 4+ patiënten.

De EBCTCG (2010) meta-analyse worden deze bevindingen bevestigd. Naast de overlevingswinst en vermindering van de locoregionale recidieven bij ≥ 4 positieve klieren, wordt dit nu ook bevestigd voor de 1-3 positieve klieren. Een punt van kritiek op de EBCTCG overview en bovenbeschreven studies (met name in de Deense series en de British Columbia studies) een bijzonder hoog locoregionaal recidiefpercentage bestond (respectievelijk 30% en 26%). Dit is mogelijk niet conform de huidige situatie. 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 OKD's verricht zoals gebruikelijk is in Nederland, maar werden samplings van level I en II gedaan. Echter, anderen rapporteren dat ook na adequate OKD's (bij mastectomie inclusief OKD) en adjuvante medicamenteuze therapie bij subgroepen, toch een grote kans bestaat op een locoregionaal recidief als postoperatief niet is bestraald [Ragaz, 2005; Recht, 1999; Jager, 1999; Katz, 2001].

Aanvankelijk was de overlevingswinst aangetoond in de hoogrisicogroepen, te weten patiënten met 4 of meer positieve klieren. In een update van de Deense studies in de subgroep van patiënten bij wie 8 of meer klieren waren verwijderd, blijkt dat patiënten met 1-3 tumorpositieve klieren de overlevingswinst na radiotherapie gelijk is aan de N4+ patiënten, te weten 9% absoluut na 15 jaar [Overgaard, 2007].

Het is van belang patiënten te selecteren die een te verwachten locoregionaal recidiefpercentage hebben van $\geq 15\%$ op 5 jaar, daar deze patiënten zowel wat betreft hun locoregionale controle als hun overall survival baat kunnen hebben bij radiotherapie. Hierbij kan niet alleen gekeken worden naar de lymfklierstatus maar ook naar combinatie met andere factoren. Wallgren (2003) bestudeerde meer dan 5.000 patiënten na mastectomie inclusief OKD die in één van de zeven International Breast Cancer Group randomized trials waren behandeld. Deze groep bestond uit lymfklierpositieve en negatieve patiënten die geen (pN0) danwel systemische therapie ondergingen (pN+). Binnen deze groep werden factoren voor locoregionale controle bestudeerd. Additief aan aantal positieve klieren bleken tumor gerelateerde factoren zoals vaso-invasieve groei, grootte van de tumor (> 2 cm) en graad III tumoren voorspellers voor een locoregionaal recidief. Met name vaso-invasieve groei is bevestigd in andere studies [van Tienhoven 1999, Voogd 2001]. Jagsi (2005) keek naar locoregionaal recidief voorspellende factoren na mastectomie inclusief OKD. Bij lymfkliernegatieve patiënten bleken 3 van dergelijke factoren een locoregionaalrecidief percentage van 40% te geven na 10 jaar. Ook andere studies bevestigen de mogelijke rol van radiotherapie bij N1-3. Ragaz publiceerde in 2005 de 20-jaars resultaten van de British Columbia trial. In deze studie werden 318 premenopauzale patiënten met een invasief mammacarcinoom en positieve klierstatus gerandomiseerd over twee groepen: radiotherapie + chemotherapie (n=164) of chemotherapie alleen (n=154). Na 20 jaar follow-up was de locoregionale ziektevrije overleving 90% in de radiotherapiegroep en 74% in de controlegroep. Uitgesplitst naar klierstatus was dit 91% en 79% voor patiënten met 1-3 positieve klieren en 84% en 59% voor patiënten met vier of meer positieve klieren (p=0,6). Thans loopt de **SUPREMO** trial die in de huidige tijd de waarde van thoraxwand bestraling onderzoekt bij intermediate risk patiënten.

Het is in sommige gevallen onduidelijk of indien er een indicatie voor lokale radiotherapie bestaat de regionale kliergebieden (oksel, parasternale, infra- en supraclaviculaire regio's) meebestraald moeten worden [Recht, 2001]. In de trials waar de EBCTCG (2005) overview haar gegevens uit haalt werden de kliergebieden vaak routinematig bestraald. De kans op het manifesteren van recidief tumor in de klier gebieden is echter klein, zodat radiotherapie van de regionale kliergebieden mogelijk overbehandeling is bij veel patiënten [Recht, 2001].

Conclusies:

Disseminatie onderzoek

Niveau 3	Bij patiënten met cT1-2N0-1 mammacarcinoom heeft het standaard uitvoeren van pre-operatief disseminatie onderzoek geen aanvullende waarde. C Ciatto 1985, van der Hoeven 1999, Samant 1999
------------------------	--

Mammasparende therapie (MST)

Niveau 1	MST is een veilige therapie, omdat de overlevingskans vergelijkbaar is met mastectomie. Achterwege laten van radiotherapie bij MST heeft een nadelige invloed op de locoregionale controle en de overleving. A1 Sarrazin 1984, Veronesi 1990, Fisher 1989, Fisher 2002, Straus 1992, van Dongen 2000, EBCTCG 2000, EBCTCG 2005, Vinh-Hung 2003, Vinh-Hung 2004, Hughes 2004, Fyles 2004, Poggi 2003, Kronan 2004
Niveau 1	Een boost naast radiotherapie van de gehele mamma verbetert de lokale controle in alle patiënten. Het absolute voordeel van een boost na complete resectie neemt af met toenemende leeftijd. A1 Bartelink 2001, Bartelink 2007

<u>Niveau 1</u>	Jonge leeftijd (≤ 40 jaar) is een onafhankelijke (negatieve) risicofactor voor het optreden van een lokaal recidief na MST.
A1	Bartelink 2001, Bartelink 2007, Voogd 2001, Arriagada 2005
C	Elkhuizen 1998, de la Rochefordiere 1993, van der Leest 2007 van der Sangen 2010

<u>Niveau 3</u>	De aanwezigheid van meer dan focale tumoruitbreiding in het resectievlak is de belangrijkste risicofactor voor het optreden van een locoregionaal recidief na MST. Dit geldt ook voor de DCIS component.
C	Borger 1994, Park 2000

<u>Niveau 2</u>	Een BRCA1/2 genmutatie is geen contraindicatie voor MST. Het risico op een locoregionaal recidief is weliswaar licht verhoogd, maar dit beïnvloedt de overleving niet.
B	Pierce 2010, Kirova 2010

<u>Niveau 3</u>	Een goed cosmetisch resultaat na MST kan in ten minste 70% van de patiënten verkregen worden; het resultaat is beter wanneer geen boost is gegeven en is beter bij een klein excisievolume.
A2	Vrieling 1999
C	De la Rochefordiere 1992

<u>Niveau 2</u>	Partiële borstbestraling leidt voorsnog tot goede resultaten in selecte patiëntengroepen met a priori een laag risico voor lokaal recidief.
A2	Polgar 2007
B	Vaidya 2010
C	Vicini 2006

Mastectomie

<u>Niveau 1</u>	Patiënten met grote tumoren (> 5 cm) en/of uitgebreide lymfkliermetastasering hebben (≥ 4 positieve klieren), ook na radicale chirurgie en systemische therapie, een verhoogde kans op een locoregionaal recidief.
A2	Ragaz 2005, Overgaard 1997, Overgaard 1999
C	Recht 1999, Recht 2001, Jager 1999, Katz 2001

<u>Niveau 1</u>	Postoperatieve locoregionale radiotherapie vermindert de kans op een locoregionaal recidief met twee derde en leidt tot een verbeterde overlevingskans.
A1	EBCTCG 2000, Whelan 2000
A2	Ragaz 2005, Overgaard 1997, Overgaard 1999

<u>Niveau 1</u>	Locoregionale radiotherapie verbetert naast de lokale controle ook significant de overall survival op 15 jaar, indien het locoregionaal recidief risico op 5 jaar 15% of meer bedraagt.
A1	EBCTCG 2005

<u>Niveau 1</u>	Postoperatieve locoregionale radiotherapie verbetert de locoregionale controle en overall survival bij 1-3 positieve klieren.
A2	Ragaz 2005, Overgaard 1997, Overgaard 1999
B	Overgaard 2007

<u>Niveau 3</u>	
-----------------	--

	Een combinatie van diverse voorspellers voor locoregionaal recidief (jonge leeftijd, N status, vaso-invasieve groei) geeft een verhoging van het risico op locoregionaal recidief.
C	Wallgren 2003, Voogd 2005, Jagsi 2005

Overwegingen:

Partiële borstbestraling wordt gezien de nog relatief korte follow-up van de meeste gerandomiseerde studies vooralsnog alleen binnen studieverband geadviseerd.

Hypofractionering**Uitgangsvraag**

Wat zijn de verschillen in locoregionale controle, cosmetiek en overleving tussen hypofractionering bestralingsschema's en de huidige (langdurige) bestralingsschema's bij patiënten die een mammasparende behandeling hebben ondergaan?

Aanbevelingen:

Hypofractionering van de postoperatieve bestraling van de mamma kan worden toegepast bij vrouwen met een $pT_{1-3a}N_{0-1}M_0$ mammacarcinoom en tumorvrije resectieranden.

Literatuurbespreking:

In een systematische review van goede kwaliteit werden twee gerandomiseerde trials geïdentificeerd en gemeta-analyseerd [Lehman, 2008]. Hypofractionering (meer dan 2 Gy per fractie) werd vergeleken met conventionele bestraling (1,8 tot 2 Gy per fractie) in een populatie van 2.644 patiënten met $T_{1-2}N_0M_0$, en vrije marges van het resectiepreparaat. Hypofractionering beïnvloedde de vijfjaars overleving (RR: 0,97; 95%CI 0,78-1,19), cosmetiek (RR: 1,01; 95%CI 0,88-1,17) en lokale controle (verschil in lokale recidiefvrije overleving: 0,4%, 95%CI -1,5-2,4%) niet. Ook de toxiciteit voor de huid (na vijf jaar RR: 0,99; 95%CI 0,44-2,22) en de toxiciteit voor het subcutane weefsel (RR: 1,0; 95%CI 0,78-1,28) waren vergelijkbaar. De tienjaars resultaten van één van de geïnccludeerde trials lieten wederom geen verschil tussen hypofractionering of conventionele fractionering zien [Whelan, 2010].

De START Trial A vergeleek drie verschillende bestralingsschema's: 41,6 Gy in 13 fracties (3,3 Gy per fractie, 5 weken), 39 Gy in 13 fracties (3,0 Gy per fractie, 5 weken) vs. 50 Gy in 25 fracties (2 Gy per fractie, 5 weken) [Bentzen, 2008]. Er werden 2.236 vrouwen met $pT_{1-3a}N_{0-1}M_0$ geïnccludeerd, waaronder 15% mastectomie patiënten; 61% van de patiënten kreeg een boost, 78% kreeg tamoxifen en 34% adjuvante chemotherapie. De uitkomsten na 5 jaar verschilden niet wat betreft (lokaal) recidief of overleving of bijwerkingen. De START Trial B vergeleek twee bestralingsschema's 40 Gy in 15 fracties (3 weken) vs. 50 Gy in 25 fracties (5 weken) (n=2.215) [Bentzen, 2008]. De uitkomsten na 5 jaar verschilden niet wat betreft (lokaal) recidief of bijwerkingen. Verrassend was de bevinding van een betere overleving voor de 40 Gy groep (HR sterfte 0,76; 95%CI 0,59-0,98). De auteurs vonden geen verklaring voor dit resultaat en verwachtten dat het door het toeval kwam. Voor beide trials werden de cosmetische resultaten en kwaliteit van leven data in subgroepen geanalyseerd en na 5 jaar apart gerapporteerd (n=2.208) [Hopwood, 2010]. Scores over het lichaamsbeeld, en de arm- of schoudersymptomen verschilden niet voor de verschillende bestralingsregimes. Borst symptomen werden onderzocht op acht verschillende items. Op het item 'negatieve verandering van de huid' scoorden de vrouwen in de 39 Gy en in de 40 Gy groepen beter dan de vrouwen in de 50 Gy groepen (HR 0,63; 95%CI 0,47-0,84, respectievelijk 0,76; 95%CI 0,60-0,97). Voor de andere zeven items werden geen verschillen tussen de groepen aangetoond.

De gelijkwaardigheid van hypofractionering met standaardfractionering lijkt op te gaan voor patiënten met $pT_{1-3a}N_{0-1}M_0$ tumoren, al zijn er binnen deze classificaties subcategorieën met relatief weinig patiënten. In één trial werden lokale recidieven binnen bepaalde subgroepen vergeleken [Whelan, 2010]. Hypofractionering was gelijkwaardig aan standaardfractionering voor vrouwen jonger dan 50 jaar of ouder dan 50 jaar, voor tumoren groter of kleiner dan 2 centimeter, voor oestrogeenreceptor positieve en -negatieve tumoren, en voor patiënten die wel of geen systemische therapie hadden gekregen. In de subgroep met hooggradige tumoren waren er meer lokale recidieven in de hypofractioneringsgroep (16,6% vs. 4,7%; HR: 3,08; 95%CI 1,22-7,76). In antwoord op deze bevinding werden de 8-jaars resultaten van de START Trial A en B post hoc geanalyseerd voor de hooggradige tumoren, waarbij er geen verschil werd

gevonden in lokaal recidief (HR: 0,83; 95%CI 0,56-1,23) [Haviland, 2010].

Conclusies:

Niveau 1	Hypofractionering bij postoperatieve bestraling van een pT_{1-3a}N₀₋₁M₀ mammacarcinoom met tumorvrije resectieranden leidt tot een vergelijkbare vijfjaars overleving, lokale controle en cosmetiek in vergelijking met conventionele bestralingsschema's. A1 James 2008 A2 Bentzen 2008 (A), Bentzen 2008 (B), Hopwood 2010, Whelan 2010
-----------------	---

Overwegingen:

Hypofractionering verkort de behandeling met radiotherapie en is daardoor voor zowel de logistiek in het ziekenhuis als voor de fysieke belasting voor de patiënt een vooruitgang.

Regionale behandeling

Literatuurbespreking:

Regionale behandeling bij mammacarcinoom heeft als doel:

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

De SWK-procedure is de methode van voorkeur voor de identificatie van lymfkliermetastasen bij patiënten met klinisch en echografisch onverdachte oksellymfklieren [Krag, 2010].

Een complete okselklierdissectie (OKD) voor dit doel dient als obsoleet te worden beschouwd. Een OKD kan alleen worden uitgevoerd als de SWK-procedure niet succesvol is. Niet-invasieve methoden blijken niet betrouwbaar om de okselklierstatus te voorspellen. Voor een wait-and-see beleid kan gekozen worden, indien de kans op lymfkliermetastasen minder dan 5% is. Dit percentage is gebaseerd op de geaccepteerde foutnegativiteit van de SWK.

Schildwachtklier-procedure

Literatuurbespreking:

De verschillende onderzoeken tonen aan dat met de nodige ervaring in meer dan 95% van de patiënten een SWK-procedure gevonden kan worden en dat deze de aan- of afwezigheid van okselkliermetastasen bij 95% betrouwbaar voorspelt (spreiding 84-100%) [Sandrucci, 1999; Konstantiniuk, 2007; Straver, 2010]. Fase III onderzoeken met voldoende follow-up hebben aangetoond dat de SWK-procedure bij T1-tumoren een veilig alternatief is voor het OKD, als de SWK tumornegatief is [Veronesi, 2006; Krag, 2010]. Dit wordt in diverse niet-gerandomiseerde Nederlandse onderzoeken waarin ook T2-tumoren waren geïncordeerd (1.467 patiënten, mediane follow-up 30-65 maanden), bevestigd [de Kanter, 2006; Heuts, 2007; Torrens, 2004; Kuijt, 2007]. De beste resultaten worden verkregen als er gebruik wordt gemaakt van de combinatie van preoperatieve lymfoscintigrafie met radiocolloïd, en peroperatieve injectie met Patent Blue. De SWK kan dan worden gevonden met behulp van een gammaprobe en op geleide van blauwgekleurde aanvoerende lymfvaten.

De SWK-procedure is geïndiceerd voor patiënten met een T1-2N0 mammacarcinoom. Voor SWK-procedure bij DCIS wordt verwezen naar [Preoperatieve diagnostiek van het DCIS](#), voor SWK-procedure bij neoadjuvante systemische therapie naar [Neoadjuvante systemische therapie](#) en voor SWK-procedure tijdens zwangerschap naar [Zwangerschap en fertiliteit](#). De SWK-procedure geeft in tegenstelling tot de OKD aanzienlijk minder functiebeperking van het bewegingsapparaat [Cairns, 1999; Chetty, 2000; Veronesi, 2003; Fleissig, 2006; Ashikaga, 2010].

Multifocale/multicentrische tumoren

Het dilemma hierbij wordt gevormd door onduidelijkheid ten aanzien van de lymfedrainage vanuit de tumor. In sommige studies wordt bepleit dat iedere tumor zijn eigen lymfdrainagepatroon heeft waardoor het bepalen van de injectieplaats van de radioactieve stof moeilijk wordt in deze patiënten [Estourgie, 2004] met als gevolg dat de radioactieve stof niet de werkelijke drainage aangeeft waardoor schildwachtklieren gemist kunnen worden en het percentage foutnegatieven toeneemt [Ozmen, 2002; Tousimis, 2003; Veronesi, 1999]. Om deze reden wordt bepleit terughoudend te zijn bij het uitvoeren van een SWK-procedure bij multicentriciteit [Schule, 2007].

Door andere onderzoekers wordt bepleit dat het lymfdrainagepatroon van de gehele mamma uniform is en dat de radioactieve stof op vele plaatsen in de mamma geïnjecteerd kan worden en dat multifocaliteit/multicentriciteit geen contra-indicatie is voor het verrichten van een SWK-procedure [Knauer, 2006].

Een recente review concludeert dat de waarde van een SWK-procedure bij grote en multifocale/multicentrische tumoren onzeker is, met name door het ontbreken van gerandomiseerde studies bij deze groepen en vanwege de heterogene resultaten van niet gerandomiseerd onderzoek. Men kan op basis van deze review niet stellen dat de een SWK-procedure in deze gevallen bij voorbaat gecontraïndiceerd is. Wel moet men zich realiseren dat bij multicentriciteit en multifocaliteit net als bij grote tumoren er a priori al een grotere kans op lymfkliermetastasering bestaat [Spillane, 2011].

Absolute contra-indicaties voor de SWK-procedure:

- met punctie aangetoonde okselkliermetastasen

Relatieve contra-indicaties voor de SWK-procedure:

- $\geq T3$ en/of multicentrisch: Ervaring met de SWK-procedure bij tumoren groter dan 5 cm, of multicentriciteit over een afstand van > 5 cm is gering en het te behalen voordeel is beperkt door de grote kans op okselkliermetastasen [Lyman, 2005; Spillane, 2011]
- eerdere (recente) chirurgie in de oksel

Radiotherapie van het okselgebied als alternatief voor OKD bij positieve SWK

NSABP trial B04 randomiseerde in de jaren 80 van de 20e eeuw 1.097 operabele patiënten met een klinisch negatieve oksel tussen mastectomie met okselklierdissectie, mastectomie met locoregionale radiotherapie en mastectomie zonder okselbehandeling [Fisher, 1985; Fisher, 2001]. De 25-jaars follow-up gegevens van deze trial toonden in de kliernegatieve groep een betere locoregionale controle van mastectomie met locoregionale bestraling (5%) dan mastectomie met OKD (9%) of mastectomie zonder okselbehandeling (13%) (verschil tussen de 3 curves: $p=0,002$), en geen verschil in metastasevrije overleving of totale overleving. In dezelfde trial werden 586 patiënten met klinisch positieve okselklieren gerandomiseerd tussen mastectomie met OKD of mastectomie met locoregionale radiotherapie. In deze klierpositieve groep bestond geen verschil tussen axillaire chirurgie of radiotherapie in locoregionale controle, metastasevrije overleving of overleving [Fisher, 1985; Fisher, 2001]. Deutsch (2008) onderzocht de langetermijn morbiditeit van okselbehandeling in de NSABP B04 trial. Het percentage patiënten met lymfoedeem na mastectomie met OKD was 58%, na mastectomie alleen 39% en na mastectomie plus radiotherapie 38%. De morbiditeit van gecombineerde behandeling (OKD én radiotherapie) is nog hoger dan die van OKD alleen [Larson, 1986; Rytto, 1988]. In 2004 werden de 15-jaars resultaten van een ander gerandomiseerd vergelijkend onderzoek onder 658 patiënten met een NOM0 mammacarcinoom (kleiner dan 3 cm) gepubliceerd [Louis-Sylvestre, 2004]. In dit onderzoek kreeg de ene groep na chirurgie OKD en de andere groep kreeg na chirurgie axillaire, periclavculaire en parasternale radiotherapie. Beide groepen kregen radiotherapie van de mamma, waarmee impiciet ook een deel van de oksel wordt (mee)bestraald. De tienjaars ziektevrije overleving was in beide groepen 72% (15 jaar: 64,3 vs 65,5). Geïsoleerde axillaire recidivering werd na 15 jaar in 1% van de gevallen in de OKD-groep en in 3% in de radiotherapiegroep gevonden ($p=0,04$). Na 15 jaar follow-up was er tussen beide groepen geen significant verschil in het optreden van de locoregionale recidieven. In de OKD-groep had bij operatie 21% van de patiënten lymfkliermetastasen. In de radiotherapie groep zal dit aandeel vergelijkbaar zijn geweest. In de **AMAROS** studie had 26% van de patiënten die een OKD ondergingen na een positieve SWK additionele positieve klieren in het OKD preparaat [Straver, 2010]. Deze gegevens extrapolierend, lijkt bestraling van de oksel een goed alternatief voor de behandeling van de oksel bij een positieve SWK. In de AMAROS studie werd overigens niet alleen de oksel, maar ook de periclavculaire regio bestraald. Deze studie is recent gesloten, de resultaten worden afgewacht.

De okselklierdissectie (OKD)

De okselklierdissectie wordt in het algemeen gereserveerd voor de behandeling van de oksel in het geval dat lymfkliermetastasen zijn aangetoond, bijvoorbeeld door een positieve schildwachtklier of een tumorpositieve beeld geleide punctie. De OKD geeft aanzienlijke morbiditeit, waarbij pijnklachten, dysesthesie, functiebeperking van het schoudergewricht en lymfoedeem van de arm het ernstigste zijn. Echter, een complete OKD geeft een recidiefpercentage van minder dan 3% [van der Ploeg, 2010].

Conclusies:

Niveau 1	Er bestaat geen verschil in overleving, ziektevrije overleving of locoregionale controle tussen chirurgie of radiotherapie van de oksel- en periclavculaire lymfklieren bij een operabel mammacarcinoom met klinisch tumornegatieve oksel. A2 Fisher 2001, Louis-Sylvestre 2004
Niveau 3	Er lijkt geen verschil te bestaan in overleving, ziektevrije overleving of locoregionale controle tussen chirurgie of radiotherapie van de oksellymfklieren bij een operabel mammacarcinoom met klinisch tumorpositieve oksel. A2 Fischer 2001
Niveau 3	De kans op lymfoedeem en andere late morbiditeit is hoger na OKD dan na axillaire radiotherapie. A2 Deutsch 2008

Micrometastasen of geïsoleerde tumorcellen

Uitgangsvraag

Wat zijn de verschillen in locoregionale controle en overleving bij het al dan niet toepassen van adjuvante systemische therapie of regionale behandeling van de oksel bij patiënten met (sub) micrometastasen in de oksel SWK?

Aanbevelingen:

Specifieke aanbevelingen over behandeling van de oksel worden behandeld in [Radiotherapie oksel, periclaviculair en parasternaal](#).

Specifieke aanbevelingen over adjuvante systemische therapie bij (sub)micrometastasen worden behandeld in [Risicoprofilering](#).

Literatuurbespreking:

Behandeling van patiënten met micrometastasen of geïsoleerde tumorcellen in de schildwachtklier en/of okselklieren

Heel wat observationele studies tonen het prognostische belang aan van de aanwezigheid van micrometastasen en geïsoleerde tumorcellen in de okselklieren en/of schildwachtklier (SWK). Een recente meta-analyse van cohort studies toonde dat de aanwezigheid van okselkliermetastasen van 2 mm of kleiner gepaard gaat met een slechtere overleving dan de afwezigheid van dergelijke metastasen (gepooled HR voor sterfte: 1,44; 95%CI 1,29-1,62) [de Boer 2010]. In een andere meta-analyse van dezelfde groep vond men 12,3% risico op niet-SWK metastasen in de aanwezigheid van geïsoleerde tumorcellen in de SWK (totaal gepooled risico: 12,3%; 95%CI 9,5-15,7) [van Deurzen, 2008; Straver, 2010]. In een systematische review van Cserni (2004) werd voor de groep patiënten met een micrometastase of geïsoleerde tumorcellen percentages van 10-15% additionele okselmetastasen gezien. In de eerste 2.000 patiënten die deelnamen aan de AMAROS studie bleek het percentage additionele okselmetastasen 18% te zijn, zowel bij micrometastasen als bij geïsoleerde tumorcellen [Straver 2010].

Verscheidene centra ontwikkelden een nomogram om het risico op niet-SWK metastasen te helpen voorspellen in de aanwezigheid van okselklier micrometastasen of geïsoleerde tumorcellen, waarbij die van de Memorial Sloan-Kettering Cancer Center en de Tenon score als meest betrouwbare naar voren komen voor deze specifieke groep patiënten [Coutant, 2009]. Uit een recente Nederlandse studie blijkt dat het nomogram van de Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, toegepast op 168 Nederlandse vrouwen met een positieve schildwachtklier die een okselklierdissectie ondergingen, van onvoldoende voorspellende waarde wordt geacht om beleid in individuele gevallen te bepalen [van den Hoven, 2010].

Gezien patiënten met micrometastasen of geïsoleerde tumorcellen in de SWK een aparte prognostische populatie vormen, doet zich de vraag voor of ze op dezelfde manier behandeld moeten worden als patiënten met okselklier macrometastasen. In een deel van de gevallen is er sprake van versleping van epitheliale cellen [Bleiweiss, 2006; van Deurzen, 2009 (1); van Deurzen, 2009 (2)]. Daarbij is het nog niet duidelijk of randsinusmetastasen de biologische eigenschappen hebben om tumorvormend te zijn of te worden.

De resultaten moeten in het licht gezien worden van de kans op metastase in de niet-schildwachtklieren in een okselkliertoilet als in de SWK-biopsie zelf geen tumor wordt aangetroffen. Veelal is die kans circa 7%. In de studie van Krag (2007) was het percentage foutnegatieve SWK-biopsieën zelfs 9,8%. In een gepoolde meta-analyse van 14.959 patiënten [van der Ploeg, 2008] is er een acceptabel okselklier recidiefpercentage van 0,3% na 34 maanden mediane follow-up bij patiënten met een SWK-negatieve status. In de NSABP B-32 trial is dit 0,7% na 95 maanden follow-up [Krag, 2010].

Okselklierdissectie

Gerandomiseerde studies die het nut bestudeerden van een volledige okselklierdissectie (OKD) bij patiënten met micrometastasen of geïsoleerde tumorcellen in de okselklieren en/of SWK zijn vooralsnog niet gepubliceerd. Tien vergelijkende observationele studies bestudeerden het nut van OKD bij patiënten met micrometastasen in de okselklier [Pernas, 2010; Wasif, 2010; Bilimoria, 2009; Bulte, 2009; Cox, 2008; Haid, 2006; Schulze, 2006; Fan, 2005; Jeruss, 2005; Liang, 2001], terwijl er voor patiënten met geïsoleerde tumorcellen in de okselklier zeven vergelijkende observationele studies gevonden werden [Pugliese, 2010; Giobuin, 2009; Cox, 2008; Schulze, 2006; Calhoun, 2005; Jeruss, 2005; Jakub, 2002].

De grootste retrospectieve cohortstudie vergeleek 3.674 patiënten met okselklier micrometastasen die enkel een SWK-biopsie ondergingen met 6.585 patiënten die aanvullend ook een OKD ondergingen [Bilimoria, 2009]. Er werden geen verschillen gevonden in de vijfjaars overleving (gecorrigeerde HR: 0,95; 95%CI 0,70-1,27; $p=0,75$) en okselrecidief percentage (0,4% na SWK-biopsie vs. 0,2% na SWK-biopsie en OKD, $p=0,18$). De hazard ratio werd ondermeer gecorrigeerd voor leeftijd, T classificatie en tumorgraad. Enkele belangrijke kanttekeningen zijn nodig bij dit onderzoek. Zo betreft het een kankerregistratie databank, waarbij (oksel)recidief vermoedelijk ondergeregistreerd werd. Verder gebeurde er geen multivariate correctie voor het gebruik van systemische therapie. Ook een andere grote retrospectieve cohortstudie baseerde zich op kankerregistratie gegevens [Wasif 2010]. In feite wilde men in deze studie voornamelijk nagaan in hoeverre de ASCO richtlijnen gevolgd worden, met name de aanbeveling om een routine OKD uit te voeren bij patiënten met micrometastasen in de SWK. Van de 5.353 geïncludeerde patiënten met micrometastasen in de SWK ondergingen 2.160 patiënten (40,4%) geen aanvullende OKD. Er werd geen verschil in totale vijfjaars overleving gevonden tussen patiënten die wel of niet een aanvullende OKD ondergingen (89% na SWK-biopsie vs. 90% na SWK-biopsie en OKD, $p=0,98$). Deze resultaten werden echter niet gecorrigeerd voor primaire tumorkenmerken of het gebruik van systemische therapie. Gegevens over (oksel)recidief werden door de auteurs niet gerapporteerd.

Gelijkaardige bevindingen voor overleving [Cox, 2008] en recidief [Bulte, 2009; Cox, 2008; Fan, 2005; Haid, 2006; Jeruss, 2005; Liang, 2001; Pernas, 2010; Schulze, 2006] werden gevonden in kleinere cohort studies. Cox (2008) vergeleek de uitkomsten van 2.108 patiënten met een negatieve SWK met die van 151 patiënten met geïsoleerde tumorcellen (zie lager) en 122 patiënten met micrometastasen in de SWK. Algemene en ziektevrije overleving waren significant slechter in de groep met micrometastasen. Binnen de groep met micrometastasen werd er geen verschil in algemene overleving gevonden tussen patiënten behandeld met of zonder aanvullende OKD. Na een (korte) mediane follow-up van 1,7 jaar werden ook geen okselrecidieven vastgesteld in de groep die enkel behandeld werd met een SWK-biopsie. In een kleine prospectieve studie vergeleken Pernas (2010) de uitkomsten van 14 patiënten met micrometastasen in de SWK en behandeld met een aanvullende OKD met die van 45 patiënten die enkel een SWK-biopsie ondergingen. In de groep die behandeld werd met aanvullende OKD ontwikkelde één patiënt een infraclaviculair recidief. Na een mediane follow-up van 60,4 maanden bleef de groep die enkel met SWK-biopsie behandeld werd recidiefvrij. Het aantal patiënten met micrometastasen in de SWK in de andere studies varieerde van 9 tot 45 [Bulte, 2009; Fan, 2005; Haid, 2006; Liang, 2001; Schulze, 2006]. Na

een follow-up variërend tussen 13,5 en 47 maanden bleven deze patiënten vrij van okselrecidief, ongeacht behandeling met OKD. Enkel Fan (2005) rapporteerde een recidief in de groep die enkel behandeld werd met een SWK-biopsie, echter zonder te verduidelijken waar. Geen enkele van deze studies corrigeerde voor primaire tumorkenmerken of het gebruik van systemische therapie.

Ook niet-vergelijkende studies vonden overigens lage okselrecidief percentages (0-3%) bij patiënten die enkel een SWK-biopsie ondergingen [Fournier, 2004; Langer, 2009; Yegiyants, 2010].

In een retrospectieve analyse van een prospectieve gegevensbank vergeleek Pugliese (2010) 76 patiënten met geïsoleerde tumorcellen in de okselklier die enkel een SWK-biopsie ondergingen met 95 patiënten die ook een OKD ondergingen. Er werden na een mediane follow-up van 6,4 jaar geen okselklierrecidieven vastgesteld, 3 lokale recidieven en 6 recidieven op afstand. Acht van de 9 recidieven werden vastgesteld in patiënten die behandeld werden met SWK-biopsie en OKD. De vijfjaars recidiefvrije overleving van het totale cohort bedroeg 97% (95%CI 92,1-98,6). Ook andere auteurs vonden lage okselrecidief percentages gaande van 0% [Calhoun, 2005; Jakub, 2002; Jeruss, 2005; Giobuin, 2009; Schulze, 2006] tot 2,3% [Cox, 2008] van de patiënten met geïsoleerde tumorcellen in de okselklier die enkel een SWK-biopsie ondergingen. Slechts één vergelijkende studie rapporteerde overlevingscijfers voor patiënten met geïsoleerde tumorcellen [Cox, 2008]. In deze studie ondergingen 44 patiënten enkel een SWK-biopsie en 107 patiënten een SWK-biopsie en OKD. Hoewel de auteurs geen cijfers rapporteren, toont de Kaplan-Meier curve een significant slechtere totale overleving in de groep die enkel een SWK-biopsie onderging (p=0,02).

Geen enkele van deze studies corrigeerden voor primaire tumorkenmerken of het gebruik van systemische therapie.

Tenslotte, in een grote studie van het Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre ontwikkelden 6 van de 287 patiënten (2%) met een positieve SWK die enkel een SWK-biopsie ondergingen een okselrecidief in vergelijking met 6 van de 1.673 patiënten (0,4%) die ook een okselklierdissectie ondergingen (p=0,004) [Park, 2007]. In patiënten met een H&E positieve SWK (voornamelijk micrometastasen) was het axillaire recidiefpercentage zonder OKD 5% na 23 maanden. Ook deze studie corrigeerde niet voor primaire tumorkenmerken of het gebruik van systemische therapie.

Okselbestraling

Geen enkele studie vergeleek specifiek het effect van wel of geen bestraling bij patiënten met micrometastasen of geïsoleerde tumorcellen in de SWK.

Conclusies:

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat het achterwege laten van een okselklierdissectie bij minstens een deel van de patiënten met SWK micrometastasen niet leidt tot een verminderde overleving of een toename van het aantal okselrecidieven. Welke patiënten dit zijn is op basis van de huidige literatuur moeilijk uit te maken. B Bilimoria 2009, Cox 2008, Pernas 2010, Wasif 2010, Giuliano 2010
Niveau 2	Het is aannemelijk dat het achterwege laten van een okselklierdissectie bij patiënten met geïsoleerde tumorcellen in de SWK niet leidt tot een toename van het aantal okselrecidieven. B Pugliese 2010, Cox 2008, Calhoun 2005, Jakub 2002, Jeruss 2005, Giobuin 2009, Schulze 2006

Overwegingen:

Tot op heden zijn vier gerandomiseerde studies gepubliceerd met wel of geen OKD bij negatieve SWK [Veronesi, 2010; Zavagno, 2008; Canavese, 2009; Krag, 2010]. Achterwege laten van OKD wordt bij een negatieve SWK als veilig beschouwd. In deze studies werden patiënten met geïsoleerde tumorcellen als klierpositief beschouwd, en ondergingen daarom standaard een OKD. De beperkte gegevens die tot op heden zijn gepubliceerd ten aanzien van het okselbeleid bij het vinden van geïsoleerde tumorcellen in de SWK zijn afkomstig van observationele series, en tonen een laag recidiefpercentage. Een andere retrospectieve analyse van 6.838 patiënten behandeld van 1998-2004 toont evenmin enige invloed op de mammacarcinoom-specifieke overleving van een okselklierdissectie bij patiënten met micrometastasen [Yi,

2010]. Ook in een Nederlandse analyse (de **MIRROR** studie), welke tijdens ASCO 2009 werd gepresenteerd, leek het regionale recidiepercentage in patiënten met SWK geïsoleerde tumorcellen die geen OKD ondergingen acceptabel (2% na 5 jaar follow-up). In de ASCO richtlijn wordt bij SWK geïsoleerde tumorcellen OKD niet standaard aanbevolen.

In het pre-SWK tijdperk werd in de NSABP B04 trial bij klinisch klier-negatieve patiënten geen verschil gevonden ten aanzien van overleving tussen een OKD, regionale bestraling of het weglaten van beide [Fisher, 1985]. Reed (2009) suggereert dat het algemeen in de literatuur beschreven extreem lage okselrecidiepercentage na mammasparende behandeling zou kunnen samenhangen met radiotherapie van een deel van level I en II van de oksel in schampvelden. In de in april 2010 met bijna 4.800 patiënten gesloten EORTC studie 10981/22023 (de **AMAROS** studie), waarin alle patiënten met een positieve SWK een okselbehandeling kregen, gerandomiseerd tussen chirurgie of radiotherapie van de oksel- en periclavculaire regio, blijft het totaal aantal okselrecidieven sterk achter bij de verwachtingen (persoonlijke communicatie). Hoewel het nog niet eenduidig is bewezen, acht de werkgroep het op basis van de beschikbare literatuur en ervaring uit de AMAROS studie waarschijnlijk dat bij patiënten met metastase(n) in de SWK voor wie behandeling van de oksel noodzakelijk wordt geacht bestraling van de oksel een alternatief zou kunnen zijn voor een okselklierdissectie.

ASCO beveelt voorts nog wel standaard een OKD aan bij patiënten met SWK micro/macrometastase(n). De series die tot op heden zijn gerapporteerd geven weliswaar een laag regionaal recidiepercentage aan, maar deze series zijn ten dele gebiased door patiëntselectie, kleine patiëntenaantallen, korte follow-up duur, of onderrapportage van recidieven tijdens follow-up (kankerregistratiedatabases) [Pepels 2011].

Recent is de ACOSOG (American College of Surgeons) Z-11 studie gepubliceerd [Giuliano, 2010; Giuliano, 2011]. Dit betrof een prospectieve studie waar bij positieve SWK (≥ 3 SWK+ geëxcludeerd) gerandomiseerd werd tussen OKD of geen verdere okselbehandeling bij patiënten die een MST ondergingen. In deze studie waarin 891 patiënten werden geëvalueerd werd bij een mediane follow-up van 6,3 jaar geen significant verschil gevonden in lokaal of regionaal recidief (0,5% na OKD, 0,9% na SWK-procedure). Adjuvante systemische therapie werd in 97% van de gevallen toegediend. De auteurs concluderen dat het achterwege laten van een OKD bij patiënten die een MST ondergaan, adjuvante systemische therapie krijgen en een positieve SWK hebben verantwoord is.

Radiotherapie oksel, periclaviculair, parasternaal

Aanbevelingen:

Pre-operatief

Bij T1-2N0 Mammacarcinoom is SWK-procedure geïndiceerd ten behoeve van lymfklierstadiëring.

De SWK-procedure kan ook veilig worden uitgevoerd bij pre-operatief vastgestelde multifocaliteit over een afstand < 5 cm.

Relatieve contra-indicaties voor de SWK-procedure (d.w.z. de SWK-procedure kan worden overwogen, maar de waarde is beperkt):

- $\geq T3$ en/of pre-operatief vastgestelde multicentriciteit
- eerdere (recente) chirurgie in de oksel

Absolute contra-indicaties voor de SWK-procedure (d.w.z. okselklierdissectie van level I en II is geïndiceerd):

- Okselklieren met middels echo en punctie aangetoonde metastasen
- Indien om andere redenen SWK-procedure niet mogelijk is

Postoperatief

Bij patiënten met geïsoleerde tumorcellen in de SWK wordt (op basis van lage regionale recidiepercentages) aanvullende behandeling niet geadviseerd.

Patiënten met micrometastasen in de SWK hebben een risico van ongeveer 20% op niet-SWK betrokkenheid. Het risico op niet-SWK betrokkenheid is daarnaast afhankelijk van de primaire tumorkenmerken. De recidiefkans hangt af van het toepassen van radiotherapie en adjuvante systemische

therapie. Derhalve dient per patiënt in het MDO besproken te worden welke de beste strategie is voor de okselbehandeling:

- alleen bestraling van de mamma (met impliciet een groot deel van level 1 en 2 van de oksel) in geval er ook adjuvant systemische therapie wordt gegeven.
- axillaire radiotherapie
- OKD

Ook bij beperkte macrometastasering in maximaal 2 SWK's kan het achterwege laten van een OKD bij patiënten die een MST zullen ondergaan en adjuvante systemische therapie krijgen, overwogen worden.

Bij uitgebreidere macrometastasering is behandeling van de oksel (OKD of radiotherapie) geïndiceerd.

Literatuurbespreking:

Er is weinig literatuur beschikbaar over de relatie tussen aantal positieve klieren en kans op regionaal recidief. In de meeste studies wordt in geval van ≥ 4 positieve klieren een indicatie gesteld voor postoperatieve radiotherapie van de hoog axillaire en periclavculaire klierketen. Okselrecidieven worden zeer zelden gevonden na level I-II OKD. Ook bij positieve klieren na chirurgie alleen is het aantal okselrecidieven zeer laag. Dit heeft geleid tot minder bestraling van de oksel postoperatief. Daar recidieven in het periclavculaire kliergebied de meest voorkomende plaats van recidief groei is na de mamma of thoraxwand, wordt dit kliergebied doorgaans bestraald bij hoogrisicopatiënten (≥ 4 positieve klieren, positieve okseltop).

Mediale en centrale tumoren geven een hogere kans op kliermetastasen parasternaal. Tevens is aangetoond dat mediale en centrale tumoren geassocieerd zijn met een slechter prognose [Zucali, 1998; Gaffney, 2003]. Parasternale recidieven worden slechts zeer zelden gevonden. De behandeling van de parasternale klierketen is al lang een punt van discussie. Ook in subgroep analyses kan geen patiënten groep gedefinieerd worden voor wie deze behandeling voordeel zou bieden. Daar uit de EBCTCG data het effect van radiotherapie op de overleving zichtbaar is na 15 jaar, zou langere follow-up mogelijk wel een verschil kunnen laten zien.

Conclusies:

<u>Niveau 2</u>	Door middel van een schildwachtklier-procedure kan met een betrouwbaarheid van ten minste 95% de okselklierstatus worden vastgesteld bij mammacarcinoom kleiner dan 5 cm met een klinisch negatieve oksel. B de Kanter 2006, Heuts 2007, Torrena 2004, Kuijt 2007, Straver 2010
<u>Niveau 1</u>	De kans op metastasen in overige okselklieren bij een positieve SWK is ongeveer 50% bij aangetoonde macrometastasering en ongeveer 20% bij aangetoonde micrometastasering. A1 Cserni 2004
<u>Niveau 3</u>	Bij geïsoleerde tumorcellen in een SWK is de kans op metastase in niet-SWK klieren kleiner naarmate de primaire tumor kleiner is. Op dit moment zijn er onvoldoende data om aan te geven wanneer deze kans $< 5\%$ is. C Barranger 2005, Bolster 2007, Calhoun 2005, Cserni 2007, den Bakker 2002, Gray 2004, Lambert 2007, Rahusen 2001, Turner 2000, van Deurzen 2007
<u>Niveau 2</u>	Bij een negatieve SWK is de kans op een okselrecidief minder dan 0,5%. B Naik 2004, van der Ploeg 2008 C Blanchard 2003, Jeruss 2005, Rosing 2006, Smidt 2005, Krag 2010

Niveau 2	Van het verrichten van een OKD na een positieve SWK is geen overlevingsvoordeel aangetoond. B Bilimoria 2009, Yi 2010, Giuliano 2010
Niveau 3	Patiënten met een tumorpositieve SWK die MST ondergaan en adjuvante systemische therapie krijgen, hebben geen voordeel van een OKD ten aanzien van de kans op een okselrecidief. B Giuliano 2010
Niveau 2	Okselrecidieven zijn zeer zeldzaam, zowel na OKD als na primaire radiotherapie. De meeste okselrecidieven lijken in de eerste drie jaar na de primaire behandeling op te treden. B Louis-Sylvestre 2004, Hoebbers 2007

Overwegingen:

Het uitvoeren van de SWK-procedure bij patiënten met een status na mamma augmentatie met behulp van intra mammaire prothesen lijkt mogelijk en betrouwbaar [Gray, 2004]. Sinds de introductie van de SWK-biopsie werd in Nederland gebruik gemaakt van peri- en intratumorale injecties [Estourgie, 2004]. Deze volgen het meest de fysiologische drainage van de mamma en zijn vooral van belang bij dieper gelegen tumoren en als de aandacht uitgaat naar extra-axillaire SWK's [Estourgie, 2004]. Als de interesse alleen uitgaat naar de axillaire lymfklieren zijn oppervlakkige injectietechnieken een goed alternatief [Veronesi, 2006; Rutgers, 2004; Borgstein, 2000; Rodier, 2007]. Indien het radiocolloïd intra- of peritumoraal wordt geïnjecteerd wordt in bijna 20% van de gevallen scintigrafisch parasternale afvloed gevonden [van Rijk, 2006]. 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 [Veronesi, 1983]. Voor het routinematig bioteren van een parasternale SWK wordt in de literatuur geen eenduidig advies gegeven [Rutgers, 2004; Fabry, 2004; van der Ent, 2001; Lyman, 2005; Wouters, 2007]. In individuele gevallen kan worden besloten tot biopsie van deze schildwachtklieren. Indien metastasen worden aangetoond impliceert dit een slechte prognose en wordt parasternale radiotherapie en het geven van adjuvante systemische therapie geadviseerd.

Primaire en secundaire mamma reconstructie**Literatuurbespreking:**

Sinds 25 jaar zijn de mogelijkheden voor een mamma reconstructie verbeterd dankzij de ontwikkelingen van chirurgie en prothetische technieken. Ook is het aantal reconstructies toegenomen [Berger, 1994]. Mamma reconstructie ondersteunt het herstel van patiënten in grote mate doordat het de psychologische, de sociale en de seksuele morbiditeit welke geassocieerd zijn met het verlies van de mamma doet verminderen [Fischbacher, 2002; Pusic, 2007; Zweifler, 2001; Al-Ghazal, 2000; Sandelin, 1998]. Patiënten die een mamma reconstructie hebben ondergaan zijn in het algemeen tevreden met het resultaat en hebben meer zelfvertrouwen, in het bijzonder in psychosociale zin [Zweifler, 2001; Sandelin, 1998]. Reconstructie herstelt het gevoel van 'vrouw zijn' en leidt tot een completere lichaamsbeleving omdat het dragen van een externe mammaprothese overbodig wordt [Reaby, 1998; Rowland, 1995]. Ondanks deze voordelen is het percentage patiënten dat een mamma reconstructie ondergaat laag: ongeveer 15% [Rowland, 1995]. De meest belangrijke oorzaak hiervan is de onwetendheid bij patiënten over de mogelijkheid voor reconstructie vóórdat zij de mastectomie ondergaan [Zweifler, 2001; Reaby, 1998; Pusic, 1999].

Primaire of secundaire mamma reconstructie?**Literatuurbespreking:**

Het beste moment van de mamma-reconstructie is niet bekend [Al-Ghazal, 2000; Gilliland, 1983; Rosato, 1980]. Factoren die een rol spelen bij de besluitvorming om een primaire dan wel secundaire reconstructie uit te voeren zijn het tumorstadium en de kans op postoperatieve radiotherapie [Christante, 2010]. Primaire of directe mamma-reconstructie moet bij voorkeur geadviseerd worden aan patiënten met een laag risico op postoperatieve radiotherapie. Primaire reconstructie leidt tot een beter cosmetisch resultaat omdat de huid van de mamma gespaard kan worden [Fishbacher, 2002]. Uit studies van geselecteerde patiënten komt naar voren dat patiënten zelf een directe reconstructie boven een secundaire prefereren [Al-Ghazal, 2000; Halpern, 1990]. Ze ervaren dan minder ongemak en voelen zich mentaal beter [Al-Ghazal 2000; Rosenquist, 1984]. Omdat het leven zonder mamma hen bespaard wordt, zijn ze meer tevreden met het uiteindelijke resultaat in vergelijking met patiënten die een secundaire reconstructie hebben gehad [Kroll, 1997; Kroll, 1995].

Conclusies:

<u>Niveau 3</u>	In een beschrijvend onderzoek is aangetoond dat vrouwen die direct aansluitend aan de mastectomie inclusief OKD 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 Fishbacher 2002, Al-Ghazal 2000, Kroll 1995, Kroll 1997
------------------------	--

Mamma-reconstructie en locoregionaal recidief

Literatuurbespreking:

Het is op grond van de beschikbare literatuur niet duidelijk of de incidentie van locoregionaal recidief gerelateerd is aan het moment van reconstructie (primaire versus secundaire) [Petit, 2008; Kroll, 1991; Johnson, 1998; Vaughan, 2007]. Mamma-reconstructie gaat gepaard met een acceptabele morbiditeit en beïnvloedt de detectie en nabehandeling van een recidief niet [Sandelin, 1998; Kroll, 1991; Vandeweyer, 2001; Noone, 1994; Spiegel, 2003; Taylor, 1995]. De ontwikkeling van de oncologisch veilige mamma-sparende operaties en de verbeterde cosmetische resultaten leidden tot de opkomst van huidsparende mastectomie technieken. Het sparen van huid vergemakkelijkt de mamma-reconstructie doordat de huid envelop intact blijft en de inframammaire plooi beter kan worden hersteld.

Op grond van beschrijvende studies wordt geconcludeerd dat de kans op een locoregionaal of systemisch recidief bij een huidsparende mastectomie gevolgd door een directe dan wel een uitgestelde reconstructie gelijk is aan die van een behandeling door middel van een conventionele mastectomie zonder reconstructie [Petit, 2008; Gerber, 2009; Sandelin, 1998; Kroll, 1997; Kroll, 1991]. Het maken van een post mastectomie mammogram van de gereconstrueerde mamma is niet zinvol en geeft zelfs verwarring als er enige vetweefselnecrose aanwezig is [Holmes, 1988].

Conclusies:

<u>Niveau 3</u>	Er zijn geen aanwijzingen dat primaire of secundaire mamma-reconstructie een hoger risico op recidief mammacarcinoom geeft. C Petit 2008, Gerber 2009, Kroll 1991, Johnson 1998, Taylor 1995, Vaughan 2007
<u>Niveau 3</u>	Er zijn geen aanwijzingen gevonden dat een huidsparende mastectomie gevolgd door een directe reconstructie leidt tot een verhoogde kans op een locoregionaal of systemisch recidief van het mammacarcinoom. C Kroll 1997, Sandelin 1998, Spiegel 2003, Petit 2008

Wel of geen autologe reconstructie?

Literatuurbespreking:

De keuze tussen een subpectoraal geplaatste prothese en autoloog weefsel bij een reconstructie is afhankelijk van de kwaliteit en vascularisatie van de overliggende huid overgebleven na de mamma mastectomie, de vorm en grootte van de mamma 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. De structuur van eigen weefsel is beter dan die van lichaamsvreemd materiaal. 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 [Spear, 2000; Alderman, 2000].

Siliconenprothesen

Sinds 1962 worden siliconen mammaprothesen gebruikt voor cosmetische en reconstructieve chirurgie. Deze prothesen zijn onderwerp van discussie geweest, zowel wat betreft mogelijke systemische, als locoregionale complicaties. De locoregionale complicaties na siliconenimplantatie zoals kapselcontractuur en wondinfectie zijn van belang bij de keuze voor een methode van mamma-reconstructie. De kans op complicaties neemt toe bij roken, obesitas en hogere leeftijd ten tijde van de implantatie [Spear, 2000; Handel, 1995]. Er is geen causale relatie gevonden tussen geïmplanteerde siliconen en de aan siliconen geweten systemische klachten [McLaughlin, 2007; Noone, 1997; Nyren, 1998].

Conclusies:

Niveau 3	Er is geen causale relatie aangetoond tussen geïmplanteerde siliconen en het optreden van systemische syndromen. B McLaughlin 2007 C Noone 1997, Nyren 1998
-----------------	--

Mamma-reconstructie en radiotherapie

Literatuurbespreking:

Complicaties na mamma-reconstructie met een subpectoraal geplaatste prothese ontstaan vaker bij bestraalde patiënten dan bij niet-bestraalde patiënten [Berry, 2010; Christante, 2010; Jugendburg, 2007]. Postoperatieve radiotherapie kan echter ook het cosmetisch resultaat van een directe reconstructie, verricht met behulp van autoloog weefsel, negatief beïnvloeden [Tran, 2001; Javaid, 2004]. 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 [Contant, 2000; Berry, 2010]. De tendens wereldwijd is echter wel om bij een verhoogde kans op postoperatieve radiotherapie geen directe mamma-reconstructie te verrichten vanwege de vergrote kans op complicaties en de slechtere cosmetische resultaten [Javaid, 2004; Recht, 2001; Kronowitz, 2004; Berry, 2010].

Conclusies:

Niveau 3	Radiotherapie geeft significant meer complicaties bij een mamma-reconstructie. C Christante 2010, Berry 2010, Jugendburg 2007
-----------------	--

Oncoplastische mammasparende therapie

Literatuurbespreking:

Het principe van de mammasparende behandeling bestaat uit de ruime excisie van tumorvolume en bestraling van de marges postoperatief waarbij een optimale cosmetiek beoogt dient te worden. Het cosmetisch resultaat is afhankelijk van de tumorlocatie, het resectie volume en de stralingsdosis [Vrieling, 1999; Cochrane, 2003]. Het cosmetisch resultaat is in 70-82% acceptabel [Vrieling, 1999; Taylor, 1995; de la Rochefordiere, 1992].

Wanneer een grotere lumpectomie moet worden verricht zal dit leiden tot een kleinere mamma met een deformiteit [Cochrane, 2003]. Door gebruik te maken van een mammareductieplastiek kan een groter volume worden weggenomen waarin het oncologisch te verwijderen weefsel zich bevindt, en de vorm hersteld wordt. Door goede preoperatieve planning gezamenlijk tussen chirurg en plastisch chirurg wordt een adequate resectie door de oncologisch chirurg en vervolgens een goede herverdeling van klierweefsel met verplaatsing van de tepel volgens de vele mammareductie mogelijkheden door de plastisch chirurg gerealiseerd. Peroperatief geplaatste ligaclips na de resectie en voor de reconstructie markeren de excisie lokalisatie, noodzakelijk voor de radiotherapie [Anderson, 2005; de Lorenzi, 2010]. Op deze wijze kan zelfs een ruimer volume worden verwijderd waardoor ruimere marges kunnen worden bereikt zonder grote deformiteit. De oncologische resultaten zijn te vergelijken met de resultaten van de conventionele mammasparende therapie [Mc Culley, 2005; Rietjens, 2007; Asgeirsson, 2005].

Conclusies:

<u>Niveau 3</u>	Bij een oncoplastische mammasparende therapie is een ruimere excisie mogelijk waardoor minder kans op residu tumor en een beter cosmetisch resultaat. C Mc Culley 2005, Rietjens 2007, Andersson 2005, de Lorenzi 2010
------------------------	---

Overwegingen:

De cosmetische resultaten op lange termijn met name als gevolg van een mogelijk groter radiotherapeutisch boost gebied zullen goed moeten worden geëvalueerd. Misschien kunnen deze patiënten bij negatieve tumormarges zelfs zonder lokale boost behandeld worden wat van voordeel zal zijn voor de cosmetische resultaten [Pezner, 2011; Kronowitz, 2007]. Een contralaterale symmetriserende mammareductie is vaak noodzakelijk om de ontstane asymmetrie te verhelpen.

Tepelsparende mastectomie

Aanbevelingen:

Patiënten die een mastectomie moeten ondergaan, dienen tevoren geïnformeerd te worden omtrent de mogelijkheden van mamma reconstructie.

Mamma reconstructie moet overwogen worden bij elke patiënt met een mammacarcinoom die 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.

Literatuurbespreking:

Gebruikelijk is dat bij een mastectomie het tepelareolacomplex wordt verwijderd. Het verliezen van de tepel versterkt het gevoel van mate van mutilatie. Het risico dat de tepel mede betrokken is in het tumorproces wordt voornamelijk bepaald door de grootte en de locatie van de tumor en de klierstatus. Indien de tumor verder dan 2 cm van de tepel ligt, niet groter is dan T2 dan wel multifocaal is en er is geen verdenking op positieve lymfklieren, dan zou het tepelareolacomplex bewaard kunnen worden [Caruso, 2006; Lambert,

2000; Gerber, 2003; Petit, 2006]. Gedeeltelijke of gehele tepelnecrose is een gevreesde complicatie [Petit, 2006; Caruso, 2006; Rusby, 2007]. Tijdens de mastectomie wordt peroperatief een vriescoupe genomen van de bodem van het tepelcomplex. Bij een negatieve vriescoupe kan de tepel worden behouden. Vooralsnog lijkt een goede lokale controle bereikt te kunnen worden, met een goed cosmetisch resultaat [Chen; 2009; Rusby, 2007; Gerber, 2003 en 2009; Petit, 2009]. Ook bij een profylactische mastectomie kan deze methode worden toegepast.

Aanvullende intra-operatieve radiotherapie van 16 Gy op het tepelcomplex, de zogenaamde ELIOT procedure, wordt beschreven om de kans op lokaal recidief te verminderen [Petit, 2006].

Conclusies:

Niveau 3	Een tepelsparende mastectomie is oncologisch veilig bij kleinere tumoren die niet dicht bij de tepel gelokaliseerd zijn. Er moet geen verdenking zijn op positieve okselklieren.
C	Petit 2009, Gerber 2003

Overwegingen:

Het geringe aandeel van onmiddellijke reconstructies in Nederland is voor een belangrijk deel terug te voeren op de beperkte informatie over de directe reconstructieve mogelijkheden die aan de patiënt wordt gegeven door de oncologisch behandelaar en vervolgens aan de beperkte beschikbaarheid van plastische chirurgie voor deze ingrepen. Desalniettemin dient met patiënten de mogelijkheid van een mamma-reconstructie besproken te worden voordat de oncologische ingreep plaatsvindt. De patiënt wordt dan ook geïnformeerd over het feit dat aan de andere mamma een corrigerende ingreep plaats kan vinden. Bij patiënten bij wie pre-operatief een grote kans bestaat dat postoperatieve radiotherapie nodig is, moet de grotere kans op complicaties meegenomen worden in het advies over (primaire of secundaire) reconstructie.

Pathologie

Literatuurbespreking:

Pathologieonderzoek verschaft een aantal voor therapiekeuze belangrijke gegevens. Criteria en richtlijnen voor het zo uniform en objectief mogelijk vaststellen van deze gegevens worden in de volgende paragrafen vermeld:

- Preoperatieve cytologische diagnostiek
- Preoperatieve histologische diagnostiek
- Het beleid bij een benigne dan wel niet eenduidig benigne afwijking
- Bewerking en verslaglegging resectiepreparaat mamma en oksel
- Bepalen van de pT en de tumorgraad
- Snijrandonderzoek bij mammasparende therapie; indicaties voor aanvullende chirurgie
- Bepalingen van hormoonreceptoren en HER2 status
- Stadiëring door middel van SWK-procedure en/of OKD
- Minimale criteria voor de diagnose DCIS - dd.invasief carcinoom
- Beoordeling na neoadjuvante chemo- of endocriene therapie

Preoperatieve cytologische diagnostiek

Aanbevelingen:

Wanneer kan primair gekozen worden voor cytologie?

Cytologie is geschikt voor de diagnostiek van evidente solide laesies (massa's), ongeacht of deze palpabel of niet-palpabel zijn, bijvoorbeeld als eendagsservice in het kader van een mammapoli.

Verplichte items pathologieverslag cytologische punctie

- kwaliteit en beoordeelbaarheid;
- inhoudelijke beschrijving;
- correlatie met de bevindingen bij beeldvorming;
- conclusie, waarbij aangeraden wordt de volgende categorieën te gebruiken:
 - ◆ geen diagnose, onvoldoende materiaal; herhaling van cytologisch onderzoek of histologie geïndiceerd;
 - ◆ normale mamma, geen afwijkingen; overleg met radioloog over representativiteit; herhalen onderzoek bij twijfel;
 - ◆ goedaardige laesie, nl (specificeren); indien beeldvorming wordt verklaard door bevindingen kan voor afwachtend beleid worden gekozen;
 - ◆ niet eenduidig benigne of verdacht voor maligniteit;
 - ◆ maligne.

Na cytologie moet alsnog histologie worden verkregen als:

- de cytologische uitslag valt in de categorie:
 - ◆ onvoldoende materiaal;
 - ◆ herhaald negatief of onzeker;
 - ◆ niet eenduidig benigne of verdacht voor maligniteit.
- neoadjuvante chemotherapie geïndiceerd is;
- zekerheid over het onderscheid DCIS versus IDC moet worden verkregen.

Literatuurbespreking:

Cytologische dunne naald diagnostiek

Cytologische dunne naald diagnostiek wordt toegepast bij palpabele en niet-palpabele laesies, onder palpatie of onder echogeleide. Meestal worden 1-2 puncties verricht, waarbij met een 18-23G naald

meerdere passages door de laesie worden gemaakt. De meeste studies betreffen zowel palpabele als niet-palpabele tumoren, waarbij de procedure onder echogeleide of onder palpatie plaatsvindt. Voor diagnostiek van microcalcificaties wordt cytologie ongeschikt geacht. De sensitiviteit varieert van 65-98% en de specificiteit varieert van 34-100%. De resultaten worden negatief beïnvloed als de vrouw jonger is dan 40 jaar, de tumor kleiner is dan 10 mm, als de procedure wordt uitgevoerd door een onervaren medewerker of als de beoordeling geschiedt door een onervaren patholoog [Boerner, 1999; Kerlikowske, 2003; Liao, 2004; Cobb, 2004]. De aanwezigheid van een cyto-patholoog ten tijde van de procedure verhoogt de accuratesse [Helbich, 2004]. In een studie van Ljung (2001) was bij getrainde artsen het percentage inconclusieve puncties 2,4%; er waren geen foutnegatieven. Bij ongetrainde artsen liep het percentage inconclusieve puncties op tot 50,4% en het percentage foutnegatieve uitslagen tot 8,3%. De resultaten blijken niet afhankelijk van de discipline, maar van de expertise met betrekking tot de procedure. Als cytologie wordt vergeleken met histologie zijn de resultaten vergelijkbaar qua sensitiviteit, maar histologie heeft een hogere specificiteit en heeft minder vaak een onzekere diagnose [Westenend, 2001]. Het voordeel van de cytologie is de snelheid van beoordeling en de lage kosten, alsmede de weinig invasieve procedure. In ervaren handen kan ook de ER/PgR-gevoeligheid ermee worden bepaald. De nadelen zijn, dat cytologie niet geschikt is om alle vraagstellingen te beantwoorden of dat daarvoor niet de vereiste expertise aanwezig is. Tevens moet de punctie door het aanzienlijke percentage insufficiënte resultaten vaak worden herhaald.

Conclusies:

Niveau 2	De accuratesse van de cytologie is te vergelijken met die van de histologie, mits uitgevoerd en beoordeeld door ervaren medewerkers. B Westenend 2001, Ljung 2001, Liao 2004
----------	---

Overwegingen:

Doordat cytologie en histologie elkaar overlappen en deels aanvullen is hun rol in de huidige pre-operatieve diagnostiek minder scherp gedefinieerd dan voorheen. Belangrijker dan de keuze tussen cytologie of histologie is het overleg tussen chirurg, radioloog en patholoog. Zij formuleren onafhankelijk een oordeel, waarbij verder beleid in consensus wordt vastgesteld in het pre-operatief multidisciplinair overleg.

Preoperatieve histologische diagnostiek

Aanbevelingen:

Verplichte items pathologie verslag histologische naaldbiopsie

- classificerende diagnose, waarbij wordt aangeraden de volgende categorieën te gebruiken:
 - ◆ benigne laesie, nl (specificeren);
 - ◆ niet eenduidig benigne of verdacht voor maligniteit;
 - ◆ maligne, nl (specificeer: invasief, in situ, primair, metastase, etc.).
- correlatie met de bevindingen bij beeldvorming (met name de aan- of afwezigheid van microcalcificaties);

Op indicatie kunnen worden toegevoegd:

- status hormoonreceptoren en HER2;
- gradering (voor betrouwbare gradering van de tumor is een histologisch biopt minder geschikt dan tumorexcisie).

Wanneer kan primair gekozen worden voor histologie?

Histologie is geschikt voor diagnostiek van slecht afgrensbare solide laesies, architectuurverstoringen, radial scars en microcalcificaties en als aanvullende diagnostiek, zoals hierboven vermeld.

In deze groep is zowel de stereotactische naaldbiopsie als de stereotactische vacuum assisted biopsie een

goed alternatief voor de diagnostische excisiebiopsie.

Bij histologische biopsieprocedures moeten meerdere bipten worden genomen, om 'sampling error' te voorkomen:

- bij twijfel over representativiteit wordt een minimumaantal van 5 bipten geadviseerd;
- bij echogelegeide puncties van solide laesies kan gebruik worden gemaakt van het fenomeen, dat een goed bipt zinkt in formaline;
- bij stereotactische puncties van microcalcificaties moeten radiologisch ten minste 5 microcalcificaties worden teruggevonden, bij voorkeur over 3 bipten verdeeld;
- bij stereotactische puncties van microcalcificaties moet als standaardonderdeel van de procedure een specimenradiogram worden verricht.

Ieder mammateam dient toegang te hebben tot een centrum waar MRI-geleide biopsieën kunnen worden uitgevoerd.

Het plaatsen van een marker wordt sterk aanbevolen, vooral bij stereotactische biopsie en bij MRI-geleide biopsie.

Literatuurbespreking:

Over het algemeen zal een radioloog tijdens de beeldvorming besluiten welke techniek hij gaat gebruiken. Dit zal afhankelijk zijn van de aard en de morfologie van de afwijking. Als de resultaten van klinisch borstonderzoek, beeldvorming en punctie met elkaar overeenkomen, is de accuratesse van de triple-diagnostiek groter dan 99%.

Het is daarbij minder belangrijk op welke wijze het PA-materiaal is verkregen en of de laesie palpabel is [Wallis, 2007]. In dat opzicht is het begrip 'triple diagnostiek', dat stond voor palpabele afwijking, beeldvorming en cytologie, allengs verbreed: Chirurg, radioloog en patholoog formuleren op basis van hun bevindingen onafhankelijk een oordeel, waarbij verder beleid in consensus wordt vastgesteld. Hoe meer bipten en hoe groter de bipten, hoe meer zekerheid omtrent de definitieve diagnose. Bij echogelegeide naaldbiptionen kan voor het beoordelen van de kwaliteit gebruik worden gemaakt van het fenomeen, dat een goed bipt zinkt in formaline. Bij microcalcificaties moeten in de bipten ten minste vijf microcalcificaties radiologisch worden teruggevonden, bij voorkeur over drie bipten verdeeld [Fishman, 2003; Margolin, 2004; Wallis, 2007]. Bij het bipteren van microcalcificaties dient de procedure altijd te worden afgerond met specimenradiografie, ter beoordeling van de representativiteit. Bij grotere bipten moet rekening worden gehouden met meer complicaties, met name hematoomvorming en met gebruik van antistolling.

Na bipteren van niet-palpabele kleine afwijkingen en calcificaties kan de afwijking verdwenen zijn op een mammogram, daarom wordt het achterlaten van een marker voor latere lokalisatie aanbevolen [Fahrbach, 2006]. Dit wordt ook aanbevolen bij de echogelegeide naaldbiopsieën [Wallis, 2007]. Bij MRI-geleide naaldbiopsieën moet altijd een marker worden achtergelaten [Schrading, 2010].

De angst voor entmetastasen door dikke naald biopsieën is gezien de studie van Diaz (1999) ongegrond: er werden wel verplaatste tumorcellen waargenomen, gemiddeld bij 32% van 352 biopsieën, maar de incidentie was omgekeerd evenredig met de tijd tussen de biopsie en de excisie. Hieruit kan worden opgemaakt, dat de tumorcellen wel kunnen worden verplaatst, maar dat zij niet overleven. Ieder mammateam moet kunnen beschikken over de mogelijkheid van echogelegeide en stereotactische punctieprocedures binnen het eigen team. De MRI-geleide punctieprocedures worden niet overal uitgevoerd, maar ieder team moet toegang hebben tot een locatie, waar deze procedure wordt uitgevoerd.

Histologie met echogelegeide dikke-naaldbiopsie

Wereldwijde standaard is de echogelegeide 14G biopsie, waarbij gemiddeld 5 bipten worden genomen. In de multicenterstudie van Fajardo (2004) zijn alleen echogelegeide procedures van niet-palpabele afwijkingen geëvalueerd. De resultaten onder palpatie blijven meestal achter bij die van de echogelegeide procedures [Agarwal, 2003; Lorenzen, 2002; Shah, 2003]. Bij de echogelegeide puncties vervalt het onderscheid tussen de palpabele en de niet-palpabele laesies, daarom speelt dit aspect in de meeste studies geen rol.

Net als bij de cytologie speelt een rol: de grootte van de laesie, de expertise van degene die de punctie uitvoert en de patholoog die het materiaal beoordeelt. Sample errors kunnen optreden als de laesie niet goed geïmmobiliseerd kan worden, als de naald niet goed gepositioneerd kan worden of dat deze de (kleine) laesie vooruit duwt. Fishman (2003) nam bij 73 solide tumoren 4 echogelegeide 14G bipten per

tumor: 1 biopt was in 70% diagnostisch, 2 biopten in 92%, 3 biopten in 96% en 4 biopten in 100%. In een review van 8 studies [Youk, 2007] moest gemiddeld nog bij 10% een herhaling van de procedure plaatsvinden, omdat de punctieresultaten niet conclusief of discordant waren. In deze subgroep was het percentage maligniteiten nog aanzienlijk: 17%. Het uiteindelijke percentage foutnegatieve resultaten was laag. In de follow-up bedroeg het percentage foutnegatieven gemiddeld 4% (0-8%). Steeds wordt geconcludeerd, dat de resultaten vergelijkbaar zijn met de resultaten van een diagnostische excisiebiopsie [Helbich, 2004; Fajardo, 2004; Youk, 2007]. Dit wordt bevestigd door de systematische review van Bruening (2010).

Histologie met röntgengeleide, stereotactische dikke-naaldbiopsie

Een niet-palpabele laesie, die alleen mammografisch in beeld komt, kan met behulp van de röntgengeleide, stereotactische procedure worden gepuncteerd. Dit kan met behulp van een speciale tafel, waarbij de patiënte de procedure in buikligging ondergaat of met een hulpstuk, dat aan de mammografie-apparatuur wordt bevestigd, waardoor de procedure zittend of in zijligging kan worden uitgevoerd. De resultaten van deze procedures zijn vergelijkbaar. Deze procedure is tijdrovender en invasiever en wordt met name gebruikt bij microcalcificaties.

De beste resultaten worden verkregen na ten minste 5 biopsieën, de overeenstemming met de definitieve PA-diagnose varieert van 87-96% [Verkooijen, 2000; Helbich, 2004; Fajardo, 2004]. Ook hier kan worden geconcludeerd, dat de resultaten vergelijkbaar zijn met de resultaten van een diagnostische excisiebiopsie [Verkooijen, 2002; Helbich, 2004; Fajardo, 2004].

Histologie met vacuüm-assisted biopsie-apparatuur

Met de vacuüm-assisted biopsie-apparatuur kunnen in hoog tempo meerdere biopten worden verkregen, met naalden van 10-11G. De biopten zijn dankzij een vacuümsysteem groter in omvang en worden semi-automatisch verkregen. Hierdoor kan het aantal biopten snel oplopen tot 6 stuks of een meervoud hiervan. Deze apparatuur is bij uitstek geschikt voor het verkrijgen van histologisch materiaal onder stereotaxie. Deze procedure is invasiever dan de 'gewone' stereotactische dikke naald biopsie en kent een hoger complicatiepercentage, met name hematoomvorming. Ook hier betreft het voornamelijk microcalcificaties, daarnaast radial scars en architectuurverstoringen. Bij de door Fahrbach (2006) geïnccludeerde studies werd vooral gekeken naar vermindering van het aantal in een naaldbiopt gemiste laesies en een mogelijke verbetering van de underestimate rate, d.w.z. of er minder vaak een diagnose atypische ductale hyperplasie (ADH) op het naaldbiopt werd afgegeven terwijl in de excisie een DCIS werd gevonden, of op het naaldbiopt een diagnose DCIS terwijl in de excisie een invasief carcinoom werd aangetroffen. Als referentie diende, indien beschikbaar, de diagnose van de excisie en indien niet beschikbaar een klinische/radiologische follow-up van ten minste 1 jaar. Bij Fahrbach (2006) waren de meeste afwijkingen niet palpabel (97%) en bestonden uit microcalcificaties (64%), veelal beoordeeld als BI-RADS 4 of 5 (90%). De meeste patiënten werden met buikliggingapparatuur gebiopteerd. Bij vergelijking tussen de vacuüm-assisted biopsie en de conventionele naaldbiopsie vielen de volgende verschillen op: Het aantal biopten was gemiddeld 13,3 (range 10-17) in de studies met vacuüm-assisted biopsie-apparatuur en 6,6 (range 5-10) bij de conventionele naaldbiopsie. Het aantal mislukte procedures was bij de vacuüm-assisted biopsie-apparatuur lager (1,5% vs 5,7%) en ook het aantal niet-diagnostische biopten was lager (0% vs 2,1%). Dit wordt ook geconcludeerd in de studie van Jackman (2009). Toch kan ook op deze wijze een foutnegatief resultaat niet geheel worden uitgebannen: in een door Fahrbach geciteerde Duitse multicenter studie, waarbij 20 biopten werden genomen per vacuüm-assisted procedure bij 2.874 laesies, werd toch nog eenmaal een foutnegatief resultaat verkregen [Kettritz, 2004].

MRI-geleide histologische biopsie

MRI-geleide biopsie is geïndiceerd bij BI-RADS 4 en 5 laesies, die ten minste 5 mm of groter zijn en die niet gevonden zijn bij second-look echografie of mammografie mits de PA van de laesie consequenties heeft voor het chirurgisch beleid. Cytologie is niet zinvol, door weefselverschuiving kan gemakkelijk sample error optreden. Als de laesie moeilijk te bereiken is, kan meestal wel draadlokalisatie worden verricht. Er is een prospectieve multicenter cohortstudie verricht [Perlet, 2006] en een toenemend aantal retrospectieve cohortstudies, hetzij met dikke naald, hetzij met vacuümsystemen [Han, 2008; Li, 2009; Malhaire, 2010; Peters, 2009; Schrading, 2010]. Hiermee kunnen grotere aantallen 10G biopten genomen worden, waardoor sample error wordt verkleind. Na de biopsie wordt een controleserie zowel voor als na clipplaatsing geadviseerd. De technische uitvoering vereist expertise. De uitvoering met console-apparatuur in plaats van vrije-hand-techniek maakt de procedure nauwkeuriger en sneller [Schrading, 2010].

Het aantal benodigde MRI-series en het in- en uitschuiven van de patiënt is bepalend voor de onderzoeksduur [Noroozian, 2009]. De technische succespercentages zijn hoog en variëren tussen

87,2-100%. Er is in 2-7% sprake van foutnegatieve resultaten. Dit is vergelijkbaar met de resultaten van de weefselbipten onder echogeleide en onder stereotaxie, maar de series zijn nog te klein om een definitieve uitspraak te doen. Het advies van Heywang (2009) om standaard 24 bipten te nemen is gebaseerd op het streven de laesie geheel of gedeeltelijk te verwijderen. Dit is niet altijd noodzakelijk, wel is radiologische-pathologische correlatie noodzakelijk.

Conclusies:

<u>Niveau 3</u>	Het percentage foutnegatieve resultaten van histologische echogeleide naaldbipten bedraagt bij 5 bipten gemiddeld 4%. De betrouwbaarheid is vergelijkbaar met een diagnostische excisiebiptie. A2 Fajardo 2004 C Helbich 2004, Youk 2007
<u>Niveau 1</u>	Het percentage foutnegatieve resultaten van histologische stereotactische naaldbipten bedraagt bij 5 bipten eveneens gemiddeld 4%. Ook hier is de betrouwbaarheid vergelijkbaar met een diagnostische excisiebiptie. A2 Verkooijen 2002, Fajardo 2004 C Helbich 2004
<u>Niveau 1</u>	Stereotactische en echogeleide histologische biptieën hebben bijna dezelfde accuratesse als open chirurgische biptie. Ze hebben een lagere complicatiekans. A1 Bruening 2010
<u>Niveau 1</u>	In de populatie patiënten met middels screening gevonden (niet-palpabele) afwijkingen die in aanmerking komen voor stereotactische punctie leidt het gebruik van vacuüm-assisted biptie-apparatuur tot een lagere underestimate rate en minder gemiste afwijkingen. A1 Fahrback 2006 B Jackman 2009
<u>Niveau 2</u>	MRI-geleide biptieën (dikke naald en vacuüm-assisted) hebben een succespercentage van 87,2-100%. Het aantal foutnegatieven bedraagt 2-7%. A2 Perlet 2006 B Han 2008, Li 2009, Malhaire 2010, Peters 2009

Overwegingen:

Doordat cytologie en histologie elkaar overlappen en deels aanvullen is hun rol in de huidige pre-operatieve diagnostiek minder scherp gedefinieerd dan voorheen. Belangrijker dan de keuze tussen cytologie of histologie is het overleg tussen chirurg, radioloog en patholoog. Zij formuleren onafhankelijk een oordeel, waarbij verder beleid in consensus wordt vastgesteld in het pre-operatief MDO.

Beleid bij vrouwen bij wie een benigne afwijking is vastgesteld?

Aanbevelingen:

De volgende pathologische bipt-diagnosen kunnen als eenduidig benigne worden beschouwd. Indien concordant met kliniek en beeldvorming geen verdere actie noodzakelijk:

- hamartoom;
- fibroadenoom;

- tubulair adenoom;
- benigne ductale hyperplasie;
- scleroserende lobulaire hyperplasie;
- fibro-cysteuze veranderingen;
- ductectasieën;
- apocriene metaplasie;
- adenositis;
- pseudoangiomateuze stromahyperplasie;
- normaal of fibreus mammaweefsel.

De volgende pathologische biopst-diagnosen kunnen niet als eenduidig benigne worden beschouwd:

- flat epithelial atypia/cylindercellaesies;
- atypische ductale hyperplasie;
- atypische lobulaire hyperplasie en lobulair carcinoma in situ;
- papillaire laesies;
- radial scar/ complex scleroserende laesie;
- phylloïdestumor.

Bij niet-eenduidig benigne diagnose moet het beleid worden vastgesteld in het MDO. Het moet gebaseerd zijn op:

- het aantal biopsten en de mate van representativiteit, waarop de de pathologie-uitslag is gebaseerd;
- de beeldvorming: o.a. de uitgebreidheid en de mate van suspectie van de microcalcificaties, de microcalcificaties op het specimenradiogram en hoeveel microcalcificaties zijn achtergebleven;
- patiëntfactoren: o.a. leeftijd, familiäre belasting, behandelingsvoorkeur, co-morbiditeit.

Afhankelijk hiervan kan in het MDO gekozen worden tussen herhaling van de biopsie, diagnostische excisiebiopsie of mammografische controle. Routine controle met MRI is niet geïndiceerd.

Literatuurbespreking:

Na cytologie, waarbij geen specifieke diagnose wordt verkregen of waarbij een proliferatieve laesie of atypie wordt vermoed, moet alsnog histologie worden verkregen.

De uitslag van een histologische biopsie moet steeds worden gecorreleerd aan de kliniek en de beeldvorming. Als sprake is van microcalcificaties is het voor de patholoog een vereiste, dat de microcalcificaties nauwkeurig zijn beschreven met passende BI-RADS eindcategorie [Burnside, 2007] en dat een specimenopname van de biopsten is gemaakt (zie [Verslaglegging m.b.t. BI-RADS](#)). De accuratesse van de PA uitslag ten aanzien van de aanwezigheid van maligniteit neemt toe bij aanwezigheid van voldoende microcalcificaties: een maligne diagnose werd bij biopsten waarin zich microcalcificaties bevonden slechts in 1% gemist, bij biopsten waarin geen microcalcificaties te zien waren werd de diagnose in 11% gemist ($p < 0.001$) [Johnson, 2009].

Er bestaat een verband tussen het percentage foutnegatieve bevindingen en het aantal verkregen biopsten. In een grote retrospectieve cohortstudie werden de relatieve risico's berekend voor 9087 vrouwen met benigne mamma-afwijkingen, aan de hand van een follow-up periode van 15 jaar (mediaan). Het RR voor afwijkingen met atypie bedroeg 4,24 (95%CI 3,26-5,41), RR voor proliferatieve veranderingen zonder atypie bedroeg 1,88 (95%CI 1,66-2,12). De familiäre belasting was een onafhankelijke, additionele risicofactor RR bij matig verhoogd risico bedroeg 1,43 (95%CI 1,15-1,75%) en RR bij sterk verhoogd risico 1,98 (95%CI 1,58-2,32) [Hartmann, 2005]. Als gesproken kan worden van concordante benigne bevindingen bij een vrouw zonder additionele risicofactoren is het risico op een gemist carcinoom dus niet groter dan na diagnostische excisiebiopsie en niet groter dan in de algemene populatie.

Bij twijfel aan de representativiteit kan worden gekozen voor herhaling van de procedure, een diagnostische excisiebiopsie, of controle door middel van mammografie. De risicofactoren zijn niet hoog genoeg om routine-controle met MRI te rechtvaardigen [Elmore, 2005]. Controle na 6 maanden wordt vaak geadviseerd, maar het nadeel is, dat vaak onvoldoende compliance van patiënten. Bij Lee (1999) bedroeg deze 84% en bij Kunju (2007) 77%.

Als bij asymptomatische of symptomatische patiënten sprake is van een BI-RADS 3 (waarschijnlijk benigne), BI-RADS 4 (waarschijnlijk maligne) laesie of BI-RADS 5 (maligne) laesie, wordt bij een aanzienlijk deel van de BI-RADS 3 en in principe bij alle BI-RADS 4 en 5 laesies een punctie verricht. Het

aantal diagnostische excisiebiopsieën is daardoor sterk afgenomen. Het voordeel is de geringe invasiviteit, het nadeel is dat de laesie niet in zijn geheel pathologisch wordt onderzocht. Het is dus van groot belang, dat de punctie representatief is.

Foutpositieve resultaten zijn ook in histologische bipten mogelijk; ook bij gebruik van deze bipten dient het beleid daarom vastgesteld te worden na multidisciplinair overleg. Representativiteit van histologische bipten van mammografische afwijkingen met microcalcificaties moet gecontroleerd worden door een specimenfoto. Bij de diagnose DCIS in een histologisch bipt is er een substantiële kans op invasief carcinoom bij excisie.

Eenduidig benigne PA-diagnose

Indien correlerend met kliniek en beeldvorming is bij een eenduidig benigne PA-diagnose aanvullende diagnostiek of controle niet noodzakelijk. Eenduidig benigne PA-diagnoses zijn: hamartoom, fibroadenoom, tubulair adenoom, benigne hyperplasie, scleroserende lobulaire hyperplasie, fibro-cysteuze veranderingen, ductectasieën, apocriene metaplasie, pseudoangiomateuze stromahyperplasie, normaal of fibreus mammaweefsel [Jacobs, 2006; Johnson, 2009; Hargaden, 2008].

Niet-eenduidig benigne PA-diagnose

Daarnaast zijn er PA-afwijkingen die gelden als een risicofactor om een maligniteit te ontwikkelen (zie [Risicofactoren](#) buiten het landelijk bevolkingsonderzoek) en PA-afwijkingen, die kunnen samengaan met DCIS in de directe nabijheid van de verkregen biopsie, waarbij de biopsie dus als mogelijk niet-representatief wordt geacht voor de gehele afwijking. Deze 2 categorieën overlappen en de grootte van het risico is moeilijk vast te stellen, omdat de gepubliceerde series alle klein en retrospectief zijn. Beleidsbepaling is het moeilijkste als er sprake is van een BI-RADS 4 afwijking of BI-RADS 4 microcalcificaties. Het onderstaande is voornamelijk gebaseerd op Elston (2000), van de Vijver (2003), Jacobs (2006), Johnson (2009), Lopez-Garcia (2010) en Jain (2011). Genoemde literatuur maakt duidelijk dat er internationaal niet in alle gevallen consensus is inzake het classificeren van bepaalde laesies en de klinische consequenties bij een niet eenduidig benigne pathologiediagnose.

- *Atypische ductale hyperplasie (ADH)*

Omdat een veel gehanteerd criterium voor ADH gebaseerd is op de grootte van de afwijking, is het strict genomen niet goed mogelijk om de diagnose ADH op basis van een naaldbiopsie te stellen. Bovendien is er aanzienlijke interobservervariatie bij het diagnosticeren van ADH en zijn de in ADH aangetroffen afwijkingen geheel overeenkomstig met die in DCIS graad I. In studies waarbij wel gebruik werd gemaakt van de diagnose ADH op basis van een biopsie, worden percentages bijkomende DCIS beschreven van 18%-87% bij gebruik van 14G naalden en van 10-39% bij gebruik van 9-11G naalden. In ongeveer een kwart hiervan wordt ook invasief carcinoom gezien. Er is een duidelijke relatie tussen het mammografisch beeld van de microcalcificaties en de pathologie. Als zogenaamde ADH werd aangetroffen in bipten waarbij alle microcalcificaties waren verwijderd, was de underestimate rate (de kans op het missen van een DCIS met mogelijke invasieve component) verwaarloosbaar klein. Als ADH werd gediagnosticeerd bij minder dan 2 foci of bij incomplete verwijdering van een gebied kleiner dan 21 mm, was de underestimate rate 4%. Bij meer dan 2 foci en incomplete verwijdering bedroeg de underestimate rate 38%. Als sprake was van 4 foci of meer, werd een underestimate rate van 87% beschreven.

- *Cylindercellaesies*

Deze laesies kunnen worden aangetroffen in bipten van microcalcificaties. Vooral als er sprake is van celatypie, kan de laesie geassocieerd zijn met laaggradig DCIS. Het risico is vergelijkbaar met atypische lobulaire hyperplasie en ADH.

- *Ductaal Carcinoom in Situ*

Dit is een maligne diagnose, de underestimate rate met betrekking tot invasieve groei bedraagt 10-38%. De kans neemt toe bij hooggradig DCIS, als comedo-necrose wordt gezien of als de afwijking gepaard gaat met een solide of palpabele component. De kans op een invasief carcinoom is bij laaggradig DCIS vergelijkbaar met een bij toeval gevonden LCIS.

- *Lobulaire neoplasie (Atypische Lobulaire Hyperplasie en Lobulair Carcinoma in Situ)*

Deze afwijkingen hebben meestal geen radiologisch substraat en kunnen daarom als toevalsbevindingen worden beschouwd. Als marker voor een verhoogd risico op mammacarcinoom hoeven ze niet geëxideerd te worden, er kan worden volstaan met mammografische controle.

Uitzonderingen, waarbij wel excisie moet plaatsvinden:

- ♦ Als ze voorkomen in combinatie met ADH (underestimate rate voor DCIS en IDC oplopend

tot 67%).

- ♦ Als ze voorkomen met macroacinaire en pleomorfe morfologie.
- ♦ Als ze voorkomen in combinatie met mammografisch zeer suspecte microcalcificaties.

- *Papillaire laesies*

Zowel bij solitaire papillomen als bij multiële papillomen of atypische papillomatose is sprake van een toegenomen frequentie ADH en maligniteit. De frequenties zijn hoger bij multiële papillomen en atypische papillomatose. Het risico bij een solitair papilloom kan worden onderschat omdat de core bipten door het gefragmenteerde weefsel moeilijk te beoordelen zijn en sprake kan zijn van sampling error. Als het papilloom tepeluitvloed veroorzaakt, is er een therapeutische reden voor excisie.

- *Radial scar/complex scleroserende laesies*

De diagnose radial scar kan met behulp van histologische bipten worden vastgesteld. Het is bekend, dat deze afwijking geassocieerd kan zijn met invasief (tubulair) carcinoom of in situ carcinoom, met name bij oudere patiënten en bij grotere laesies. De underestimate rate varieert van 0-12% en neemt af bij toenemend aantal bipten (12 bipten of meer).

- *Fibroepitheliale laesies*

In zeldzame gevallen wordt in een fibroadenoom wel eens een LCIS, DCIS en zelfs invasief carcinoom beschreven [Kuijper, 2001]. Dit heeft gezien de zeldzaamheid geen consequenties voor het beleid van een typisch fibroadenoom met concordante beeldvorming. Een aparte groep vormen de laesies met verdenking phylloïdestumor. Deze fibroepitheliale tumoren hebben histologische kenmerken die passen bij benigne, borderline of maligne tumoren. Deze kenmerken spelen een rol bij de recidiefkans, deze bedraagt gemiddeld 15%. Een maligne phylloïdestumor heeft een gunstige prognose. De primaire behandeling bestaat uit een ruime excisie [Telli, 2007].

Conclusies:

<u>Niveau 1</u>	Bij bipt-diagnose: atypische ductale hyperplasie, atypische papillomatose of radial scar (complex scleroserende laesie) is er een klinisch significante kans op gelijktijdig aanwezige maligniteit. A1 Johnson 2009, Jacobs 2002
<u>Niveau 2</u>	De kans op bijkomende maligniteit bij atypische ductale hyperplasie is gecorreleerd met aantal en aspect van de microcalcificaties op het mammogram. A1 Johnson 2009 B Burnside 2007
<u>Niveau 2</u>	Voor complete evaluatie van een phylloïdestumor is een ruime excisie noodzakelijk. Dit is ook noodzakelijk ter voorkoming van recidief. A1 Johnson 2009 B Telli 2007

Bewerking en verslaglegging resectiepreparaat mamma en oksel

Aanbevelingen:

Er moet gewaarborgd zijn dat resectiepreparaten zodanig snel worden bewerkt dat gradering en receptoronderzoek niet door slechte fixatie worden beïnvloed.

Specimenradiogram van het gelamelleerde preparaat wordt sterk aangeraden ten behoeve van efficiënte sampling bij:

- laesies met microcalcificaties of vraagstelling DCIS;

- macroscopische niet zichtbare tumorhaarden;
- bedreigde snijvlakken.

Verplichte items pathologie verslag resectiepreparaat:

- histologische type volgens WHO, invasief en in situ;
- maximale tumordiameter, volgens TNM 7e ed., invasief en in situ indien van toepassing;
- gradering (invasief) volgens gemodificeerde Bloom en Richardson;
- MAI;
- ER status (positief indien > 10% positieve tumorcellen, % vermelden);
- PR status (positief indien > 10% positieve tumorcellen, % vermelden);
- HER2 status en gebruikte techniek;
- minimale tumorvrije marge, zowel voor invasief carcinoom als DCIS;
- indien niet radicaal: focaal of meer dan focaal, zowel voor invasief carcinoom als DCIS;
- de zijde met krapste marge of positieve snijvlak;
- na neoadjuvante therapie zie [Beoordeling na neoadjuvante chemo- of endocriene therapie](#).

Verplichte items pathologie verslag SWK-procedure:

- aantal klieren;
- aantal positieve klieren;
- aantal met macro-, micrometastase, geïsoleerde tumorcellen;
- eventuele massale extranodale groei.

Verplichte items pathologie verslag OKD:

- aantal klieren;
- aantal positieve klieren;
- aantal met macro-, micrometastase, geïsoleerde tumorcellen;
- eventuele massale extranodale groei;
- status okseltop;
- bij neoadjuvante therapie zie [Stadiëring d.m.v. SWK-procedure en/of OKD](#).

Literatuurbespreking:

Bewerking mamma preparaat

Voor het uithalen van coupes van de resectievlakken, de beoordeling van de tumor en de bepaling van optimale gradering, hormoonreceptoren en HER2 is optimale fixatie van groot belang.

Voor optimale bewerking en fixatie is vers ontvangen van de preparaten obligaat. Dan kan een protocol gevolgd worden waarbij het preparaat, na inkten van de resectievlakken (het liefst volgens afspraak met verschillende kleuren), kortdurend wordt gekoeld (2 x 15 min. in aluminiumfolie bij -20°C), in 3 mm dikke plakken wordt gelamelleerd en daarna plat tussen gazen wordt gefixeerd. Ook vetrijke lobbige snijvlakken zijn dan goed snijbaar en beoordeelbaar.

Als preparaten door lokale omstandigheden niet vers aangeleverd kunnen worden moet het laboratorium ervoor zorgen dat het weefsel voldoende kan fixeren; insnijden van preparaten zonder inkten van resectievlakken is niet acceptabel omdat daardoor een betrouwbare beoordeling van de resectievlakken wordt verhinderd. Met name de langzame fixatie leidt tot onbetrouwbare immunohistochemie en in situ hybridisatie.

Bewerking okselpreparaat

De chirurg dient het preparaat te markeren (mediale okseltop). In een regulier uitgevoerde OKD kunnen ten minste 10 klieren gevonden worden. De klier die het dichtst bij de topmarkering gevonden wordt, is de topklier; elk preparaat heeft dus een okseltopklier.

Bewerking schildwachtklier

Zie [Stadiëring d.m.v. SWK-procedure en/of OKD](#).

Bepalen van de pT en de tumorgraad

Aanbevelingen:

Tumorgrootte moet bepaald worden volgens de TNM classificatie, 7e editie ([bijlage 2](#)).

Alle invasieve carcinomen moeten met behulp van de gemodificeerde Bloom en Richardson richtlijnen gegradeerd worden.

Literatuurbespreking:

Tumordiameter

Tumoren worden gestadiëerd volgens de TNM classificatie, 7e editie ([bijlage 2](#)). De pT is de maximale diameter van de dominante invasieve carcinoomhaard. Deze maat wordt gebruikt voor stadiëring, prognosebepaling en therapie-evaluatie en ook voor de indicatie voor aanvullende 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 een stellate tumor wordt de diameter bepaald door de bulk van de tumor en niet door de uitlopers.

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, 2 en 3 cm liggen, dienen deze maten zo mogelijk vermeden te worden door exacte metingen in mm.

Van een pT4 tumor is sprake wanneer er ulceratie van de huid is door de tumor, een peau d'orange, oedeem van de huid, een inflammatoir aspect van de huid, metastasen in de huid of ingroei in de thoraxwand. Een deel van de huidveranderingen is niet goed in een mastectomie preparaat te beoordelen en dient dus door de kliniek vermeld te worden. Wanneer bij pathologisch onderzoek er ingroei in de huid is maar bovengenoemde huidveranderingen niet aanwezig zijn wordt de tumor geclassificeerd op basis van de afmeting (T1,T2,T3). Een M. Paget wordt op zichzelf ook niet als een pT4 beschouwd. Bij bepalen van ingroei in de thoraxwand dient men zich te realiseren dat de m. pectoralis major daarbij niet wordt meegerekend. Wanneer ingroei in spierweefsel van alleen de m. pectoralis major wordt gezien, wordt de pT classificatie bepaald door de afmeting.

Gradering

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 [Rakha, 2008]. 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 delingsactiviteit gedefinieerd als het aantal mitoses per 2 mm². Daarbij verschilt het aantal te tellen gezichtsvelden, dit hangt af van de gezichtsveldgrootte van de microscoop. 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 paraffinecoupes van goed gefixeerd weefsel.

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

Delingsactiviteit:

- 1 = 0 t/m 7 mitoses per 2 mm²
- 2 = 8 t/m 12 mitoses per 2 mm²
- 3 = 13 of meer mitoses per 2 mm²

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

Voor betrouwbare gradering van carcinomen is tumorexcisie nodig. Echter, omdat in toenemende mate neoadjuvante chemotherapie wordt toegepast en de indicatie voor postoperatieve adjuvante systemische therapie deels afhankelijk is van de tumorgraad, wordt regelmatig van de patholoog verwacht een uitspraak te doen over de graad van de tumor volgens de gemodificeerde Bloom en Richardson in het naaldbiopt genomen voorafgaande aan de neoadjuvante chemotherapie. Dit is in beperkte mate mogelijk gezien tumorheterogeniteit en de kans op onderschatten van de mitose-index. Wel is een hoge mate van concordantie mogelijk voor de evident hooggradige en laaggradige laesies [Harris, 2003; Park, 2008].

MAI

De afkappunten van de MAI zijn omgerekend hetzelfde als die van de Bloom en Richardson gradering. De mitosenindex is de belangrijkste factor in de histologische graad. Opnemen van de MAI in de verplichte items / minimale dataset garandeert dat pathologen de mitosen serieus tellen. Vermelding in de conclusie is echter niet nodig.

Snijrandonderzoek bij mammasparende therapie, indicaties voor aanvullend

Aanbevelingen:

Van tumorvrije marges kan gesproken worden indien in een adequaat bewerkt preparaat tumor nergens in geïnkte snijvlakken reikt.

Van focale uitbreiding in een snijvlak is er sprake als tumor (invasief carcinoom en/of DCIS) in een beperkt gebied (≤ 4 mm) in een geïnk vlak reikt.

De zijde met de krapste marge, of de irradicaliteit moet gespecificeerd worden.

Literatuurbespreking:

De meeste recidieven na mammasparende therapie ontstaan door lokale uitgroei van resttumor. Uitbreiding in snijvlakken is een van de belangrijkste voorspellers van resttumor [Bijker, 2006; Dunne, 2009; Scopa, 2006]. De beoordeling van radicaliteit heeft daarom belangrijke klinisch-therapeutische consequenties. De keuzes tussen mammasparende therapie of mastectomie, 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. Ook de distributie en dichtheid van ducten met DCIS speelt een rol bij de inschatting of en hoeveel DCIS zal zijn achtergebleven in de patiënt. Irradicaliteit per se zegt niet zoveel; deze dient te worden:

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

Uiteraard is snijvlakonderzoek alleen betrouwbaar mogelijk als het excisiepreparaat in toto, voorzien van markeringsen, wordt ingestuurd, adequaat wordt bewerkt door inkten van de snijvlakken en coupes gericht worden uitgenomen.

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:

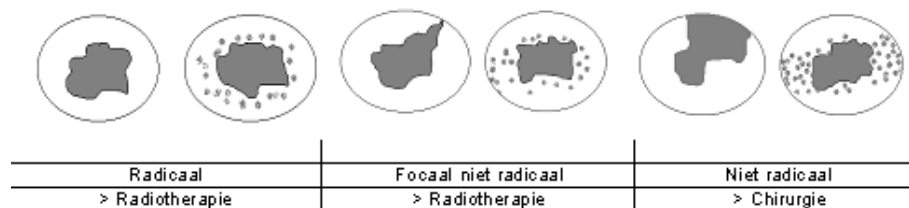
- invasief carcinoom (of in DCIS component) meer dan focaal reikend in snijvlak
- DCIS reikend tot in snijvlak
- een – onverwacht - groeipatroon met satellieten, waarbij de microscopische tumoruitbreiding de geschatte omvang bij macroscopie en beeldvorming overtreft (met name bij ILC en sterk diffuus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

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.

Van focale uitbreiding in een snijvlak is er sprake als tumor (invasief carcinoom en/of DCIS) in een beperkt gebied (≤ 4 mm) in een geïnk vlak reikt. Meestal betreft dit een of meer van de radiaire uitlopers van een stervormig carcinoom. Dit is in principe geen noodzaak tot re-chirurgie. Door aanpassing van radiotherapievelen en dosis kan lokale controle bereikt worden.

Bij meer dan focale uitbreiding in een snijvlak reikt tumor in een groter gebied of meerdere kleine gebieden in het geïnkte resectievlak. In de meeste gevallen betreft dit uitgebreid DCIS. Uitbreiding van LCIS in snijvlakken is geen indicatie voor re-chirurgie daar dit meestal sowieso een diffuse afwijking is waarbij radicaliteit door beperkte excisie moeilijk te bereiken is, en het risico op recidief bij LCIS beperkt is. Een uitzondering hierbij is het polymorfe of comedo-type LCIS dat een hogere lokale recidiefkans heeft en een indicatie is tot re-excisie.

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



Bij mammasparende behandeling van 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 recidiefkans hangt af van de breedte van de vrije marge [Silverstein, 1999].

Bepalingen van hormoonreceptoren en HER2

Aanbevelingen:

ER, PR en HER2 status van invasieve tumoren moet worden bepaald en beoordeeld volgens een gestandaardiseerd protocol.

Er moet worden deelgenomen aan externe audits voor ER testen, PR testen en HER2 immunohistochemie en amplificatie (bv SKML, NordiQC, UK-Neqas) om aan te tonen dat de techniek van voldoende kwaliteit is.

Literatuurbespreking:

Bij de behandeling van het mammacarcinoom speelt de bepaling van de expressie van de oestrogeen- (ER), progesteron- (PR) en HER2 receptoren een belangrijke rol in de adjuvante en gemetastaseerde setting. Dit maakt dat een gestandaardiseerde receptorbepaling van zeer groot belang is. ER en PR bepaling wordt gedaan door middel van immunohistochemie op in formaline gefixeerd en in paraffine-ingebied tumormateriaal. Onderstaand worden richtlijnen gegeven voor de procedure van immunohistochemisch kleuren, kwaliteitscontrole en wijze van scoren.

HER2 is een oncogen dat geamplificeerd is in 10-15% van de mammacarcinomen. Het gen codeert voor een membraaneiwit in de tumorcellen. In tumoren zonder HER2 amplificatie is er een meestal normaal niveau van HER2 expressie; bij tumoren met amplificatie is er meestal een sterk verhoogde expressie van dit eiwit. Dit heeft consequenties voor de keuze voor doelgerichte en conventionele chemotherapie.

De bepalingen worden uitgevoerd op een representatieve doorsnede door tumor, met daarnaast zo mogelijk enig pre-existent mammaweefsel, in formaline gefixeerd en in paraffine ingebed. De bepaling van de status van ER, PR, en HER2 dient aan specifieke eisen te voldoen, zowel wat betreft de pre-analytische, de analytische en postanalytische factoren. De details hiervan vallen buiten het bestek van deze richtlijn.

ER en PR bepaling

Methode van scoren

- het percentage tumorcellen met kernaankleuring wordt geschat in tientallen procenten; de intensiteit wordt niet in de scoringsmethode betrokken
- Als het percentage 10% of groter is wordt gesproken van een positieve ER of PR. ASCO adviseert een drempel van 1% maar daarvoor is weinig evidence.
- 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 hierin 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.

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 (bij voorkeur zwak) positieve controle worden meegenomen; indien de positieve controle negatief is of zwakker dan gebruikelijk, dient de kleuring herhaald te worden
- er moet worden deelgenomen aan externe audits om een voldoende kwaliteit van de kleuringstechniek aan te tonen; de SKML, NordiQC, en de UK-Nequas verzorgen hiervoor rondzendingen.

HER2 bepaling

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. Er kan voor worden gekozen als eerste in situ hybridisatie voor HER2 te verrichten, zij het dat net als bij immunohistochemie voor HER2 foutpositieve bevindingen zijn gerapporteerd tot 12% [Perez, 2006].

Immunohistochemie

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 meegewogen in de score). Er is een scoringssysteem ontwikkeld dat de kleuring categoriseert als 0, 1+, 2+ of 3+; dit systeem 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 kleurlingsintensiteit zwak is
- 2+: meer dan 10% van de tumorcellen toont circumferentiële aankleuring van de tumorcellen, waarbij de intensiteit van de kleuring als niet meer dan matig wordt beoordeeld
- 3+: meer dan 30% 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. In tumoren zonder amplificatie is er 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 combicoupe van een negatieve, een 1+ en 3+ controle worden

meegenomen; indien de positieve controle negatief is of zwakker dan gebruikelijk, dient de kleuring herhaald te worden. Indien de 1+ of negatieve controle te sterk aankleuren moet de kleuring eveneens herhaald worden.

- er moet worden deelgenomen aan externe audits om een voldoende kwaliteit van de kleuringstechniek aan te tonen; de SKML, NordiQC, en de UK-Neqas verzorgen hiervoor rondzendingen.

Amplificatietest HER2

Aangezien een deel van de tumoren met een 2+ kleuringsresultaat toch geamplificeerd is, moet bij 2+ een amplificatie test uitgevoerd worden. Hiervoor zijn de internationaal geaccepteerde methodes fluorescente *in situ* hybridisatie (FISH), chromogene *in situ* hybridisatie (CISH) en een op zilver gebaseerde *in situ* hybridisatie (SISH). Sommige laboratoria gebruiken de Nederlandse MLPA (PCR gebaseerde) techniek. Bij sommige *in situ* kits wordt ook chromosoom 17 centromeer probe gebruikt waarvan het nut inmiddels ter discussie staat. Deze dual color ISH wordt als volgt gescoord:

- Ratio HER2/centromeer chromosoom 17 < 1,8: geen HER2 amplificatie
- Ratio HER2/centromeer chromosoom 17 > 2,2: wel HER2 amplificatie
- Ratio HER2/centromeer chromosoom 17 1,8-2,2: inconclusief voor HER2 amplificatie (dan herhalen met andere test)

Indien *in situ* hybridisatie wordt gedaan zonder een centromeer probe (bijv. CISH), is de cut-off voor HER2 low level en high level amplificatie >6 respectievelijk >10 kopieën van het HER2 gen of clusters.

Stadiëring d.m.v. SWK-procedure en/of OKD

Aanbevelingen:

SWK's moeten op tenminste 3 niveaus worden onderzocht op de aanwezigheid van tumorcellen, indien morfologisch negatief ook met behulp van keratine kleuringen.

SWK en OKD worden vastgelegd volgens de TNM classificatie, 7e editie ([bijlage 2](#)).

De status van de okseltopklier moet apart worden vermeld.

Massale extranodale groei moet worden vermeld.

Literatuurbespreking:

In het verleden was de OKD een vast onderdeel van de behandeling van operabel invasief mammacarcinoom. De okselklierstatus is een belangrijke prognostische indicator en was van belang in de keuze voor het geven van adjuvante systemische therapie. Daarnaast vormde de dissectie een deel van de lokale therapie. Bij de SWK-procedure worden selectief één of meer klieren uitgenomen die als eerste de lymfafvloed van de tumor draineren. De SWK-status voorspelt de kans op verdere okselkliermetastasering en bepaalt daarmee de indicatie voor okselklierdissectie.

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 niveaus en de afstand er tussen. Het is duidelijk dat er een directe relatie is tussen de kans tumor in de SWK aan te treffen en de uitgebreidheid van onderzoek. Er moet daarbij een keuze gemaakt worden tussen algemene uitvoerbaarheid en effectiviteit van de SWK bewerking.

Vriescoupe onderzoek SWK

Desgewenst kan vriescoupe onderzoek plaatsvinden, waarbij de SWK voorzichtig dient te worden aangesneden (ter voorkoming van materiaalverlies) totdat een gehele centrale doorsnede verkregen is. De sensitiviteit van de vriescoupe is circa 75% bij een specificiteit van vrijwel 100% [Jensen, 2010; Tille, 2009].

Bewerking SWK

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

- lymfklieren tot 0,5 cm geheel insluiten; lymfklieren groter dan 0,5-1,0 cm overlangs halveren en beide helften zo inbedden dat de centrumzijde wordt aangesneden; klieren groter dan 1 cm in lamellen totaal inbedden.
- de paraffineblokken worden op ten minste 3 niveaus aangesneden met 250 μ m tussenruimte; van elk niveau wordt 1 coupe HE gekleurd. Immunohistochemisch onderzoek met antilichaam tegen keratine (CAM5.2 of AE1/AE3) wordt hieraan toegevoegd in geval van HE-negatieve SWK. Om praktische redenen kan het handig zijn om meteen immunohistochemie te doen [Jensen, 2010; Tille, 2009].
- In de praktijk betekent dit dat vrijwel elke SWK gehalveerd wordt en dus op ten minste 6 niveaus wordt aangesneden.

Rapportage SWK

Wat betreft de rapportage van de SWK-status wordt geadviseerd de volgende categorieën te gebruiken:

- SWK vrij van tumor (pN0 (i-) (sn)).
- SWK met geïsoleerde tumorcellen (ITC; solitaire cellen of celclusters kleiner dan of gelijk aan 0,2 mm) (pN0 (i+) (sn)).
- SWK met micrometastase (een focus > 0,2 mm en $\leq$ 2 mm of in totaal meer dan 200 cellen) (pN1(mi)(sn)).
- SWK met macrometastase (groter dan 2 mm) (pN1 (sn)).

Rapportage OKD

Wat betreft de rapportage van de OKD wordt geadviseerd de volgende items te vermelden:

- aantal onderzochte lymfklieren
- aantal klieren met metastasen en het soort metastasen (macro- (>2 mm), micro- (>0,2 - $\leq$ 2 mm), ITC ($\leq$ 0,2 mm)).
- status mediale okseltopklier
- eventuele aanwezigheid van convoluitvorming
- uitbreiding van tumor in het perinodale vetweefsel en, indien van toepassing, eventuele bedreiging van het resectievlak

Criteria voor onderscheid ITC en micrometastase

Beslisdiagram voor maken onderscheid tussen ITC/pN0(i+) en micrometastases/pN1mi volgens de zevende editie van de TNM-classificatie (Cserni, 2011).

- Afstand tussen cellen/clusters, lokalisatie in de sinus of parenchym of uitbreiding buiten de lymfklier is niet van invloed op de classificatie.
- Een cluster is een confluent focus van tumorcellen in contact met andere tumorcellen. Echter, tumorcellen van elkaar gescheiden door desmoplastisch/fibrotisch stroma worden geïnterpreteerd als confluent.
- De bovengrens van 0,2 mm wordt gebruikt voor clusters en 200 cellen als bovengrens voor discohesieve cellen of vrijwel cohesief gelegen clusters.

Massale extranodale groei

Van massale extranodale groei is sprake als er zodanige tumorgroei is in het okselvet, dat er twijfel is over de radicaliteit ter plaatse van de oksel. In dat geval is er een indicatie voor nabestralen van de oksel.

Minimale criteria voor de diagnose DCIS - dd. invasief carcinoom

Aanbevelingen:

Om bij DCIS invasie uit te sluiten moeten laesies kleiner dan 4 cm geheel worden ingesloten; Van grotere laesies moeten ten minste 10 blokken met de laesie worden ingesloten, bij voorkeur op geleide van een specimen lamellogram.

Voor goed gedifferentieerde DCIS met een geringe afmeting wordt de term atypische ductale hyperplasie

(ADH) gebruikt; arbitrair is een maximale omvang van 3 mm gekozen.

Aangeraden wordt invasie uitsluitend te diagnosticeren indien aan de volgende criteria wordt voldaan:

- een haard met de gebruikelijke morfologie van invasief carcinoom;
- de haard ligt buiten de losmazige periductale/lobulaire stromamanchet.

Literatuurbespreking:

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 cytonucleaire en architecturale kenmerken onderverdeeld in goed, matig en slecht gedifferentieerde typen, die de voorlopers vormen van invasieve carcinomen met graad I, II, en III. Goed gedifferentieerd DCIS wordt herkend aan de micropapillaire of cribriforme architectuur met cellen met een vrij duidelijk kubisch of cilindrisch cytoplasma waardoor de kleine regelmatige ronde kernen elkaar niet overlappen. Er is weinig tot geen delingsactiviteit en apoptose, en er is hooguit minimale necrose. Slecht gedifferentieerd DCIS kenmerkt zich door vergrote, polymorfe kernen, evident aanwezige delingsactiviteit, apoptose, en vaak centrale necrose in overigens veelal solide epitheel [Holland, 1994]. Matig gedifferentieerd DCIS zit hier tussenin.

Het is niet altijd gemakkelijk om hyperplastische cilindercellaesies van goed gedifferentieerd DCIS te onderscheiden [van de Vijver, 2003]. Vooral cilindercellaesies met atypie in een naaldbiopt lijken geassocieerd te zijn met DCIS in een navolgende resectie of in de follow-up [Verschuur-Maes AH, 2011]. De WHO gebruikt voor deze laesies de term flat epithelial atypia.

Over de minimale grootte van de laesie om van goed gedifferentieerd DCIS te spreken bestaat geen consensus. Uit praktische overwegingen kan voor volledig geëxcideerd goed gedifferentieerde DCIS met een geringe afmeting de term atypische ductale hyperplasie (ADH) gebruikt worden; arbitrair kan als maximale omvang 3 mm gekozen worden. Op basis van histogenetische gronden is er geen onderscheid te maken tussen goed gedifferentieerd DCIS en ADH. Bovendien is er grote interobservervariatie beschreven of een bepaalde laesie wel of niet geclassificeerd kan worden als ADH. Zie ook [Beleid bij vrouwen met een niet eenduidig benigne laesie](#).

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 okselstadiëring/behandeling. Uit een meta-analyse is gebleken dat DCIS patiënten met een positieve SWK nooit metastasen in andere okselklieren hebben. De WHO en TNM classificaties gebruiken een grens van 0,1 cm om micro-invasief carcinoom van macro-invasief te onderscheiden (pT1mic). Wat betreft de prognose en therapeutische consequenties (kans op okselkliermetastasen) is deze grens minder kritisch, en morfologisch niet goed toepasbaar; in veel gevallen van DCIS zijn de begrenzingen van ducten onscherp door reactieve fibrose en lymfocyttaire infiltraten. Daarom wordt aangeraden invasie uitsluitend te diagnosticeren indien aan de volgende criteria worden voldaan:

- een haard met de gebruikelijke morfologie van invasief carcinoom
- de haard ligt buiten de losmazige periductale/lobulaire stromamanchet

Uitsluiten van invasie vereist adequate sampling; laesies kleiner dan 4 cm dienen geheel te worden ingesloten en van uitgebreidere ten minste 10 blokken met de laesie, bij voorkeur op geleide van een specimen lamellogram. Soms wordt geen invasieve carcinoomhaard gevonden, terwijl er evidente tumorembolieën in vaten zijn (vooral bij invasief micropapillaire carcinomen). In die gevallen dient behandeling als bij invasief carcinoom te volgen.

Beoordeling na neoadjuvante chemo- of endocriene therapie

Aanbevelingen:

Preparaten tot 30 gram moeten geheel worden ingesloten, van grotere preparaten moet op geleide van macroscopie en / of specimen lamellogram tenminste 1 coupe per cm tumor of tumorbed worden

ingesloten.

Verplichte items pathologie verslag resectiepreparaat na neoadjuvante chemotherapie:

- Maximale tumordiameter, invasief en / of in situ. (indien aanwezig);
- Maximale diameter fibrotisch gebied (indien aanwezig);
- Afstand tumor tot dichtstbijzijnde resectievlak (indien van toepassing);
- Reactie op voorbehandeling volgens EUSOMA;
- Aantal lymfklieren, aantal lymfklieren met metastase en lymfklier reactie op voorbehandeling volgens EUSOMA.

Verplichte items die bepaald dienen te worden op het naaldbiopt genomen voorafgaande aan de neoadjuvante chemotherapie

- histologische type volgens WHO;
- gradering volgens gemodificeerde Bloom en Richardson;
- ER, PR en HER2 status.

Optionele items die bepaald kunnen worden op het naaldbiopt genomen voorafgaande aan de neoadjuvante chemotherapie:

- aan- of afwezigheid van in angio-invasie;
- aan- of afwezigheid van in situ component.

Literatuurbespreking:

Beoordeling van preparaten na neoadjuvante therapie dient onder andere om de mate van respons vast te stellen. Adequate markering ter oriëntatie van het preparaat en met betrekking tot de plaats waar de tumor zit of zat is daartoe onontbeerlijk. Lumpectomie preparaten worden bewerkt als boven beschreven. Relatief kleine lumpectomie preparaten (arbitrair tot circa 30g) worden geheel ingesloten, van grotere preparaten en mastectomie preparaten worden coupes genomen op geleide van de macroscopische bevindingen en aanvullende gegevens van beeldvormend onderzoek. Voor het vaststellen van een pathologisch complete respons (pCR) is ruime sampling (tenminste 1 sample per cm tumor en samples in relatie tot snijvlakken) van het tumorbede nodig. Zo nodig moet opnieuw gesampled worden. Voor het vaststellen van een pCR wordt alleen gekeken naar invasieve tumor, DCIS telt niet mee. Van een partiële respons is sprake wanneer er invasieve tumor wordt aangetroffen met regressieve veranderingen zoals fibrotisch littekenweefsel met lymfoïde infiltraten, groepen van schuimcellen of verlies van klierweefsel. Bepaling van overige pathologische parameters (grootte, snijvlakken etc.) geschiedt als boven beschreven. Voor het bepalen van respons wordt het scoringssysteem volgens EUSOMA gehanteerd:

Respons in de mamma:

1.	<i>Complete pathologische respons:</i> of (i) geen rest invasief carcinoom of (ii) geen rest invasief carcinoom maar wel aanwezigheid van DCIS.
2.	<i>Partiële respons:</i> of (i) minimale rest invasief carcinoom (bijvoorbeeld alleen verspreid nog enkele losgelegen of in groepjes gelegen tumorcellen of of (ii) duidelijk respons op therapie maar met 10-50% rest invasief carcinoom of (iii) > 50% invasieve tumorcellen nog aanwezig bij vergelijking met het voorafgaande naaldbiopt, maar wel met sommige kenmerken van respons (bijvoorbeeld fibrose).
3.	<i>Geen respons:</i> geen aanwijzingen voor respons op therapie.

Respons in de lymfklieren*:

1.	Geen aanwijzing voor metastase en geen aanwijzingen voor therapie gerelateerde veranderingen in de lymfklieren.
2.	Geen metastase aangetroffen maar wel aanwijzingen voor respons/down-staging, bijvoorbeeld fibrose.
3.	Metastase aanwezig maar ook aanwijzingen voor respons zoals fibrose van de lymfklier.
4.	Metastase aanwezig zonder aanwijzingen voor respons op therapie.

*) Indien een mengbeeld van categorieën, bijvoorbeeld een lymfklier met metastase zonder respons en een

lymfklier met alleen fibrose, dient de meest ongunstige categorie gebruikt te worden.

Risicoprofilering

Literatuurbespreking:

Uitgangsvraag, evidence based update tot najaar 2010, consensus based update tot zomer 2011

Het doel van adjuvante systemische behandeling is om metastasering op afstand te voorkomen. Een goede selectie van patiënten die baat zullen hebben van een adjuvante behandeling is belangrijk vanwege bijwerkingen en kosten van deze therapieën. Risicoprofilering of prognosestratificatie houdt in dat patiënten met een goede prognose worden onderscheiden van de patiënten met een slechte(re) prognose, met als doel alleen die patiënten te selecteren, die baat hebben bij een behandeling. De identificatie van patiënten met een goede prognose die geen adjuvante therapie nodig hebben, impliceert echter nog niet dat alle patiënten met een slechtere prognose baat zullen hebben van adjuvante therapie.

Prognostische factoren

Literatuurbespreking:

Er zijn verschillende classificatiesystemen in omloop om de kans op metastasering en sterfte van individuele patiënten in te schatten. De voornaamste zijn de Nottingham Prognostic Index (NPI) [Galea, 1992], de St. Gallen classificatie [Goldhirsch, 2006; Goldhirsch, 2007; Goldhirsch, 2009] en Adjuvant! (www.adjuvantonline.com). Al deze classificatiesystemen zijn gebaseerd op de traditionele prognostische factoren waaronder tumorgrootte, lymfklierstatus en tumorgradering. In de St. Gallen classificatie wordt daarnaast gebruik gemaakt van de leeftijd bij diagnose, het aantal positieve lymfklieren, de oestrogeenreceptor status, de aanwezigheid van peritumorale vasculaire invasie en de overexpressie van HER2. Adjuvant! biedt bovendien de mogelijkheid om bij de predictie rekening te houden met de aanwezigheid van co-morbiditeit ten tijde van diagnose.

De prognostische waarde van bovengenoemde traditionele prognostische factoren, zoals opgenomen in de NPI, de St. Gallen classificatie en Adjuvant! is reproduceerbaar gebleken in grote, onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken bij ongeselecteerde, elkaar niet overlappende patiëntenpopulaties [Boyages, 2002; Boyages, 2006; Colomer, 2004; Lundin, 2006; Olivotto, 2005]. Verbetering van de prognostische waarde van de NPI door toevoeging van andere variabelen als progesteron receptor en HER2 lijkt mogelijk, maar is niet gevalideerd [van Belle, 2010]. Een kanttekening bij het St. Gallen classificatiesysteem is dat in de diverse validatiestudies een onevenredig groot deel van de patiënten met negatieve lymfklieren (> 70%) wordt geclassificeerd als intermediate risk of high risk en daarmee in aanmerking komt voor adjuvante systemische therapie [Boyages, 2002].

Ten opzichte van de andere risicoclassificatiesystemen biedt Adjuvant! het voordeel dat per patiënt een schatting wordt gemaakt van de reductie van de sterftekans en recidiefkans die met de gangbare medicamenteuze behandelingen gerealiseerd kan worden. Deze schattingen zijn afkomstig uit de meta-analyses van de Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Op die manier vormt het een waardevol hulpmiddel bij de advisering van en besluitvorming met de patiënt. Ook biedt het systeem de mogelijkheid om de schattingen te modificeren op basis van aanvullende prognostische informatie, waarbij onder andere gedacht kan worden aan de HER2 status of angioinvasieve groei. De risicoschattingen in Adjuvant! zijn gebaseerd op data van enkele tienduizenden patiënten uit de Amerikaanse Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) registratie [Ravdin, 2001]. De predicties van het systeem zijn gevalideerd in een onafhankelijke population-based serie van 4.083 Canadese patiënten [Olivotto, 2005]. De predicties bleken in grote mate accuraat, met uitzondering voor vrouwen jonger dan 35 jaar, waar Adjuvant! de absolute mammacarcinoomgerelateerde sterftekans met ongeveer 10% te laag inschatte. Mede op basis van deze bevindingen zijn in Adjuvant! de predicties voor vrouwen jonger dan 35 jaar bijgesteld. In een groep van 5.380 Nederlandse patiënten met een mediane follow up van 11,7 jaar bleek de voorspelling van 10 jaar totale overleving en specifieke overleving met Adjuvant! accuraat, met uitzondering van een te lage inschatting van de sterftekans met 4% voor patiënten jonger dan 40 jaar, ondanks eerdere aanpassing op basis van het Canadese onderzoek [Mook, 2009].

Conclusies:

Niveau 2	De prognostische waarde van de traditionele prognostische factoren, zoals opgenomen in de Nottingham Prognostic Index, de Sankt Gallen classificatie en <i>Adjuvant!</i>, is reproduceerbaar gebleken in grote, onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken. B Boyages 2002, Boyages 2006, Colomer 2004, Lundin 2006, Olivotto 2005, Mook 2009
----------	---

Overwegingen:

Naast de traditionele prognostische factoren, zoals tumorgradering, tumorgrootte en lymfeklierstatus, zijn talrijke andere tumorkenmerken bestudeerd op hun prognostische waarde. De factoren die ook in prospectieve onderzoeksdesigns van betekenis zijn gebleken bij het voorspellen van de prognose van patiënten met een lymfekliernegatief mammacarcinoom zijn de aanwezigheid van epitheliale kankercellen in het beenmerg, urokinase-type plasminogen activator (uPA) en de remmer hiervan (PAI-I). Voor de bepaling van deze factoren geldt echter dat de uitvoering en de standaardisatie van de techniek bewerkelijk is. De Ki67/MIB1 index is een immuunhistochemische proliferatie variabele met goede prognostische waarde [Yerushalmi, 2010; Azambuja, 2007]. Van de histologische graad is inmiddels duidelijk dat eigenlijk alleen de MAI component hiervan prognostische waarde heeft [Abdel-Fatah, 2010; Genestie, 1998; Le Doussal, 1989]. De MAI is in verschillende prospectieve Nederlandse studies voor verschillende subgroepen gevalideerd [Baak, 2005, 2007, 2008, 2010].

Adjuvante systemische therapie**Literatuurbespreking:**

Zoals in [Regionale behandeling bij mammacarcinoom](#) beschreven toonden heel wat observationele studies het prognostische belang aan van de aanwezigheid van micrometastasen en geïsoleerde tumorcellen in de okselklieren en/of SWK. Enkele retrospectieve studies evalueerden het nut van adjuvante systemische behandeling bij patiënten met micrometastasen of geïsoleerde tumorcellen in de SWK. In een grote Nederlandse studie werden 995 patiënten met micrometastasen of geïsoleerde tumorcellen en behandeld met adjuvante systemische therapie (hormonale therapie en/of chemotherapie) vergeleken met 856 patiënten met micrometastasen of geïsoleerde tumorcellen en niet behandeld met dergelijke adjuvante therapie [de Boer 2009]. In deze niet-gerandomiseerde studie werd zowel bij patiënten met micrometastasen als bij patiënten met geïsoleerde tumorcellen een verhoogde ziektevrije vijfjaars overleving vastgesteld na behandeling met adjuvante systemische therapie (gecorrigeerde HR: 0,50; 95%CI 0,35-0,72 en 0,66 95%CI 0,46-0,95 respectievelijk). Daarbij dient vermeld te worden dat het hier een gecombineerd eindpunt betreft van lokale, regionale en afstandsrecidieven.

Conclusies:

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de aanwezigheid van micrometastasen of geïsoleerde tumorcellen de ziektevrije overleving negatief beïnvloedt met een hazard ratio van 1,5 bij een mediane follow-up van 5 jaar en dat de relatieve risicoreductie ten aanzien van de ziektevrije overleving met adjuvante systemische behandeling bij deze groep patiënten niet anders is dan bij de algemene borstkankerpopulatie. B de Boer 2009
----------	---

Overwegingen:

Er zijn weinig studies gerapporteerd waarin apart naar het effect van systemische therapie is gekeken bij patiënten met geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen. Het prognostische belang van micrometastasen en geïsoleerde tumorcellen wordt beschreven in een recente meta-analyse in studies van voor de SWK tijd, en meer recent in studies waarin patiënten een SWK-procedure ondergingen. In de verschillende studies wordt een hazard ratio van ongeveer 1,5 gerapporteerd in de multivariate analyses gecorrigeerd voor een aantal primaire tumorkenmerken. Met aanvullende systemische therapie was het

recidiefpercentage verminderd, vergelijkbaar met het effect bij grotere tumoren.

Bij de overweging om adjuvante systemische therapie voor te schrijven bij aanwezigheid van micrometastasen of geïsoleerde tumorcellen, kan worden overwogen om het risico op recidief bij gebruik van *Adjuvant!* te corrigeren met een factor 1,5 (met een betrouwbaarheidsinterval van 1,15-2,13), indien in klierstatus "0" wordt ingevoerd. Parallel daaraan zal dus het voorspelde voordeel ten aanzien van de recidiefvrije overleving van systemische therapie iets toenemen.

Over het effect op overleving is te weinig bekend om een uitspraak te kunnen doen.

Genexpressie profielen

Literatuurbespreking:

Op basis van patronen van genexpressie kan mammacarcinoom in verschillende moleculaire subtypes worden onderverdeeld. Daarbij is het ook mogelijk gebleken om prognostische profielen te definiëren op basis van genexpressie profielen. Tot deze profielen behoren o.a. het MammaPrint® 70-genen profiel of Amsterdam signature [van 't Veer, 2002; van de Vijver, 2002], het MammaPrint® 76-genenprofiel of Rotterdam signature [Wang, 2005] en het 21-genen profiel of Oncotype DX panel [Paik, 2004; Paik, 2006]. Deze worden bepaald aan de hand van real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) in gefixeerd tumorweefsel uit weefselblokjes (Oncotype DX) of via DNA microarray analyse van vers (diepgevroren) tumorweefsel (MammaPrint, Rotterdam signature), waarbij de activiteit van meerdere genen in de tumor bestudeerd wordt. Dus in plaats van te kijken naar weefselstructuren, weefselopbouw en de eiwitten die daarbij betrokken zijn, kijkt men nu naar de mate van expressie van geselecteerde genen gemeten aan de hoeveelheid aanwezig RNA. De sets van genen waarop deze testen zijn gebaseerd vallen merendeels in de genclusters van de oestrogeenrespons en proliferatie. De set van 70 genen van de MammaPrint werd geïdentificeerd uit ruim 25.000 ongeselecteerde kandidaatgenen bij 78 patiënten met T1-2N0 (zowel ER positieve als negatieve) invasief mammacarcinoom jonger dan 55 jaar (grotendeels niet met adjuvante therapie behandeld) [van 't Veer, 2002]. Op geleide van de correlatie met een gemiddeld expressieprofiel volgt classificatie in een hoog of laagrisicoprofiel. Voor Oncotype DX werden bij 668 patiënten met N0 en ER positieve mammacarcinoom, behandeld met tamoxifen in de NSABP trial 14, uit 250 tevoren geselecteerde genen uiteindelijk 21 genen (16 kankergeïmpliceerde en 5 referentie genen) gekozen om een tienjaars mammacarcinoom recurrence te bepalen [Paik, 2004]. De recurrence score (RS) wordt berekend op een schaal van 0 tot 100, met een onderverdeling in laagrisico (RS <18), intermediair risico (RS 18-30) en hoogrisico (RS >30).

Prognostische waarde

Literatuurbespreking:

Van een aantal genexpressie profielen is aangetoond dat ze bij patiënten significant beter de subgroepen met een gunstige of ongunstige prognose kunnen onderscheiden dan traditionele systemen gebaseerd op klinische en histologische parameters [van de Vijver, 2002]. De MammaPrint plaatste 40% van de N₀ patiënten in de goede prognosegroep, waarbij volgens de St. Gallen criteria slechts 15% in de groep met een laagrisico zou vallen. Inmiddels is de MammaPrint in retrospectieve studies gevalideerd bij zowel lymfklier negatieve [Buyse, 2006; Bueno-de-Mesquita, 2009] als lymfklier positieve patiënten (1 tot 3 lymfkliermetastasen) [Mook, 2009], bij postmenopauzale N₀ patiënten van 55 tot 70 jaar [Mook, 2010], bij HER2 positieve mammacarcinomen [Knauer, 2010] en bij kleine T₁ tumoren [Mook, 2010]. Vergeleken met de traditionele risicoschattingen is de MammaPrint in deze retrospectieve studies een nauwkeuriger prognostisch instrument. In de prospectieve RASTER studie bleek implementatie van de MammaPrint mogelijk in 16 Nederlandse ziekenhuizen [Bueno-de Mesquita, 2007]. De MammaPrint classificeerde 208 (49%) van 427 N₀ patiënten in de groep van slechte prognose, terwijl dit volgens *Adjuvant!* 69%, volgens de St. Gallen richtlijnen 83% en volgens de NPI 42% bedroeg (disconcordantie in respectievelijk 37%, 39% en 27%).

Het 76-genenprofiel is gevalideerd in 2 studies met 378 N₀ patiënten die geen adjuvante systemische therapie hadden gekregen [Foekens, 2006; Desmedt, 2007]. De tienjaars recidiefvrije overleving bedroeg 94% in de goede prognosegroep, versus 65% in de slechte prognosegroep [Foekens, 2006].

Het 21-genenprofiel van OncotypeDX werd gevalideerd in 651 N₀ ER+ patiënten die in de NSABP B20 trial

met tamoxifen waren behandeld [Paik, 2006]. In een case-control studie met 790 ER+ N₀ patiënten was de tienjaars recidiefvrije overleving van de laag, intermediair en hoogerisicogroep respectievelijk 97%, 89% en 84% bij patiënten behandeld met alleen tamoxifen [Habel, 2006]. Validatie van dit profiel in een subgroep van 1.231 postmenopauzale patiënten uit de ATAC trial bevestigde de prognostische waarde van dit profiel voor zowel N₀ als N+ ER+ mammacarcinoom, behandeld met tamoxifen of anastrozole [Dowsett, 2010]. Het 21-genenprofiel van OncotypeDX is specifiek ontwikkeld bij ER+ mammacarcinoom, en derhalve niet getest bij ER- ziekte. In al deze genexpressie studies zijn voornamelijk patiënten met invasief ductaal carcinoom bestudeerd.

Predictieve waarde

Uitgangsvraag

Predictieve waarden - Welke nieuwe vormen van risicoprofilering zijn - in tegenstelling tot de traditionele prognostische factoren als tumorgrootte, lymfklierstatus en tumorgradering - van invloed op de keuze om al dan niet te starten met adjuvante behandeling bij patiënten met een invasief mammacarcinoom (5-30 mm) en maximaal 3 lymfkliermetastasen, en verschilt dit bij patiënten < 50 jaar, tussen 50 en 70 jaar en ouder dan 70 jaar?

Aanbevelingen:

Adjuvant! (www.adjuvantonline.com) is een gevalideerd instrument voor de predictie van prognose van individuele patiënten en de predictie van de reductie van absolute recidief- en sterftekans door adjuvante systemische therapie. Om die reden zijn de aanbevelingen voor de adjuvante systemische behandeling in deze richtlijn gebaseerd op de tabellen die met Adjuvant! zijn gegenereerd.

In individuele gevallen bij een hormoongevoelig invasief ductaal carcinoom kunnen gevalideerde genexpressieprofielen worden gebruikt, indien er twijfel is over de indicatie voor adjuvante chemotherapie op basis van de traditionele prognostische factoren.

Literatuurbespreking:

In een gepoolde retrospectieve analyse van 7 studies naar adjuvante therapie bij 541 patiënten werd in de hoogerisicogroep, zoals bepaald met MammaPrint, een betere metastasevrije vijfjaars overleving gezien van 88% in de groep behandeld met chemotherapie gevolgd door hormonale therapie, versus 76% in de groep behandeld met alleen hormonale therapie [Knauer, 2010]. De voorspellende waarde van de MammaPrint voor het effect van adjuvante chemotherapie is met deze retrospectieve niet-gerandomiseerde studie met verschillende chemotherapie regimes nog niet bewezen. In een subgroep van de NSABP B20 trial, waarin N₀ ER+ patiënten waren gerandomiseerd tussen tamoxifen en tamoxifen plus chemotherapie, werd middels Oncotype DX alleen een voordeel van chemotherapie gevonden bij patiënten met een hoge recurrence score (>30) (RR 0,26; 95%CI 0,13-0,53) [Paik, 2006]. Bij een lage en intermediaire RS werd geen voordeel van chemotherapie gezien boven alleen tamoxifen (RR 1,31; 95%CI 0,46-3,78 en RR 0,61; 95%CI 0,24-1,59, respectievelijk). In een soortgelijke retrospectieve analyse van postmenopauzale N+ ER+ patiënten werd alleen een voordeel van adjuvante CAF chemotherapie gezien bij groep met een hoge RS [Albain, 2010]. Alhoewel geen voordeel van chemotherapie kon worden vastgesteld in de lage en intermediaire RS groepen, kan een klinisch voordeel niet direct worden uitgesloten gezien de grote betrouwbaarheidsintervallen in deze groepen. De predictieve waarde van de genprofielen is niet prospectief onderzocht met nieuwere therapeutische modaliteiten als aromatase remmers, andere chemotherapie middelen en trastuzumab.

Conclusies:

Niveau 2	Van verschillende genexpressie profielen is in retrospectieve studies aangetoond dat ze bij patiënten beter de subgroepen met een gunstige of ongunstige prognose kunnen onderscheiden dan de traditionele risicoschattingen.
B Paik Wang	Buyse 2006, Chang 2003, Desmedt 2007, Foekens 2006, Huang 2003, 2004, Paik 2006, Sotoriou 2003, van 't Veer 2002, van de Vijver 2002, 2005, Bueno-de-Mesquita 2009, Mook 2009, Mook 2010, Dowsett

Overwegingen:

Van bovengenoemde genexpressieprofielen is momenteel in Nederland alleen de MammaPrint commercieel beschikbaar. In 2008 is door de Food and Drug Administration goedkeuring verleend voor het op de markt brengen van de MammaPrint. Amerikaanse verzekeraars beschouwen het gebruik hiervan nog als experimenteel. Er zijn nog geen studies die klinische resultaten als gevolg van toepassing van de uitslag van de MammaPrint beschrijven. De **MINDACT** trial is een prospectief gerandomiseerde multicenter studie waarin patiënten met een discordante uitkomst van MammaPrint en klinische risicoinschatting volgens Adjuvant! worden gerandomiseerd voor het volgen van de uitkomst van ofwel MammaPrint ofwel de klinische risicoinschatting. De inclusie van deze studie is op 1 juli 2011 geëindigd. In de Amerikaanse TAILORx studie zijn N0 ER+ patiënten en een intermediair risico volgens de Recurrence Score gerandomiseerd tussen chemotherapie gevolgd door hormonale therapie of alleen hormonale therapie. De resultaten van deze studies worden pas na jaren duidelijk.

Het St. Gallen internationale expert consensus panel stelt dat gevalideerde genexpressieprofielen kunnen worden gebruikt als een toevoeging aan state of the art uitgevoerde histopathologie, indien er twijfel is over de indicatie voor adjuvante chemotherapie op basis van de traditionele prognostische factoren [Goldhirsch, 2009].

Adjuvante systemische therapie

Aanbevelingen:

ALGEMENE aanbevelingen (chemotherapie, endocriene therapie en trastuzumab)

De bijdrage in (ziektevrije-) overlevingswinst door chemotherapie is beperkt bij oudere patiënten met een ER+/laag stadium mammacarcinoom, met name indien een tweede generatie chemotherapie schema wegens comorbiditeit niet mogelijk is. Adjuvant Online kan bij dergelijke dilemma's helpen om deze categorie patiënten alleen hormonale therapie te adviseren.

Chemotherapie

Adjuvante chemotherapie bij N +/-hoogrisico N0 patiënten met een tumor zonder HER2 overexpressie kan bestaan uit:

Derde generatie schema's:

- 6 kuren TAC
- 3 kuren FE100C gevolgd door 3 kuren docetaxel driewekelijks
- 4 kuren AC gevolgd door 12 kuren paclitaxel wekelijks
- 4 kuren AC gevolgd door 4 kuren docetaxel driewekelijks

Indien een derde generatie schema niet wenselijk is, kan behandeling met een tweede generatie schema 4 kuren TdocetaxelC of een eerste generatie schema 4 kuren AC of 6 kuren klassiek CMF worden overwogen.

Adjuvante chemotherapie bij patiënten met een tumor met HER2 overexpressie kan bestaan uit:

- 4 kuren AC chemotherapie gevolgd door 4 kuren driewekelijks docetaxel of 12 wekelijkse giften paclitaxel beide in combinatie met trastuzumab. Na beëindigen van de chemotherapie wordt de trastuzumab behandeling voortgezet tot een totale behandelingsduur van 1 jaar.
NB: Patiënten met een tumorgrootte van $\geq T1b$ (0,5-1,0 cm) met HER2 overexpressie, kunnen ook in aanmerking komen voor de hierboven genoemde behandeling. Andere tumorkenmerken, toxiciteit en nog onzekere effectiviteit dienen tegen elkaar afgewogen te worden.
- Gezien de mogelijke cardiotoxiciteit van anthracyclines en trastuzumab (kans neemt toe met de leeftijd), dient voor start chemotherapie en voor start trastuzumab en vervolgens elke 3 maanden tot einde trastuzumab therapie de LVEF gecontroleerd te worden.
- Indien voor start van de trastuzumab behandeling de LVEF ≥ 50 - 55% bedraagt en wanneer tijdens de therapie de LVEF $\geq 50\%$ is, en niet meer dan 10 EF punten gedaald is vanaf beginwaarde, is behandeling met trastuzumab verantwoord.

Hormonale therapie

Hormonale therapie bij postmenopauzale vrouwen met positieve hormoonreceptoren kan bestaan uit:

- Een sequentiële behandeling met twee tot drie jaar tamoxifen gevolgd door drie tot twee jaar een aromataseremmer (of de omgekeerde volgorde) of een aromataseremmer gedurende 5 jaar.
- Als een contra-indicatie voor één van beide middelen bestaat, is behandeling gedurende 5 jaar met het andere middel een alternatief.
- Wanneer hinderlijke artralgieën als bijwerkingen van een aromataseremmer optreden, kan een ander type aromataseremmer worden geprobeerd of behandeling met tamoxifen worden gegeven.
- Er bestaat geen bepaalde voorkeur voor één van de drie geregistreerde aromataseremmers in Nederland.
- Voortgezette behandeling met een aromataseremmer na vijf jaar wordt alleen geadviseerd na 5 jaar tamoxifen plus wanneer er sprake is van een verhoogd risico op een recidief na 5 jaar. Dit geldt vooral bij patiënten met okselkliermetastasen bij de primaire diagnose. De optimale duur van deze verlengde hormonale therapie is onbekend. Minimaal wordt 2 tot 3 jaar behandeling geadviseerd.

Hormonale therapie bij premenopauzale vrouwen met een hormonaal gevoelig mammacarcinoom bestaat uit:

- tamoxifen gedurende 5 jaar of
- de combinatie van 5 jaar tamoxifen met ovariëctomie met een LHRH-agonist gedurende (2 tot) 5 jaar, (of definitieve ovariële uitschakeling). Er zijn onvoldoende gegevens voor superioriteit van een van deze twee modaliteiten, hoewel toevoeging van LHRH-agonisten aan chemotherapie (met of zonder) tamoxifen een klein additioneel voordeel oplevert voor vrouwen tot 40 jaar.

Aromataseremmers werken niet bij intacte ovariële functie, en zijn dus als enkelvoudige hormonale therapie gecontraïndiceerd bij premenopauzale vrouwen.

Indicatie en advies adjuvante systemische therapie:

N+	Alle patiënten, tenzij 70+ met een hormoonreceptor negatieve tumor (chemotherapie kan wel overwogen worden bij fitte 70+ patiënten met een hormoonreceptor negatieve tumor)
Ongunstig NO:	• leeftijd < 35 jaar behalve een graad I tumor ≤ 1cm • leeftijd ≥ 35 jaar met een tumor van 1,1-2 cm en graad II of hoger • (Indien de tumor 1,1-2 cm, graad II, HER2 negatief, maar ER en PgR > 50% is, valt hormonale therapie zonder chemotherapie bij postmenopauzale patiënten te overwegen) • leeftijd ≥ 35 jaar met een tumor > 2 cm • indien HER2 positieve tumor ≥ T1b (0,5-1 cm) kan, ongeacht andere kenmerken, behandeling worden overwogen. Toxiciteit en nog onzekere effectiviteit dienen tegen elkaar afgewogen te worden.

Keuze adjuvante systemische therapie

(voor een kwantitatieve indruk van de winst in (ziektvrije-) overleving die kan worden verwacht door de geselecteerde behandeling: zie het programma Adjuvant! ([AOL](#))).

Hormonale therapie	
Indicatie	Indien ER+ en/of PgR+ (geen maximumleeftijd)
Welke hormonale therapie?	Premenopauzaal: • ovariële uitschakeling (evt. LHRH-agonist 5 jaar) plus 5 jaar tamoxifen of • 5 jaar tamoxifen Postmenopauzaal: • 2-3 jaar tamoxifen, gevolgd door 3-2 jaar aromataseremmer of omgekeerde volgorde • 5 jaar aromataseremmer • extended (na 5 jaar tamoxifen) 2 jaar aromataseremmer bij hoog restrisico (N+) Bij mannen: • 5 jaar tamoxifen
Chemotherapie	
Indicatie	Indien ER- en PgR- • tot 70 jaar, zowel N+ als ongunstig NO (chemotherapie kan wel overwogen worden bij fitte 70+ patiënten met een hormoonreceptor negatieve tumor) Indien ER+ en/of PgR+: • tot 70 jaar, zowel N+ als ongunstig NO.

	<i>Bij oudere patiënten kan de meerwaarde van chemotherapie naast hormonale therapie beperkt zijn, geadviseerd wordt de berekende winst met behulp van Adjuvant-online hierbij te betrekken.</i>	
Welke chemotherapie? <i>Neem de conditie van de patiënt mee en kies eventueel een lichtere vorm van chemotherapie</i> <i>Bij mannen wordt identieke behandeling aanbevolen</i>	HER2 positief Zowel bij N+ als ongunstige NO	• 4 x q3wk AC à 12 x q1wk paclitaxel of • 4 x q3wk docetaxel Beide kuren (bij start taxaan) in combinatie met trastuzumab, trastuzumab tot 1 jaar
	HER2 negatief Zowel bij N+ als ongunstige NO	Derde generatie schema: • 6 x TAC + primair G-CSF of • 3 x FE100C à 3 x docetaxel of • 4 x AC à 4 x q3wk docetaxel of • 4 x AC à 12 x q1wk paclitaxel
	Indien een derde generatie-schema niet mogelijk of gewenst is	Tweede en eerste generatie schema: • 4 x T(docetaxel)C • 4 x AC of 6 x CMF
Trastuzumab		
Indicatie trastuzumab	HER2+++ (IHC) en/of FISH+; LVEF $\geq$ 50-55% kort voor start trastuzumab	
Controles	Controleer LVEF voor start chemotherapie en voor start trastuzumab en vervolgens elke 3 maanden tot einde trastuzumab. Indien LVEF $\geq$ 50% en niet meer dan 10 EF punten gedaald vanaf beginwaarde; trastuzumab behandeling verantwoord.	

Literatuurbespreking:

Adjuvante systemische chemo- 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 [EBCTCG, 2005].

Belangrijk voor het bepalen van de kans op de aanwezigheid van metastasen zijn de oksellymfklierstatus, de tumorgrootte en graad, de leeftijd van patiënt, en de aanwezigheid van HER2 overexpressie. Naast deze klassieke prognostische factoren is in de afgelopen jaren veel onderzoek verricht naar veelbelovende nieuwe prognostische factoren die gebruik maken van de het genetisch profiel van de tumor, waarmee het biologisch gedrag beter kan worden gekarakteriseerd.

Elke patiënt met een primair operabel mammacarcinoom kan in principe baat hebben bij behandeling met adjuvante systemische therapie. De kans op occulte metastasen is echter niet voor elke patiënt gelijk. Risicoprofilering is noodzakelijk om patiënten met een goede prognose te onderscheiden van patiënten met een slechte(re) prognose met als doel de adjuvante therapie adviezen af te stemmen op de geschatte prognose (zie [Risicoprofilering](#)).

Voorheen werd behandeling met adjuvante systemische therapie geadviseerd bij een te verwachten absolute tienjaars overlevingswinst van ten minste 5%. De grens van wel of niet adjuvant behandelen werd toen gelegd bij een tienjaars kans op mortaliteit van 20% of meer, omdat de meta-analyse van de EBCTCG

globaal 25% relatieve risico reductie op overlijden aantoonde met de toen beschikbare adjuvante systemische therapieën.

De effectiviteit van de huidige chemo- en hormonale therapie is echter groter. Uit de gegevens van de meta-analyse van 2000 (publicatie 2005) blijkt dat de vijftienjaars relatieve risico reductie op overlijden door anthracycline-bevattende chemotherapie, tamoxifen of de combinatie van beide modaliteiten 20-57% bedraagt (zie [Tabel](#)).

Adjuvante systemische therapie wordt geadviseerd indien het absolute risico op een tienjaars mortaliteit 15% of meer bedraagt. Met de genoemde relatieve reducties in de kans op overlijden wordt dan voor de meeste categorieën patiënten de absolute kans op sterfte met 4-5% gereduceerd. Voor kans op recidief geldt minimaal een absolute reductie van 10% als minimale voorwaarde. Met de huidige adjuvante behandelingen wordt dit vrijwel steeds bereikt bij een kans op recidief van 25% of hoger.

Er zijn verschillende richtlijnen die kunnen helpen bij de behandelbeslissing: St. Gallen, NCCN, en ASCO richtlijnen. Nadeel is dat geen van deze richtlijnen een kwantitatieve indruk geeft van de winst in (ziektevrije-) overleving die kan worden verwacht door de geselecteerde behandeling. In het programma *Adjuvant!* wordt met patiënt- en tumorerelateerde kenmerken een inschatting gemaakt van de prognose en het effect van de verschillende behandelingsmogelijkheden [Ravdin, 2001]. Het programma is gevalideerd in verschillende grote datasets, on-line te bezoeken (www.adjuvantonline.com) [Olivotto, 2005]. Opbouw van deze database berust op SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) data met op USA-data gebaseerde, kankerspecifieke overlevings- en recidief-curves. De relatieve winst door vermindering van recidief- en sterftetekansen is afkomstig uit de meta-analyse van de EBCTCG en is verwerkt in deze curves, om te komen tot leeftijds- en tumorkenmerk-afhankelijke risicoschattingen.

Het programma onderscheidt drie categorieën chemotherapieschema's:

- Eerste generatie schema's zijn 6 kuren CMF en 4 kuren AC.
- Tweede generatie schema's zijn 6 kuren CAF, 6 kuren FE100C/CE120F, 4 kuren AC gevolgd door 4 kuren paclitaxel, en 4 kuren TC (docetaxel, cyclofosfamide).
- Derde generatie schema's zijn 6 kuren TAC, 3 kuren FE100C gevolgd door 3 kuren docetaxel, 4 kuren AC gevolgd door 4 kuren docetaxel of 12 kuren paclitaxel wekelijks en dose-dense (q 2 weken) 4 kuren AC gevolgd door 4 kuren paclitaxel.

De tweede en met name de derde generatie schema's zijn voornamelijk onderzocht bij N+ patiënten.

Bij de hormonale interventies worden tamoxifen of de combinatie van tamoxifen met ovariële ablatie als even effectief beschouwd bij de premenopauzale patiënt. Voor de postmenopauzale patiënt is tamoxifen *de eerste generatie* endocriene therapie en zijn de behandeling met een aromataseremmer of de sequentiële behandeling van tamoxifen gevolgd door een aromataseremmer dan wel een aromataseremmer gevolgd door tamoxifen voor een periode van 5 jaar *de tweede generatie* endocriene therapie.

De sterfterisico's van HER2 overexpressie en de overlevingswinst van behandeling met trastuzumab zijn nog niet opgenomen in *Adjuvant!*. De keuzes voor adjuvant behandelen of niet zijn in deze richtlijn gebaseerd op de tabellen van dit programma, en komen voor een belangrijk deel overeen met de nieuwe St. Gallen criteria.

In aanmerking voor behandeling komen:

- alle patiënten met een N+ tumoren, of
- een ongunstige N0 tumor:
 - ♦ leeftijd < 35 jaar behalve een graad I tumor ≤ 1cm
 - ♦ leeftijd ≥ 35 jaar met een tumor van 1,1-2 cm en ≥ graad II of met een tumor > 2 cm).
 - ♦ bij HER2 overexpressie in een tumor ≥ 0,5 cm ongeacht andere kenmerken kan systemische therapie ook worden overwogen.

Tot op heden zijn de meeste studies verricht in de algemene mammacarcinoompopulatie, waarbij geen rekening gehouden is met de moleculaire heterogeniteit van de ziekte. Op basis van retrospectieve studies wordt wel ongeveer sinds 2000 de hormoonreceptorstatus gebruikt als leidraad voor hormonale therapie. Ontwikkelingen zijn gaande om met behulp van moleculaire technieken testen te ontwikkelen die kunnen

leiden tot behandeling op maat. Een goed voorbeeld hiervan is het bepalen van HER2 overexpressie om die groep te identificeren die baat heeft bij toevoeging van trastuzumab aan chemotherapie. In de toekomst zullen waarschijnlijk ook testen beschikbaar komen die bepalen of iemand een anthracycline nodig heeft of niet, en of een patiënt beter paclitaxel of docetaxel kan krijgen, of geen baat heeft bij taxanen.

Chemotherapie

Aanbevelingen:

Ga naar de [aanbevelingen](#).

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- Anthracycline-bevattende chemotherapie
- Taxaan-bevattende chemotherapie
- Chemotherapie in combinatie met trastuzumab
- Toxiciteit

Anthracycline-bevattende chemotherapie

Aanbevelingen:

Ga naar de [aanbevelingen](#).

Literatuurbespreking:

Uit de meta-analyses van de Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) blijkt dat chemotherapie de ziektevrije- en totale overleving van alle patiënten met een vroeg stadium mammacarcinoom verbetert [EBCTCG 2005, 2008, 2010]. In de meta-analyse worden de therapieresultaten uitgedrukt in de jaarlijkse reductie van het RR op overlijden en de uiteindelijke absolute tien of vijftienjaars overlevingswinst. Behandeling met 6-9 kuren anthracycline-bevattende chemotherapie reduceert het RR op overlijden aan mammacarcinoom met ongeveer 38% per jaar voor vrouwen jonger dan 50 jaar en met ongeveer 20% per jaar voor vrouwen van 50-69 jaar. De reductie in het RR op recidief of sterfte is in deze studies grotendeels onafhankelijk van de hormoongevoeligheid van de tumor, het gebruik van tamoxifen, de klierstatus en andere tumorkenmerken. De anthracycline-bevattende chemotherapieschema's zijn effectiever dan de CMF (C: Cyclophosphamide, M: Methotrexaat, F: 5-Fluorouracil) regimes en resulteren in een significante daling van de kans op een recidief (HR 0,89; 2p=0,0001) en overlijden (HR 0,84; 2p<0,00001) in vergelijking met het CMF schema [EBCTCG, 2005].

Adjuvante chemotherapie en hormoonreceptorstatus van de tumor

Enkele retrospectieve studies tonen dat postmenopauzale patiënten met een hormoongevoelig (HR+), vroeg stadium mammacarcinoom (kliernegatieve (N0) en klierpositieve (N+) patiënten met metastasen in 1-3 klieren), een slechts beperkt absoluut voordeel hebben van de toevoeging van chemotherapie aan de standaard behandeling met tamoxifen [Colleoni, 2005; Pritchard, 1997; LBCSG, 1984; Goldhirsch, 1990; Fisher, 1997; Fisher, 2004; Albain, 2004; Berry, 2006; Wils, 1999; Fargeot, 2004; Namer, 2006; Conforti, 2007; Albain, 2009]. Dezelfde bevinding werd gedaan in de kleine IBCSG 11-93 studie bij laagrisico N+ premenopauzale patiënten met een hormoongevoelige tumor. Toevoeging van 4 kuren A/EC chemotherapie aan tamoxifen in combinatie met suppressie van de ovariële functie toonde geen verbetering in overleving [Thurlimann, 2009]. Ook het programma Adjuvant! overschatte in een retrospectieve analyse de effecten van chemotherapeutische behandeling toegevoegd aan combinatie hormonale therapie met tamoxifen en suppressie van de ovariële functie bij premenopauzale patiënten met een ER+, N+, laagrisico mammacarcinoom [Paridaens, 2010; Cufer, 2008]. In de meeste van deze studies zijn echter eerste of maximaal tweede generatie chemotherapie schema's gebruikt.

Ook uit studies met neoadjuvante chemotherapie blijkt een negatieve correlatie tussen hormoongevoeligheid en het effect van chemotherapie, meestal uitgedrukt in percentage pathologische complete remissie (pCR). De verschillen in percentages pCR bij patiënten met hormoongevoelige versus

hormoonongevoelige tumoren door neoadjuvante chemotherapie zijn ook in recente studies bevestigd (tot 10% vs. >20%). De studies geven helaas geen data over de mate van hormoongevoeligheid, met uitzondering van Bhargava, die aangeeft dat de percentages pCR bij patiënten met luminal A en B tumoren - corresponderend met ER score >200 vs. 11-199 - niet verschillend zijn (1,8 vs. 1,4%). Een consistente relatie tussen aan- of afwezigheid van de progesteronreceptor en het effect van (neo-)adjuvante chemotherapie is niet aangetoond.

Door het onderzoek naar het genetische profiel van de tumor is duidelijk geworden dat deze hormoongevoelige mammacarcinomen tot een heterogene groep behoren waarvan het spectrum reikt van zeer laagrisico, waarvoor chemotherapie niet zinvol is, tot een duidelijk verhoogd risico op recidief hetgeen behandeling met chemotherapie rechtvaardigt [Soteriou, 2009; Bonnefoi, 2009; Albain, 2009; Albain, 2010].

Conventionele adjuvante en neoadjuvante chemotherapie is naast adequate hormonale behandeling van beperkte betekenis bij patiënten met hormoongevoelige tumoren. De bijdrage van chemotherapie neemt af met de leeftijd. Derde generatie chemotherapieschema's lijken effectiever. Er is een aangetoonde omgekeerde correlatie tussen het effect van (neo-)adjuvante chemotherapie en de hormoongevoeligheid. Echter, binnen de hormonaalgevoelige groep is geen afkapwaarde van de receptoractiviteit bekend op grond waarvan chemotherapie wel of niet moet worden geadviseerd.

Op grond van andere factoren (zoals zeer lage concentratie hormoonreceptoren, leeftijd, conditie, contra-indicaties, gradering, HER2 etc.) kan een indicatie voor (neo-)adjuvante behandeling met chemotherapie worden versterkt of verzwakt. Indien hiervoor wordt gekozen heeft een derde generatie schema de voorkeur.

Adjuvante chemotherapie bij de oudere patiënt

Over het effect van adjuvante chemotherapie bij patiënten van 70 jaar of ouder is nog weinig bekend. Twee gerandomiseerde studies onderzochten het effect van adjuvant chemotherapie bij patiënten van 65 jaar en ouder [Fargeot, 2004; Muss, 2009]. In de studie van Fargeot werd gerandomiseerd tussen behandeling met tamoxifen met en zonder 6 kuren wekelijks epirubicine, en in de Amerikaanse studie werden de patiënten in de controle arm behandeld met 6 kuren CMF (klassiek) of 4 kuren AC in vergelijking met 6 kuren capecitabine in de experimentele arm. Epirubicine toevoeging aan tamoxifen resulteerde in een 6-jaar ziektevrije- overlevingswinst van 3,3%, maar geen winst in overleving. Klassiek CMF en AC resulteerden in een significant betere (ziektevrije-) overleving na 3 jaar in vergelijking met capecitabine met name bij de patiënten met een tumor met negatieve hormoonreceptoren. Toxiciteit was beperkt in de wekelijks epirubicine groep maar aanzienlijk in de CMF behandelde groep wat resulteerde in het feit dat slechts 62% van de patiënten de geplande 6 kuren ontvingen.

Optimale duur adjuvanteanthracycline-bevattende chemotherapie

Hoewel anthracycline-bevattende schema's tot de standaard adjuvante chemotherapie worden gerekend, is nog onvoldoende onderzocht wat de optimale duur en dosering is van deze behandeling. Indirecte gegevens suggereren dat 6-9 cycli anthracycline-bevattende chemotherapie effectiever is dan 4 cycli. De argumenten hiervoor zijn:

- De meta-analyse van 2005 toont dat het weglaten van de data van de 4 studies waarin 4 of minder cycli AC of EC (C: cyclophosphamide, A: doxorubicine, E: epirubicine) werden gegeven resulteert in een toename in de winst in overleving door anthracycline-bevattende chemotherapie t.o.v. niet anthracycline-bevattende chemotherapie. Behandeling met 6 tot 9 cycli anthracycline-bevattende chemotherapie resulteert in ongeveer 25% jaarlijkse reductie van het RR op overlijden ten opzichte van de CMF regimes [EBCTCG, 2005].
- Drie studies waarin 4 cycli AC/EC werden vergeleken met 6 cycli klassiek CMF toonden vergelijkbare uitkomsten [Fisher, 1990; Fisher, 2001; Galligioni 2000], terwijl 6 cycli CE120F effectiever bleken dan 6 cycli klassiek CMF [Levine, 2005].
- Zes cycli FEC resulteerden in een betere overleving dan 3 cycli FEC bij premenopauzale patiënten met een N+ mammacarcinoom [Fumoleau 2003].

Op grond van deze argumenten wordt algemeen geaccepteerd dat 6 cycli intraveneus FAC/CAF of FEC/CEF beschouwd worden als de standaard adjuvante anthracycline-bevattende chemotherapie.

Optimale dosis adjuvanteanthracycline-bevattende chemotherapie

Dosisescalatie

Zeven studies onderzochten het effect van dosisescalatie van doxorubicine, cyclophosphamide en epirubicine als adjuvante chemotherapie [Galligioni, 2000; Levine, 2005; Henderson, 2003; Budman, 1998;

Fisher, 1997; Fisher, 1999; Piccart, 2001; FASG, 2001; Bonnetterre, 2005]. In de CALGB 9344 studie resulteerde behandeling met een hogere dan standaarddosis doxorubicine (60 mg/m²), gedurende 4 kuren, niet in een betere overleving [Henderson, 2003]. In de CALGB 8541 bleek behandeling met een cumulatieve dosis doxorubicine lager dan 240 mg/m² wel minder effectief [Budman, 1998]. Dosisescalatie van cyclophosphamide resulteerde in de NSABP B-22 en B-25 studie niet in een betere overleving, behalve voor de subgroep van vrouwen onder de 50 jaar met minstens 4 tumorpositieve okselklieren [Fisher, 1999]. Dosisescalatie van doxorubicine boven een standaarddosis (van 60 mg/m²/kuur) resulteerde niet in een beter klinisch effect, terwijl er anderzijds een cumulatieve drempelwaarde leek te bestaan waaronder de effectiviteit wel afneemt [Burdette-Radoux, 2003]. Drie van de vier studies die het effect onderzochten van hooggedoseerde epirubicine (100-120 mg/m²) schema's bij patiënten met een N+/hoogrisico mammacarcinoom toonden een betere overleving ten opzichte van 6 kuren klassiek CMF en ten opzichte van epirubicine 50-60 mg/m² [Galligioni, 2000; Piccart, 2001; FASG, 2001; Bonnetterre, 2005]. Er zijn geen studies waarin 4-6 cycli (F)A60C zijn vergeleken met 6 cycli (F)E100-120C.

Dosisintensificatie

Het principe van dosisintensificatie is in vele studies onderzocht [Bonadonna, 2004; Therasse, 2003; Fetting, 1998; Linden, 2007; Nitz, 2005; Citron, 2003; Venturini, 2005; Burnell, 2010; Moebus, 2010]. In de meeste studies werd echter niet het pure dose-dense principe (intensivering van de dosis chemotherapie door het interval tussen de toedieningen te verkorten) onderzocht maar was er ongelijkheid in doses in beide studiearmen. Twee pure dose-dense studies tonen de volgende resultaten. In de CALGB 9741 studie bleek behandeling met 4 kuren AC gevolgd door 4 kuren paclitaxel in een 14-daags schema te resulteren in een betere vierjaars ziektevrije overleving (82 vs. 75%) en driejaars overleving (92 vs. 90%) dan dezelfde driewekelijkse behandeling bij patiënten met een N+ mammacarcinoom. In de Italiaanse studie waarin het effect van 6 kuren FE60C, gegeven met een twee- of driewekelijks interval, werd vergeleken was er geen statistisch significant verschil in effectiviteit tussen beide schema's [Venturini, 2005]. Recent werden twee grote studies gepubliceerd die een dose-dense en geïntensifieerd schema vergeleken met driewekelijks standaard AC/EC en paclitaxel schema [Moebus, 2010; Burnell, 2010]. De studie van Burnell, uitgevoerd bij 2104, N+ en hoogrisico N0 patiënten, kende als derde arm het Canadese CE120F schema. Het driewekelijkse AC/paclitaxel schema bleek na een mediane follow-up van 30 maanden inferieur aan zowel het geïntensifieerde schema als het Canadese CE120F schema. De driejaars ziektevrije overleving was respectievelijk: 85%, 89,5% en 90,1%. In de Duitse studie werd, bij 1.284 patiënten met 4 of meer positieve lymfklieren, een standaard driewekelijks EC/paclitaxel schema vergeleken met alle middelen gegeven als monotherapie in een tweewekelijks schema en geëscaleerde dosis. De vijfjaars ziektevrije overleving was respectievelijk 62% vs. 70% ($p < 0,001$) en de overleving 77% vs. 82% ($p = 0,0285$). In deze studie trad een AML of MDS op bij 4 patiënten die behandeld waren in de geïntensifieerde arm.

Hoge dosis chemotherapie

Meerdere studies hebben het effect van hoge dosis chemotherapie gevolgd door stamceltransplantatie vergeleken met behandeling met standaard adjuvante chemotherapie. In een meta-analyse van 15 studies werd een 13% absolute ziektevrije overlevingswinst gerapporteerd na een mediane follow-up van 6 jaar. Er was geen winst in overleving, mogelijk mede veroorzaakt door aan therapiegerelateerde overlijden en een toename in het optreden van acute myeloïde leukemie en MDS in sommige studies. In enkele retrospectieve subgroep analyses leek hoge dosis chemotherapie met name effectief voor patiënten met een HER2 negatieve tumor en voor patiënten met een triple negatieve tumor [Rodenhuis, 2006; Tallman, 2003; Peters, 2005; Wilkin, 2007; Hanrahan, 2006; Zander, 2004; Leonard, 2004; Coombes, 2005; Moore, 2007; Nieto, 2009; Farquhar, 2007]. Na een follow-up van 87 maanden toont de Nederlandse 4+ studie een trend in de actuariële vijfjaars ziektevrije overleving ten gunste van de hoge dosis arm van 4% voor de gehele groep (HR 0,84; $p = 0,076$ (tweezijdig)). Een niet geplande subgroepanalyse toont een significante vijfjaars overlevingswinst van 7% voor de patiënten met een tumor zonder HER2 overexpressie die behandeld zijn met hoge dosis chemotherapie. Een tweede analyse in een representatieve steekproef binnen de HER2-negatieve subpopulatie toont een substantiële achtjaars overlevingswinst van circa 50% voor patiënten met tumoren met een BRCA1-achtig array comparative genomic hybridisation (CGH) profiel wanneer zij behandeld zijn met hoge dosis chemotherapie ten opzichte van standaard FE90C (multivariate HR 0,12; 95%CI 0,04-0,43; vijfjaars recidievrije overleving 78% vs. 29%), terwijl geen significant verschil in (recidievrije) overleving wordt gezien tussen de twee behandelarmen in de patiëntengroep die een tumor zonder BRCA1-achtig CGH profiel heeft [Vollebergh, 2010].

Taxaan-bevattende chemotherapie

Aanbevelingen:

Ga naar de [aanbevelingen](#).

Literatuurbespreking:

Naast de anthracyclines zijn de taxanen (paclitaxel en docetaxel) zeer effectief gebleken bij de behandeling van mammacarcinoom. Beide middelen tonen klinisch geen kruisresistentie met de anthracyclines. Resultaten zijn nu beschikbaar van 21 trials met eerste-generatie taxaan behandeling waarin ongeveer 35.000 vrouwen zijn gerandomiseerd tussen behandeling met taxaan-bevattende en taxaan-vrije, meestal anthracycline-bevattende, chemotherapie. De studies verschillen in studieopzet, het soort taxaan dat is gebruikt, en het gelijktijdig of sequentieel toevoegen van het taxaan aan het anthracycline-bevattend schema. Uit enkele gepoolde data-analyses en een meta-analyse blijkt dat taxaan-bevattende adjuvante chemotherapie resulteert in een geringe winst in ziektevrije overleving en overleving (respectievelijk ongeveer 5 vs. 3% absolute winst) in vergelijking met de controlearm (meestal een anthracycline-bevattend schema) van de studies. Deze bevinding is onafhankelijk van het type taxaan, het toedieningschema, de klierstatus en hormoonreceptor expressie [Bria, 2006; de Laurentiis, 2008; Ferguson, 2007; Bedard, 2010; Kelly, 2010]. De studies zijn echter weer verder onder te verdelen in:

- studies waarin het taxaan-bevattend schema is vergeleken met een relatief laag-gedoseerd anthracycline schema (b.v. 4 AC of 6 FAC50) en
- studies waarin het taxaan-bevattend schema is vergeleken met een standaard gedoseerd anthracycline-bevattend schema (bijvoorbeeld 6 FEC90/100) in de controle arm.

Eerste generatie taxaan-bevattende chemotherapie in vergelijking met anthracycline-bevattende chemotherapie

De resultaten zijn beschikbaar van negen eerste generatie taxaan studies waarin het taxaan-bevattend schema is vergeleken met een anthracycline-bevattend schema. Zeventienduizend patiënten zijn in deze studies opgenomen. De PACS 01 studie includeerde N+ patiënten en vond een significante verbetering van de vijfjaars ziektevrije overleving en overleving (HR respectievelijk 0,82 en 0,73) na behandeling met 3 kuren FEC100 gevolgd door 3 kuren docetaxel in vergelijking met 6 kuren FEC100 [Roche, 2006]. De GEICAM 9906 trial toonde bij N+ patiënten een verbetering in de vijfjaars ziektevrije overleving (HR 0,74) ten gunste van de groep behandeld met 3 kuren FEC90 gevolgd door 8 wekelijkse toedieningen van paclitaxel in vergelijking met 6 kuren FEC90 [Martin, 2008]. In de ECTO studie werd bij N0 en N+ patiënten het effect van behandeling met 4 kuren doxorubicine in combinatie met paclitaxel gevolgd door 4 kuren CMF iv. vergeleken met het effect van 4 kuren doxorubicine monotherapie voorafgaand aan 4 kuren CMF iv. De hazard ratio voor ziektevrije overleving en voor overleving bedroeg na ruim 6 jaar respectievelijk 0,73 (p=0,027) en 0,80 ten gunste van de arm zonder paclitaxel [Gianni, 2009]. De 4-armige BIG 02-98 en de Taxit 216 studies toonden beide een betere ziektevrije overleving bij patiënten met een N+ mammacarcinoom, met een hazard ratio van respectievelijk 0,79 en 0,82 voor de taxaan bevattende studiearm. In de WSG/AGO studie bleek de combinatie van 4 kuren epirubicine/cyclofosfamide gevolgd door 4 kuren docetaxel een significant betere ziektevrije overleving op te leveren in vergelijking met 6 kuren FEC100 of 6 kuren CMF (iv dag 1 en 8 schema) [Nitz 2008]. De HeCOG 10/97 vergeleek een onconventioneel dose-dens schema, namelijk 3 kuren epirubicine gevolgd door 3 kuren paclitaxel, gevolgd door 3 kuren CMF met een dose-dens schema van 4 kuren epirubicine en 4 kuren CMF. Hoewel een niet statistisch significant voordeel van het taxaanregime werd gevonden bleek de studie onvoldoende power te hebben om een verschil in overleving aan te tonen. In de GEICAM 98-05 studie bleek na een follow-up van ruim 6 jaar, bij hoogrisico N0 patiënten TAC effectiever dan FAC50. De hazard ratio voor de kans op recidief bedroeg 0,68 (p=0,01). Er is (nog) geen significant verschil in overleving aangetoond (HR 0,76), echter het aantal overleden patiënten in de studie was nog erg laag (TAC: 26, FAC: 34) [Martin, 2010]. In twee studies, de NCIC MA 21 en de UK TACT werd geen voordeel van toevoeging van een taxaan aan een standaard anthracycline schema aangetoond. In beide studies was het anthracycline regime superieur aan klassiek CMF zoals dat eerder gevonden is in head-to-head vergelijkingen (CEF en E-CMF) [Fountzilias, 2005; Burnell, 2009; Ellis, 2007]. Uit de recente (nog niet gepubliceerde) meta-analyse van de EBCTCG 2010 blijkt dat de combinatie van een taxaan- plus anthracycline-bevattend schema versus een zelfde of een hoger gedoseerd anthracycline-bevattend schema resulteert in een reductie van de mammacarcinoom mortaliteit van ongeveer 12% (RR 0,88; p=0,00001; n=44.000). Uitgesplitst naar anthracyclinesterkte van de studies is de RR 0,87 (p=0,001; n=11.000) indien het taxaan-anthracycline schema is vergeleken met dezelfde dosering anthracycline in de controlearm, maar indien de dosis van de

niet-taxaan bevattende arm werd verdubbeld verviel het voordeel van de behandeling met een taxaan ($RR=0,95\pm0,06$, $p=0,4$; $n=10.000$).

Tweede generatie taxaan studies

De tweede generatie taxaan studies vergelijken direct verschillende taxaan-bevattende regimes teneinde de optimale dosis en het optimale schema en type van de taxanen in de adjuvante setting te bepalen. De CALGB 9741 testte de dose-dense hypothese (zie dosisintensificatie). Er was een duidelijk voordeel voor het experimentele schema in de vierjaars ziektevrije overleving (HR 0,80). Na een follow-up van bijna 6 jaar is het risico op recidief nog steeds significant lager ten gunste van de dose-dense arm, maar het verschil in overleving is niet significant (HR 0,85, $p=0,12$). De nog niet gepubliceerde BCIRG 005 studie vergelijkt bij N+ patiënten het effect van 6 kuren TAC met 4 kuren AC gevolgd door 4 kuren docetaxel. Na een follow-up van 60 maanden is er geen verschil in (ziektevrije-) overleving tussen de twee studiearmen [Eiermann, 2008].

Uit de resultaten van de ECOG 1199 studie blijkt dat het taxaan schema van belang zou kunnen zijn. In deze studie werden bijna 5.000 patiënten met N+ mammacarcinoom gerandomiseerd in 4 verschillende taxaanschema's volgens een 2-bij-2 factorial ontwerp. Na 4 kuren adjuvant AC werd gerandomiseerd voor 4 kuren driewekelijks paclitaxel of 12 kuren wekelijks paclitaxel, 4 kuren driewekelijks docetaxel of 12 kuren wekelijks docetaxel. Winst in ziektevrije overleving werd gevonden in de studiearmen waarin de patiënten behandeld werden met wekelijks paclitaxel of driewekelijks docetaxel, terwijl overlevingswinst alleen werd gevonden in de arm met het wekelijks paclitaxel schema [Sparano, 2008]. Zes kleine (neo-)adjuvante studies onderzochten de optimale sequentie van de anthracyclines en de taxanen [Cardoso, 2001; Miller, 2005; Piedbois, 2007; Puhalla, 2008; Wildiers, 2009; Earl, 2009]. In drie van de vier adjuvante studies bleek dat de relatieve dosisintensiteit hoger was bij de sequentie taxaan gevolgd door anthracycline. In de twee neoadjuvante studies werd met het taxaan gevolgd door anthracycline schema een hoger percentage pCR bereikt. Gegevens over effectiviteit in de adjuvante setting zijn nog niet bekend. Omdat van de meeste studies nog slechts voorlopige resultaten zijn gepubliceerd is, het optimale schema taxaan/anthracycline-bevattende chemotherapie nog niet bekend.

Taxaan-bevattende, niet anthracycline-bevattende chemotherapie versus anthracycline-bevattende chemotherapie

Een grote gerandomiseerde studie vergeleek de effectiviteit van taxaan-bevattende chemotherapie met die van anthracycline-bevattende chemotherapie [Jones, 2006]. In deze studie werden 1.016 patiënten (N+ en N0) gerandomiseerd tussen behandeling met 4 kuren AC of 4 kuren TC (docetaxel/cyclophosphamide). Na een mediane follow-up van 5,5 jaar was er een significant langere ziektevrije overleving voor TC (HR 0,67).

Chemotherapie in combinatie met trastuzumab

Aanbevelingen:

Ga naar de [aanbevelingen](#).

Literatuurbespreking:

Zes gerandomiseerde studies, hebben de waarde van 1 jaar behandeling met trastuzumab als onderdeel van de medicamenteuze adjuvante therapie onderzocht bij patiënten met een tumor met HER2 overexpressie [Piccart, 2005; Romond, 2005; Smith, 2007; Slamon, 2007; Spielman, 2009; Joensuu, 2009]. In de NSABP-B31 werden N+ patiënten behandeld met 4 kuren AC, gevolgd door 4 kuren paclitaxel (175 mg/m²/3 weken) versus dezelfde chemotherapie waaraan 1 jaar behandeling met trastuzumab toegevoegd is, te beginnen tegelijk met paclitaxel. In de driearmige NCCTG N9831 studie werden N+ (na amendering ook N0) patiënten behandeld met 4 kuren AC, gevolgd door 12 wekelijkse kuren paclitaxel (80 mg/m²) als monotherapie of in combinatie met wekelijks trastuzumab gedurende 1 jaar of gevolgd door wekelijks trastuzumab gedurende 1 jaar (sequentieel trastuzumab). In de driearmige [HERA](#) studie werden N0 en N+ patiënten na behandeling met adequate adjuvante chemotherapie gerandomiseerd voor behandeling met 0, 1 of 2 jaar trastuzumab in een driewekelijks schema [Piccart, 2005; Smith, 2007]. In de driearmige BCIRG 006 studie werden N+ en hoogrisico N0 patiënten in arm 1 en 2 behandeld met 4 kuren AC gevolgd door 4 kuren docetaxel (AC-T) als monotherapie of in combinatie met trastuzumab (AC-TH) gedurende 1 jaar (wekelijks tijdens de chemotherapie, daarna driewekelijks). In de derde arm bestond de behandeling uit 6 kuren docetaxel plus carboplatin (TCH) in combinatie met trastuzumab gedurende 1 jaar (wekelijks tijdens de chemotherapie, daarna driewekelijks) [Slamon, 2011]. In de PACS04 studie werden N+ patiënten met een tumor met HER2 overexpressie gerandomiseerd tussen behandeling met 6 kuren

FEC100 of epirubicine/docetaxel gevolgd door een tweede randomisatie tussen observatie of behandeling met trastuzumab gedurende 1 jaar. In de FinHer studie werden patiënten, gerandomiseerd voor 3 kuren docetaxel of vinorelbine gevolgd door 3 kuren FEC, waarbij de patiënten met HER2 overexpressie tevens werden gerandomiseerd voor wel of geen behandeling met trastuzumab gedurende 9 weken tijdens vinorelbine of docetaxel [Joensuu, 2006; 2009].

Omdat de opzet en de therapeutische interventies van de NSABP-B31 en NCCTG N9831 studie bijzonder op elkaar leken is besloten de studies m.b.t. de armen waarin de trastuzumab gelijktijdig met paclitaxel werd gegeven gezamenlijk te evalueren [Romond, 2005]. Na een mediane follow-up van 2,9 jaar is de hazard ratio voor ziektevrije overleving 0,49 voor de patiënten die met trastuzumab zijn behandeld ($p < 0,0001$). De vierjaars ziektevrije overleving voor de trastuzumab groep is 85,9% tegen 73,1% voor de controlegroep. In de trastuzumab arm is 92,6% van de patiënten na 4 jaar nog in leven tegen 89,4% in de controlearm. Na een mediane follow-up van inmiddels 4 jaar is er een significant effect op de overleving (HR 0,63; $p = 0,0004$). De resultaten van de sequentiële trastuzumab behandeling in de NCCTG N9831 studie toonde in een niet geplande interim-analyse met nog relatief weinig events geen significant voordeel voor de sequentie 4 AC – 4 paclitaxel – trastuzumab ten opzichte van 4 AC - 4 paclitaxel met een hazard ratio van 0,87 voor de tweejaars ziektevrije overleving.

De eerste resultaten van de HERA studie betreffen de vergelijking van één vs. 1 jaar behandeling met trastuzumab. Na een mediane follow-up van 2 jaar, was er een significant overlevingsvoordeel voor de trastuzumab arm met een hazard ratio voor ziektevrije overleving van 0,63 ($p < 0,0001$) en 0,63 voor de overleving ($p = 0,0051$). De driejaars ziektevrije overleving in de trastuzumab arm was 80,6% versus 74,3% voor de controlearm en de corresponderende overleving bedroeg 92,4% versus 89,7%. Ook in de FinHer studie was de driejaars ziektevrije overleving significant beter voor de groep patiënten in de trastuzumab arm (89% vs. 78%, $p = 0,01$). Tevens was er een trend voor een betere overleving (96% vs. 90%, $p = 0,07$). In de BCIRG 006 studie toonden beide trastuzumab-bevattende behandelingsarmen (TCH en AC-TH) na een mediane follow-up van 3 jaar een significante verbetering in de ziektevrije overleving in vergelijking met het AC-T schema (HR 0,67 en 0,61; $p = 0,0003$ en $p < 0,0001$). De driejaars ziektevrije overleving was voor AC-TH 87%, voor TCH 86% en voor AC-T 81%. Tevens was er een significante verbetering in overleving door zowel TCH als AC-TH in vergelijking met AC-T (HR 0,66 en 0,59; $p = 0,017$ en $p = 0,004$). Alleen in de PACS 04 studie werd geen verbetering van de (ziektevrije-) overleving gezien door toevoeging van trastuzumab [Spielmann, 2009].

Het is nog niet duidelijk wat de meest effectieve toedieningsvorm van trastuzumab is, na of gelijktijdig met chemotherapie. Er zijn aanwijzingen dat de gelijktijdige toediening van trastuzumab met een taxaan effectiever is dan de sequentiële. Dit blijkt uit het vergelijken van de risicoreducties die beter zijn in de studies waarin trastuzumab in combinatie met een taxaan werd toegediend (NSABP B-31/NCCTG N9831 en BCIRG 006).

Trastuzumab bij kleine (< 1cm) N0 tumoren met HER2 overexpressie

De meeste patiënten met stadium I mammacarcinoom hebben een uitstekende prognose. Uit meerdere retrospectieve studies blijkt dat de aanwezigheid van HER2 overexpressie in deze kleine tumor gepaard gaat met een duidelijke toename in de kans op recidief [Rakhit, 2009; Joensuu, 2003; Gonzalez-Angulo, 2009; Curigliano, 2009; Chia, 2008; Tovey, 2009; Black, 2006; Park, 2010; Oakman, 2010; Amar, 2010; Burstein, 2009; Verma, 2010; Banerjee, 2010; Joerger, 2011]. De interpretatie van deze studies wordt echter bemoeilijkt door het feit dat de studies verschillen ten aanzien van gekozen eindpunt, de duur van follow-up, en wel of geen behandeling met adjuvante systemische therapie. Er is geen prospectief onderzoek uitgevoerd dat heeft aangetoond dat behandeling met trastuzumab de recidiefkans bij deze kleine tumoren doet afnemen. In een kleine retrospectieve Nederlandse studie met kort follow-up toonde het 70 genen profiel bij tumoren met een ER en PR van $\geq 50\%$ een subgroep aan met goede prognose ondanks HER2 overexpressie [Knauer, 2010]. De St. Gallen richtlijn van 2011 stelt dat er ook bij de kleine T1b tumoren plaats kan zijn voor behandeling met trastuzumab. De National Comprehensive Cancer Network (NCCN) richtlijn van 2011 adviseert voor deze categorie behandeling met chemotherapie en trastuzumab te overwegen bij hormoonreceptor negatieve tumoren vanaf T1bN0. Voor de hormoonreceptor positieve tumoren luidt het NCCN advies deze patiënten te behandelen met hormonale therapie en trastuzumab eventueel gecombineerd met chemotherapie. De behandeling van deze kleine tumoren moet echter afgewogen worden tegen de mogelijke cardiotoxiciteit en de onzekere absolute winst door de trastuzumab.

Uit deze retrospectieve onderzoeken met vaak kleine absolute aantallen patiënten blijkt dat deze groep van kleine tumoren met HER2 overexpressie heterogeen is, waarbij als vuistregel het relatief risico op recidief of overlijden na 10 jaar zoals berekend met het adjuvant-on-line programma met een factor 2,5 kan worden

vermenigvuldigd.

Adjuvante behandeling van het triple negative mammacarcinoom

Ongeveer 15-20% van de mammacarcinomen zijn zogeheten triple negative tumoren [Perez, 2010]. Deze subgroep van het mammacarcinoom kenmerkt zich door de afwezigheid van zowel de ER als de PR en de afwezigheid van HER2 overexpressie. De tumor komt vaker voor op jonge leeftijd, is hooggradig en is bij presentatie vaak al aanzienlijk in omvang en al gemetastaseerd naar de oksellymfklieren. De tumoren hebben een slechtere prognose met snel optredende recidieven, frequent hersenmetastasering, en een korte overleving na optreden van een recidief. In verschillende neoadjuvante fase II studies is gebleken dat deze tumoren een betere respons hebben op de standaard neoadjuvante chemotherapie met anthracyclines en taxanen in vergelijking met de andere tumortypes, echter indien geen complete remissie wordt bereikt, verbetert de overleving niet [Parker, 2009; Tan, 2008; Wang, 2009; Hugh, 2009; Sorlie, 2009; Tan, 2009; Liedtke, 2008]. Uit subgroep analyse van de CALGB9741 studie bleek dat doxorubicine 60 mg/m², cyclofosfamide 600 mg/m² en paclitaxel 175 mg/m² iedere 2 weken met G-CSF een risicoreductie gaf van 24% (95%CI 1-42%) op recidief en 28% (95%CI 1-47%) op overlijden ten opzichte van dezelfde middelen éénmaal per drie weken gegeven in de ER negatieve subgroep. Hierbij werd de HER2 status buiten beschouwing gelaten [Berry, 2006]. Onderzoek is gaande naar het effect van behandeling met platina-analogen, geïntensiverde alkyliserende therapie, anti-tubulines, angiogeneseremmers en poly(ADP)ribose polymerase (PARP) remmers bij deze subgroep van mammatumoren. Op dit moment zijn er echter onvoldoende gegevens om deze groep van mammacarcinomen (buiten studieverband) anders te behandelen dan de andere types van het mammacarcinoom.

Toxiciteit

Aanbevelingen:

Ga naar de [aanbevelingen](#).

Literatuurbespreking:

Secundaire hematologische maligniteiten

Patiënten behandeld met radiotherapie, alkyliserende chemotherapeutica en topoïsomerase-remmers hebben een verhoogde kans op het krijgen van een acute myeloïde leukemie of myelodysplasie (AML/MDS). In een retrospectief onderzoek met de data van zes NSABP studies vond Smith (2003) een toename in de incidentie van AML/MDS bij de AC regimes met geïntensifieerde doses cyclophosphamide, waarbij GCS-F support nodig was. Een zelfde observatie is beschreven door Herschman (2007) bij gebruik van GCS-F bij onder andere AC chemotherapie. Praga (2005) concludeerde in een review, met data uit negentien gerandomiseerde studies, dat de kans op het optreden van een secundaire AML/MDS 0,37% betrof bij cumulatieve doses van ≤ 720 mg/m² epirubicine en ≤ 6.300 mg/m² cyclophosphamide. Hogere doses resulteerden na 8 jaar in een toename in de cumulatieve kans op het optreden van AML/MDS van 4,97%.

De kans op het optreden van een therapiegeïnduceerde leukemie is beperkt bij de huidige standaard regimes en de winst in (ziektevrije-) overleving door de adjuvante behandeling met anthracyclines en cyclophosphamide van mammacarcinoom is vele malen groter dan het verlies van levens door AML/MDS.

Cardiotoxiciteit

De vorming van vrije radicalen en oxidatieve stress die optreedt door behandeling met anthracyclines kan resulteren in hartschade. Anthracycline-geïnduceerde cardiotoxiciteit wordt gekarakteriseerd door een langzaam progressieve verslechtering van de pompfunctie zonder spontane verbetering, en correleert sterk met de cumulatieve dosis van het anthracycline de helft van de dosis veroorzaakt de helft van de schade [Jensen, 2006; Johnson, 2006]. De gevoeligheid voor hartschade neemt ook duidelijk toe met het stijgen van de leeftijd. De afname van de pompfunctie treedt met name op in de periode na de behandeling waardoor monitoring van de ejectiefractie tijdens behandeling weinig effectief is. De individuele gevoeligheid voor anthracycline cardiotoxiciteit varieert sterk. Shan (1996) concludeert in een review dat cardiale schade bij sommige patiënten al optreedt bij cumulatieve doses van ≤ 300 mg/m², terwijl andere patiënten doses van ≥ 1.000 mg/m² doxorubicine tolereren. Een geschat cumulatief percentage klinisch hartfalen van 5% bleek in de studie van Swain (2003) op te treden bij patiënten die behandeld waren met 400 mg/m² en bij 26% van de patiënten die behandeld waren met 550 mg/m² doxorubicine. In de Franse adjuvante studie met FE100C werd na ruim 8 jaar follow-up bij 2 van 85 geëvalueerde patiënten klinisch

hartfalen geobserveerd en bij 18 patiënten een asymptomatische linkerventrikel dysfunctie [Bonneterre, 2004]. Meinardi (2002) vond bij geen van 56 patiënten behandeld in de Nederlandse 4+ studie klinisch hartfalen. Wel bestond er bij 11% van de patiënten een abnormale systolische functie en bij 38% een abnormale diastolische functie, twee of meer jaren na de behandeling met epirubicine doses tot 450 mg/m². Vooral nog is de winst in (ziektevrije-) overleving door de adjuvante behandeling met anthracyclines groter dan het verlies van patiënten door cardiotoxiciteit. Echter door het toenemend gebruik van (hoger gedoseerde) anthracycline-bevattende chemotherapieschema's, ook op hogere leeftijd, is het aannemelijk dat de volle omvang van het probleem in de loop van de komende jaren nog duidelijk moet worden en dat voorzichtigheid geboden is.

Ook bij behandeling met trastuzumab kan cardiotoxiciteit optreden. Dit treedt met name op indien trastuzumab in nauwe relatie met anthracyclines wordt gegeven. Goed functionerende HER2 signalering is waarschijnlijk nodig voor het herstel van door anthracyclines geïnduceerde cardiale schade [Hudis, 2007; de Korte, 2007]. Trastuzumab als monotherapie kan ook cardiotoxisch zijn. Binding van trastuzumab aan de HER2 receptoren aanwezig in het hart beperkt immers de respons op stress. Ondanks strenge selectie van patiënten vooraf werd cardiotoxiciteit gezien in de vier grote adjuvante studies waarin de patiënten behandeld werden met zowel anthracyclines als trastuzumab. Symptomatisch hartfalen werd in de HERA trial gezien bij 0,6% van de met trastuzumab behandelde patiënten, en in de BCIRG trial bij 1,6% van de patiënten in de anthracycline-bevattende arm (AC-TH) en bij 0,4% in de therapiearm zonder anthracycline (TCH). In de beide Amerikaanse studies waarin de trastuzumab gelijktijdig met paclitaxel werd gegeven lag dit tussen de 3-4%. De definitie van cardiotoxiciteit, en het daaraan gekoppelde (tijdelijk) staken van de behandeling bij asymptomatische afname van de linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) was in de studies onderling niet identiek, waardoor vergelijk moeilijk is. In de NSABPB-31 trad bij 34% van de patiënten een asymptomatische cardiale dysfunctie op (gedefinieerd als tenminste éénmalig een daling van de LVEF met ≥ 10 EF punten en een LVEF van $< 55\%$) in de trastuzumab behandelde groep, terwijl in de HERA studie een ten minste éénmalige daling van de LVEF van ≥ 10 EF punten tot een LVEF van $< 50\%$ werd waargenomen bij 7% van de patiënten behandeld met trastuzumab [Suter, 2007].

In welke mate de cardiotoxiciteit van trastuzumab passagère zal zijn is onbekend. Telli (2007) beschrijft dat zowel in de NSABP B-31 als in de BCIRG studie bij een aanzienlijk aantal van de patiënten met een cardiac event, na ≥ 6 maanden follow-up nog steeds een significante daling van de LVEF werd gevonden.

Conclusies:

<u>Niveau 1</u>	Behandeling met anthracycline-bevattende chemotherapie reduceert het RR op overlijden aan mammacarcinoom met circa 38% per jaar voor vrouwen jonger dan 50 jaar en met circa 20% per jaar voor vrouwen van 50-69 jaar. Deze anthracycline-bevattende chemotherapieschema's zijn effectiever dan de CMF regimes en resulteren in een significante daling van de kans op een recidief en overlijden in vergelijking met het CMF schema. A1 EBCTCG 2005
<u>Niveau 2</u>	Behandeling met hooggedoseerde epirubicine (100-120 mg/m²) schema's bij patiënten met een N+/hoogrisico mammacarcinoom tonen een betere overleving dan behandeling met 6 kuren klassiek CMF of schema's met epirubicine 50-60 mg/m². B Piccart 2001, French epirubicin study group 2001, Bonneterre 2005
<u>Niveau 2</u>	Toevoeging van een taxaan aan anthracycline-bevattende chemotherapie resulteert in een betere (ziektevrije-) overleving voor patiënten met een vroeg stadium mammacarcinoom. De verbetering van de (ziektevrije-) overleving door toevoeging van een taxaan aan anthracycline-bevattende chemotherapie is aangetoond bij patiënten met een N+ en N0 mammacarcinoom. Er zijn geen subgroepen te onderscheiden (ER-status, HER2-status) waarin deze behandeling een meer of minder uitgesproken effect heeft. B Henderson 2003, Buzdar 2002, Mamounas 2005, Roché 2006, Martin 2005, Gianni 2005, Goldstein 2005, Martin 2010

Niveau 1	De studies (NSABP-B31, NCCTG N9831, HERA, BCIRG 006) die de waarde van 1 jaar behandeling met trastuzumab als onderdeel van systemische adjuvante therapie hebben onderzocht, bij patiënten met een tumor met HER2 overexpressie, tonen allemaal een significante afname van het risico op recidief en overlijden. A2 Romond 2005, Smith 2007, Slamon 2011
Niveau 3	Uit meerdere retrospectieve studies blijkt dat de aanwezigheid van HER2 overexpressie in kleine tumoren (< 1 cm) gepaard gaat met een duidelijke toename in de kans op recidief. C Rakhit 2009, Joensuu 2003, Gonzalez-Angulo 2009, Curigliano 2009, Chia 2008, Tovey 2009, Black 2006, Park 2010, Oakman 2010, Amar 2010, Burstein 2009, Verma 2010, Banerjee 2010, Joerger 2011

Hormonale therapie

Aanbevelingen:

Ga naar de [aanbevelingen](#).

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- Uitschakeling van de ovariële functie
- Tamoxifen
- Aromataseremmers

Uitschakeling van de ovariële functie

Aanbevelingen:

Ga naar de [aanbevelingen](#).

Literatuurbespreking:

In de EBCTCG-meta-analyse van 2005 werd het effect van uitschakeling of onderdrukking van de ovariële functie geanalyseerd bij 8.000 vrouwen jonger dan 50 jaar met een hormoonpositief mammacarcinoom. Uitschakeling van de ovariële functie bleek een gunstig effect te hebben op zowel de locoregionale controle als de totale overleving, alhoewel de auteurs aangeven dat het resultaat minder groot is dan in eerdere analyses is aangetoond. Het recidiefpercentage na 15 jaar was 47,5% voor vrouwen met ovariëctomie in vergelijking met 51,6% voor de controlegroep ($p=0,00001$), de mortaliteit 40,3% in vergelijking met 43,5% voor de controlegroep ($p=0,004$).

Retrospectieve analyses van verschillende studies suggereren echter dat patiënten, bij wie na behandeling met chemotherapie amenorrhoe optreedt, een betere (ziektevrije-) overleving hebben dan patiënten die na de chemotherapie blijven menstrueren [Davidson, 2001; Pagani, 1998; del Mastro, 1997]. Deze gegevens hebben de belangstelling voor ovariëctomie doen toenemen. In enkele grote gerandomiseerde studies is de effectiviteit van chemotherapie plus het uitschakelen van de ovariële functie (al dan niet gecombineerd met tamoxifen) vergeleken met het effect van chemotherapie alleen [Davidson, 1999; Baum, 2001; IBCSG, 2003; Baum, 2003].

Een recente meta-analyse onderzocht, bij premenopauzale patiënten met een hormoonpositief mammacarcinoom, het effect van behandeling met LHRH-agonisten gegeven als monotherapie of in combinatiebehandelingen [LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview Group, 2007], waarbij de LHRH-agonist gegeven werd na de chemotherapie, gedurende 2-5 jaar.

De combinatie van een LHRH-agonist plus tamoxifen als enige systemische therapie ten opzichte van geen behandeling resulteerde in een afname van de kans op een recidief van 58,4% ($p < 0,0001$) en van 46,6% ($p = 0,04$) voor de kans op overlijden na een recidief. Wanneer behandeling met een LHRH-agonist met of zonder tamoxifen werd vergeleken met behandeling met chemotherapie (voornamelijk CMF regimes) bleek er geen significant verschil in effectiviteit.

Toevoegen van een LHRH-agonist aan tamoxifen ($n = 1.013$), aan chemotherapie ($n = 2.376$) of aan chemotherapie plus tamoxifen ($n = 365$) toonde wel een trend tot afname van de kans op recidief en overlijden, doch de verschillen waren niet significant. Gecombineerde analyse van de laatste twee groepen ($n = 2.741$) liet wel een significante afname zien van 12,2% ($p = 0,04$) voor recidief en een afname van 15,0% ($p = 0,04$) voor mortaliteit na recidief.

Toevoeging van de combinatie van een LHRH-agonist plus tamoxifen aan behandeling met chemotherapie toonde vergeleken met behandeling met chemotherapie alleen, een reductie van de recidiefkans van 26,7% ($p = 0,001$) en een afname van de mortaliteit na een recidief van 24,4% ($p = 0,01$). Gecombineerde analyse van het effect van het toevoegen van een LHRH-agonist aan tamoxifen, chemotherapie of de combinatie van beide modaliteiten resulteerde in een reductie van de kans op een recidief van 12,7% ($p = 0,02$) en van 15,1% ($p = 0,03$) voor de kans op overlijden na een eerder recidief. Bovenstaande analyses werden ook separaat uitgevoerd voor verschillende leeftijdsgroepen. De grootste afname van het risico op een recidief door behandeling met een LHRH-agonist na chemotherapie (met of zonder tamoxifen) werd gevonden bij vrouwen van 35 jaar en jonger (HR 0,66), het effect was ook nog significant bij de groep tot 40 jaar (HR 0,77), maar was niet meer significant bij vrouwen ouder dan 40 jaar. Hoewel de winst door toevoeging van een LHRH-agonist aan chemotherapie gelijk was in aan- of afwezigheid van tamoxifen, zijn er zo weinig patiënten behandeld in studies waarin tamoxifen werd gegeven in beide armen dat nog geen uitspraak gedaan kan worden over de mate van voordeel door toevoegen van een LHRH-agonist in deze context. Tevens moet in ogenschouw genomen worden dat in de meeste studies CMF chemotherapie werd gegeven, een regime waarbij bij een hoog percentage van de vrouwen (toenemend met de leeftijd) een amenorroe optrad, waardoor het effect van de toegevoegde LHRH-agonist kan zijn beïnvloed.

Tamoxifen

Aanbevelingen:

Ga naar de [aanbevelingen](#).

Literatuurbespreking:

In de meta-analyse van de EBCTCG gepubliceerd in 2005 bleek dat 1-2 jaar behandeling met tamoxifen in vergelijking met geen behandeling een voordeel opleverde met een hazard ratio van 0,79 (SE=0,02) wat betreft locoregionale controle (5,8% recidieven per jaar vs. 7,1%). Na 5 jaar behandeling met tamoxifen waren deze resultaten nog meer uitgesproken: HR 0,69 (SE=0,03) dat wil zeggen recidieven in de tamoxifengroepen 3,2% vs. 4,5% in de controles.

Voor de totale overleving zijn deze cijfers vergelijkbaar. Na 1-2 jaar behandeling is de sterfte in de tamoxifengroep lager dan in de controlegroepen (33,6% vs. 37,7%; HR 0,85 (SE=0,02)). Bij behandeling met 5 jaar tamoxifen zijn de resultaten gunstiger. De hazard ratio ten faveure van tamoxifen is hierbij 0,76 (SE=0,03). Ook zijn er nu vijftienjaarsresultaten beschikbaar gekomen. In de tamoxifengroepen was het recidiefpercentage na 15 jaar 33,2%, terwijl dit in de controlegroepen 45,0% was voor vrouwen met oestrogeenreceptor positieve tumoren ($p < 0,00001$). Ook voor sterfte werden deze verschillen gevonden: na 15 jaar is de sterfte in alle tamoxifengroepen samen 25,6% versus 34,8% in de controlegroepen ($p < 0,00001$). In alle subgroepen (met verschillende doseringen tamoxifen, leeftijd, menopauzale status, klierstatus, aan- of afwezigheid van toxiciteit en verschillende chemotherapie combinaties) werd voordeel aangetoond van de behandeling met tamoxifen.

De absolute winst is uiteraard afhankelijk van het absolute recidief risico. Bij de kliernegatieve (N0) laagrisico patiënten is er een vijfjaars overlevingswinst van 3,7%, bij N0 met intermediair risico 7%, bij hoogrisico en bij klierpositieve (N+) 12%. Het effect van tamoxifen bij een ER negatief maar PgR positief mammacarcinoom is slechts bij een kleine groep patiënten onderzocht. De winst is in deze categorie beperkt doch wel aanwezig. Bij een ER-, PgR- mammacarcinoom is de winst van adjuvant tamoxifen beperkt tot een halvering van de kans op een contralateraal mammacarcinoom.

Aromataseremmers

Aanbevelingen:

Ga naar de [aanbevelingen](#).

Literatuurbespreking:

Het effect van behandeling met aromataseremmers is nog niet in de in 2005 gepubliceerde meta-analyse van de EBCTCG opgenomen, bij de meta-analyse uitgevoerd in 2006 is dit wel gedaan. In 2004 en 2007 verscheen een systematische review over de rol van aromataseremmers in de behandeling van het mammacarcinoom bij postmenopauzale vrouwen [Choueiri, 2004; Eisen, 2007]. In dit review werd gekeken naar de eigenschappen van anastrozol, letrozol en exemestaan in de verschillende fasen van het mammacarcinoom. Er zijn drie soorten adjuvante studies met aromataseremmers verricht:

- vergelijkende studies waarin na locoregionale behandeling en adjuvante chemotherapie tamoxifen wordt vergeleken met een aromataseremmer, beide gegeven gedurende 5 jaar, ook wel upfront studies genoemd;
- sequentiestudies waarin behandeling met 2-3 jaar tamoxifen, gevolgd door 3-2 jaar een aromataseremmer, dan wel een aromataseremmer gedurende 2 jaar gevolgd door 3 jaar tamoxifen wordt vergeleken met vijf jaar tamoxifen of vijf jaar een aromataseremmer;
- extensiestudies waarin wordt onderzocht of voortzetting van de behandeling met een aromataseremmer, na 5 jaar tamoxifen gebruik, een positieve bijdrage levert aan de recidievrije periode en de overleving.

Studies met verlengde hormonale therapie na 5 jaar aromataseremmer of na een sequentie tamoxifen gevolgd door een aromataseremmer zijn gaande en hebben nog onvoldoende gegevens opgeleverd voor toepassing buiten studieverband.

Upfront studies

Er zijn wereldwijd drie upfront studies: de Anastrozol, Tamoxifen, Alleen of in Combinatie (ATAC)-studie begon met drie behandelingsarmen. Echter, na de eerste interim-analyse werd inclusie in de combinatiearm gestaakt omdat geen winst werd gezien ten opzichte van tamoxifen monotherapie, terwijl wel winst werd waargenomen voor anastrozol.

De tweede dubbelblinde studie was georganiseerd door de Breast International Group, de BIG 1-98 studie, en had vier behandelingsarmen: 5 jaar tamoxifen, 5 jaar letrozol, sequentieel tamoxifen 2 jaar à letrozol 3 jaar of letrozol 2 jaar à tamoxifen 3 jaar. Beide studies tonen een voordeel voor aromataseremmers wat betreft ziektevrije overleving (ATAC HR 0,86; 95%CI 0,78-0,95, $p=0,003$; BIG 1-98 HR 0,88; CI:0,78-0,99, $p=0,03$) maar (nog) geen overlevingswinst na een mediane follow-up van respectievelijk 120 en 76 maanden [Howell, 2005; ATAC, 2008; Cuzick, 2010; Thurliman, 2005; BIG 1-98, 2009].

In de BIG 1-98 studie toonden de beide sequentie-armen geen significant verschil met 5 jaar letrozol (HR respectievelijk 1,05 (95%CI 0,84-1,32) voor tamoxifen/letrozol versus letrozol en 0,96 (95%CI 0,76-1,21) voor letrozol/tamoxifen versus letrozol). In de ATAC studie werd met name een voordeel gezien bij patiënten die geen chemotherapie hadden gekregen en bij patiënten met negatieve okselklieren. Bij de BIG 1-98 vond men juist het tegenovergestelde. In een niet geplande, retrospectieve analyse van PA preparaten van 1.792 patiënten uit de ATAC studie (30% van het totale aantal) kon geen preferentieel voordeel van anastrozol worden vastgesteld van de patiënten met een ER+PgR- mammacarcinoom of met een mammacarcinoom met HER2 overexpressie [Dowsett, 2006]. In de BIG 1-98 studie voorkwam letrozol een vroeg recidief bij patiënten met prognostisch ongunstige kenmerken, waarbij geen enkele ongunstige prognostische factor voorspellend was voor het effect van letrozol [Mauriac, 2007].

De derde upfront studie werd uitgevoerd in Oostenrijk bij premenopauzale vrouwen die allen gedurende drie jaar werden behandeld met een LHRH-agonist waarbij gerandomiseerd werd tussen 3 jaar tamoxifen ($n=900$) of 3 jaar anastrozol ($n=903$). Daarnaast werd een tweede randomisatie uitgevoerd wel of geen zoledronaat intraveneus elke 6 maanden [ABCSG-12, 2009]. Na een mediane follow-up van 47,8 maanden was er geen verschil in ziektevrije overleving tussen de patiënten die met tamoxifen werden behandeld of anastrozol (HR 1,10; 95%CI 0,70-1,53). Er was wel een significant verschil tussen de patiënten die met zoledronaat werden behandeld of niet [Gnant, 2009].

Sequentiestudies

Er zijn twee typen sequentiestudies. Ten eerste studies waarin patiënten na 2-3 jaar tamoxifengebruik werden gerandomiseerd tussen het voortzetten van tamoxifen of behandeling met een aromataseremmer gedurende in totaal 5 jaar. Hierbij is er een selectie, omdat alleen die patiënten geïnccludeerd zijn, die na 2-3 jaar tamoxifengebruik nog ziektevrij zijn. Tot dit type sequentiestudies behoren de Intergroup Exemestane Study (IES), de Italian Tamoxifen Anastrozole (ITA) studie, en de Arimidex Nolvadex 95 (ARNO95) studie.

Alle studies toonden een verbetering van de ziektevrije overleving voor de sequentiële therapie: HR 0,75 (95%CI 0,65-0,87) na mediane follow-up van 58 maanden in de IES [Coombes, 2006; Coombes, 2007], HR 0,35 (95%CI 0,18-0,68) na een mediane follow-up van 36 maanden in de ITA studie [Boccardo, 2005] en HR 0,53 (95%CI 0,28-0,99) in de ARNO-95 [Kaufmann, 2007].

In de IES werd een overlevingsvoordeel gerapporteerd bij 4.724 patiënten na weglaten van 122 patiënten met negatieve hormoonreceptoren: HR 0,83 (95%CI 0,69-1,00, $p=0,05$). Ook in de ARNO95 studie is een overlevingsvoordeel gevonden [Kaufmann, 2007].

In het tweede type sequentiestudies worden patiënten aan het begin van de adjuvante hormonale therapie gerandomiseerd tussen monotherapie (met tamoxifen of een aromataseremmer) of sequentiële therapie (met tamoxifen en vervolgens een aromataseremmer of andersom). Hiertoe behoren de sequentie-armen van de BIG 1-98 studie, de ABCSG-8 studie en de Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter ([TEAM](#)) studie.

In de ABCSG-8 studie was er een bijna significant voordeel in ziektevrije overleving tussen de patiënten die met 2 jaar tamoxifen werden behandeld gevolgd door 3 jaar anastrozol ($n=1.865$) versus 5 jaar tamoxifen ($n=1.849$); (HR 0,85; 95%CI 0,71-1,01; $p=0,067$) terwijl er wel een significant overlevingsvoordeel werd gevonden; (HR 0,78; 95%CI 0,62-0,98, $p=0,032$) [Jakesz, 2008]. Een meta-analyse van sequentie trials waarin 5 jaar tamoxifen werd vergeleken met de sequentie tamoxifen-aromataseremmer toonde een overlevingsvoordeel voor de sequentiële behandeling [Dowsett, 2010].

In de TEAM studie werd geen verschil in ziektevrije overleving en totale overleving gevonden na een mediane follow-up van 61 maanden tussen patiënten die gedurende 5 jaar werden behandeld met exemestaan ($n=4.868$) of met een sequentiële behandeling van 2,5-3 jaar tamoxifen gevolgd door 2,5-2 jaar exemestaan ($n=4.898$); (HR 0,97, 95%CI 0,88-1,08) [vd Velde, 2011]. In deze studie werd na 2,75 jaar ook geen verschil gezien in ziektevrije overleving tussen exemestaan en tamoxifen, wel was er een significant voordeel in tijd tot afstandsmetastasen ten voordele van exemestaan. Dit verschil werd niet meer gevonden na 5 jaar. Het is tot nu toe niet gelukt een subgroep te identificeren die voordeel heeft van het van meet af aan gebruik van een aromataseremmer.

Extensiestudies

De extensiestudies zijn de Mammary-17 (MA-17), de ABCSG-6A studie en de NSABP B-33 studie. De MA-17 randomiseerde tussen letrozol of placebo na vijf jaar tamoxifen en werd vroegtijdig gestopt omdat het absolute verschil in ziektevrije overleving tussen beide armen significant (4,7%) was in het voordeel van letrozol behandeling [Goss, 2003]. Patiënten uit de placebogroep konden hierna kiezen voor letrozol behandeling; daarvan maakten 1.579 (73%) van de 2.268 patiënten die ziektevrij waren gebruik [Goss, 2008]. Patiënten die alsnog voor letrozol kozen waren in het algemeen wat jonger, hadden vaker okselkliermetastasen bij de primaire behandeling en hadden vaker adjuvante chemotherapie gekregen in vergelijking met de 804 patiënten die niet voor alsnog behandeling met letrozol kozen. Met een mediane follow-up van 5,3 jaar was er een voordeel voor de groep die alsnog met letrozol werden behandeld (mediane tijd na tamoxifen 2,8 jaar) ten opzichte van de groep die hier niet voor koos zowel in ziektevrije overleving (HR 0,37; 95%CI 0,23-0,61; $p<0,0001$) als distant ziektevrije overleving (HR 0,39; 95%CI 0,20-0,74; $p=0,004$). Ook de ABCSG-6A studie en de NSABP B-33 studie toonden voordeel van respectievelijk 3 jaar anastrozol na 5 jaar tamoxifen [Jakesz, 2007] (HR voor ziektevrije overleving 0,62; 95%CI 0,40-0,96; $p=0,031$) en 2 jaar exemestaan na 5 jaar tamoxifen [Mamounas, 2006].

Bijwerkingen hormonale therapie

Terwijl bij tamoxifen de belangrijkste bijwerkingen worden gevormd door trombo-embolische complicaties en een licht verhoogd risico op het ontstaan van endometriumcarcinoom, bestaan de bijwerkingen van aromataseremmers vooral uit klachten van het houdings- en bewegingsapparaat. Aromataseremmers kunnen hinderlijke artralgieën veroorzaken, waarschijnlijk door geringe vochtophopingen in gewrichten en peesscheden. Daarnaast kan door de extreem lage oestrogenspiegel botontkalking ontstaan, zich uitend in osteopenie of osteoporose. Hierdoor neemt de incidentie aan osteoporotische fracturen toe tijdens het gebruik van aromataseremmers. Derhalve is bewaking van de botdichtheid en eventueel behandeling van osteopenie en osteoporose bestaande uit gezonde leefstijl, voldoende calcium en vitamine D inname en zo nodig een bisfosfonaat geïndiceerd (zie [Nazorg en nacontrole](#)). In sommige studies met

aromataseremmers is ook een verhoogde incidentie van cardiovasculaire complicaties gerapporteerd. Echter de absolute percentages zijn laag en vaak toch niet significant verschillend met bijvoorbeeld behandeling met tamoxifen.

Conclusies:

<u>Niveau 1</u>	Adjuvante behandeling met vijf jaar tamoxifen heeft een gunstige invloed op de vijf-, tien- en vijftienjaarsoverleving voor vrouwen met een hormoonpositief, stadium I of II mammacarcinoom. Ook de locoregionale controle verbetert als gevolg van de behandeling. A1 EBCTCG 2005
<u>Niveau 1</u>	Adjuvante behandeling met 2-3 jaar tamoxifen gevolgd door 3-2 jaar een aromataseremmer, of de omgekeerde volgorde (totale behandelduur vijf jaar) geeft een betere ziektevrije overleving en totale overleving dan behandeling met vijf jaar tamoxifen alleen, bij postmenopauzale vrouwen met een hormoonpositief, stadium I of II mammacarcinoom. A1 Coombes 2006, Coombes 2007, Boccardo 2005, Jackesz 2005, Jackesz 2008, Choueri 2004, Kaufmann 2007, Dowsett 2010
<u>Niveau 1</u>	Adjuvante behandeling met een aromataseremmer gedurende 5 jaar geeft een betere ziektevrije overleving dan 5 jaar behandeling met tamoxifen, bij postmenopauzale vrouwen met een HR+ stadium I of II mammacarcinoom. A1 Howell 2005, BIG 1-98 2005, Mouridsen 2009, ATAC 2008, Cuzick 2010
<u>Niveau 3</u>	Adjuvante behandeling gedurende 3 jaar met een LHRH-agonist in combinatie met een aromataseremmer geeft geen verschil in ziektevrije overleving in vergelijking met behandeling met een LHRH-agonist in combinatie met tamoxifen bij premenopauzale vrouwen. A2 Gnani 2009
<u>Niveau 1</u>	Adjuvante uitschakeling of onderdrukking van de ovariële functie (door middel van chirurgie, radiotherapie of LHRH-agonisten) verbetert de locoregionale controle en de totale overleving bij premenopauzale vrouwen met een hormoonpositief stadium I of II mammacarcinoom. A1 EBCTCG 2005
<u>Niveau 1</u>	Toevoeging van een LHRH-agonist aan tamoxifen, chemotherapie of de combinatie van beide modaliteiten resulteert in een betere ziektevrije overleving bij premenopauzale vrouwen met hormoonpositief stadium I of II mammacarcinoom. De grootste afname van het risico op een recidief door behandeling met een LHRH-agonist na chemotherapie (met of zonder toevoeging van tamoxifen) werd gevonden bij vrouwen onder de 40 jaar. A1 LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview Group 2007
<u>Niveau 1</u>	Verlengde adjuvante hormonale therapie met een aromataseremmer na vijf jaar tamoxifen bij postmenopauzale vrouwen met een hormoonpositief stadium I of II mammacarcinoom, heeft alleen bij patiënten met okselkliermetastasen een gunstige invloed op de ziektevrije overleving, en op de totale overleving. A1 Goss 2003, Mamounas 2006, Jakesz 2007

Overwegingen:

Uit de genoemde studies over de effecten van adjuvante hormonale therapie (inclusief chemotherapie geïnduceerde uitval van de ovariële functie) blijkt dat een dergelijke behandeling leidt tot een significante afname van de kans op contralateraal hormoonpositief mammacarcinoom. (relatieve reductie in kans 30 tot 70 %) [EBCTCG, 2005; Bertelsen, 2008].

Uitschakeling van de ovariële functie in combinatie met tamoxifen is voor premenopauzale patiënten met een hormonaal gevoelig mammacarcinoom een acceptabel alternatief indien behandeling met chemotherapie op medische gronden niet gewenst is of wanneer de patiënt chemotherapie afwijst. Er zijn onvoldoende gegevens die er op wijzen dat varianten in het CYP2D6 genotype de werking van tamoxifen beïnvloeden. Het wordt derhalve niet geadviseerd het CYP2D6 genotype buiten studieverband te laten bepalen.

Sterke CYP2D6 inhibitors dienen bij het gebruik van tamoxifen te worden vermeden. Wanneer een antidepressivum toch gewenst is, moet een middel worden gekozen dat zo weinig mogelijk CYP2D6 inhibitie geeft. Voor selectieve serotonine heropnameremmers betreffen dit venlafaxine, escitalopran en mirtazipine [Sideras, 2010].

Over de keuze voor de hormonale adjuvante behandeling informeert de arts de patiënt over de mogelijkheden, rekening houdend met het risicoprofiel, de soorten hormonale behandelingen (upfront aromataseremmer versus sequentieel), de bijwerkingen en de mogelijkheid tot osteoporosepreventie. De arts en de patiënt maken in samenspraak een keuze.

Voor bij oudere patiënten met een (kleine) N₀ tumor is de winst van chemotherapie beperkt. Indien een tweede generatie schema wegens comorbiditeit niet mogelijk is, kan *Adjuvant!* ([AOL](#)) helpen bij de beslissing deze categorie patiënten alleen hormonale therapie te adviseren.

Volgorde therapie

Aanbevelingen:

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

Het gelijktijdig toedienen van radiotherapie en chemotherapie wordt ontraden. Dit geldt met name voor anthracycline-bevattende schema's.

Literatuurbespreking:

Locoregionale controle en verbetering van de overleving zijn de belangrijkste doelstellingen bij het behandelen van het primaire mammacarcinoom. Zowel behandeling met radiotherapie als met de systemische therapieën resulteert in overlevingswinst [Huang, 2003].

Er zijn geen gerandomiseerde studies die de optimale volgorde van adjuvante hormonale therapie en radiotherapie hebben onderzocht. Retrospectief onderzoek toont dat het gelijktijdig geven van tamoxifen en radiotherapie geen effect heeft op de behandelingsresultaten [Pierce, 2005; Ahn, 2005; Harris, 2005]. Zowel voor de chemotherapie als voor de radiotherapie geldt dat uitstel tot na het beëindigen van de eerst toegepaste therapie niet gewenst is [Bellon, 2005; Iorisch, 2006]. Adjuvante chemotherapie en radiotherapie kunnen in principe gelijktijdig worden gegeven. 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 en radiotherapie kan wel simultaan worden toegediend [Dubey, 1999; Markiewicz, 1998; Fiets, 2003]. Gerandomiseerd onderzoek naar de optimale volgorde van beide modaliteiten is beperkt. Huang (2003) toonde in een systematische review aan dat uitstel van radiotherapie langer dan 8 weken leidt tot een vermindering van locoregionale controle. Hickey (2006) baseerde de conclusies in een Cochrane review op de resultaten van drie gerandomiseerde studies. In twee studies werd chemotherapie gevolgd door radiotherapie vergeleken met het gelijktijdig toedienen van beide behandelingen. De derde studie vergeleek radiotherapie gevolgd door chemotherapie met de omgekeerde volgorde [Bellon, 2005]. De conclusie van deze review is dat de verschillende volgorden van behandelen geen effect hebben op de (ziektevrije-) overleving indien de radiotherapie wordt gestart binnen 7 maanden na de chirurgische behandeling. Balduzzi (2010) concludeert dat, hoewel de verschillende studies tegenstrijdige resultaten lijken op te leveren, het

verdedigbaar is om in bepaalde subgroepen patiënten met een hoge kans op occulte metastasen op afstand (N+ of HR- patiënten) de behandeling met chemotherapie voor de radiotherapie toe te dienen, mits bij deze patiënten sprake is van adequate vrije snijranden.

Er zijn onvoldoende gegevens over de cardiale toxiciteit van sequentiële toediening van trastuzumab en radiotherapie in vergelijking met gelijktijdige toediening. Gezien de potentiële cardiotoxiciteit is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening.

Conclusies:

Niveau 2	Het is niet bekend wat de optimale volgorde is van adjuvante chemotherapie en radiotherapie. B Hickey 2006, Huang 2003, Bellon 2005, Balduzzi 2010
Niveau 3	Uitstel (zowel na sparende als na mastectomie) van radiotherapie langer dan 8 weken na chirurgie leidt tot een vergrote kans op een locoregionaal recidief. Dit geldt ook indien dit uitstel het gevolg is van voorafgaand gegeven adjuvante chemotherapie. B Huang 2003
Niveau 3	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 extra toxiciteit. C Dubey 1999, Markiewicz 1998, Fiets 2003

Adjuvante therapie met bisfosfonaten

Aanbevelingen:

Op basis van de huidige inzichten is er nog geen plaats voor adjuvant bisfosfonaten naast standaard adjuvante systemische therapie. Indien bisfosfonaten geïndiceerd zijn bij progressief toenemende osteopenie resulterend in osteoporose, dan kunnen deze middelen een additioneel gunstig effect hebben op het risico op recidief.

Literatuurbespreking:

Twee van de drie gepubliceerde studies betreffende adjuvant clodronaat bij mammacarcinoom lieten een overlevingsvoordeel zien [Diel, 2008; Powles, 2006]. Een studie toonde geen verschil [Saarto, 2004]. Twee studies [Gnant, 2009; Eidtmann, 2010], beschreven een ziektevrij overlevingsvoordeel voor de toevoeging van zoledronaat aan standaard adjuvant hormonale therapie. De Oostenrijkse borstkanker studie groep randomiseerde 1.800 premenopauzale vrouwen met hormoonreceptor positief stadium I-II mammacarcinoom tussen 3 jaar tamoxifen of 3 jaar anastrozol, icm gosereline in beide groepen, en tussen wel of niet zoledroninezuur 4 mg iv 1x6 maanden voor 3 jaar (2x2 factorial ontwerp). Slechts 5,4% van de patiënten had (neo-)adjuvante chemotherapie gekregen. 85% van de patiënten had een sterk hormonale therapiegevoelige tumor. Er was geen verschil in recidiefvrije overleving tussen tamoxifen of anastrozol, maar er was een 35% vermindering in recidiefkans voor de groep die zoledroninezuur had gekregen (HR 0,65; 95%CI 0,46-0,92). Daarnaast viel op dat in de groep die zoledroninezuur had ontvangen er, naast botmetastasen, ook significant minder viscerale metastasen waren opgetreden [Gnant, 2009]. Vergelijkbare resultaten werden gerapporteerd voor stadium I-IIIa postmenopauzale, ER+ en/of PgR+ mammacarcinoom patiënten, die 5 jaar adjuvant letrozol kregen en daarnaast gerandomiseerd werden tussen direct starten met zoledroninezuur 4 mg iv 1x6 maanden of pas wanneer een fractuur opgetreden was of patiënten een verhoogd risico hadden daarop [Eidtmann, 2010]. Na een mediane follow-up van 36 maanden bleek direct starten met zoledroninezuur een 41% risico reductie op een recidief te geven (HR 0,59; 95%CI 0,36-0,96; log-rank p=0,031) [Eidtmann, 2010]. In een nog niet gepubliceerde presentatie op

het San Antonio borstkanker symposium werden de data van de AZURE studie gepresenteerd [Coleman, 2010]. In deze studie werden 3.360 patiënten met stadium II-III mammacarcinoom gerandomiseerd tussen wel of geen zoledronaat (6x4mg iv q 3 a 4 weken, 8x4mg iv q 3 maanden, en 5x4 mg iv q 6 maanden) toegevoegd aan standaard adjuvant systemische therapie gedurende 5 jaar. Hiervan was slechts 31% meer dan 5 jaar postmenopauzaal, 78% was ER+, 32% had een T1 tumor, en 95% had adjuvant chemotherapie ontvangen. Met een mediane follow-up van bijna 5 jaar was er geen verschil in ziektevrije overleving (multivariate HR 0,98; 95%CI 0,85-1,13; p=0,79). In vooraf gedefinieerde subgroepanalyses bleek ER status geen rol te spelen, maar wel de menopauzale status. Bij de vrouwen die meer dan 5 jaar postmenopauzaal waren, gaf toevoeging van zoledronaat een verbetering van de overleving (multivariate HR 0,71; 95%CI 0,54-0,94; p=0,017). In deze groep was er zowel een vermindering in locoregionale recidieven, als in botmetastasen en viscerale metastasen. In de andere groep was er geen toegevoegde waarde van zoledronaat. Coleman (2010) concludeerde dat adjuvant bisfosfonaten alleen werken in een oestrogeenarm milieu.

Toxiciteit

Bij eenderde van de patiënten behandeld met een bisfosfonaat treedt bij de eerste toediening van iv of maandelijks orale dosis bisfosfonaat een acute fase reactie op met oa koorts, spierpijn, en lymfopenie [Watts, 2010]. Osteonecrose van de kaak is een relatief zeldzame, maar ernstige complicatie waarbij kaakbot bloot komt te liggen en niet binnen 8 weken heelt [Khosla, 2007]. Bisfosfonaat therapie voor osteoporose leidt zelden tot deze aandoening (1 op 10.000 tot <1 op 100.000 patiëntjaren), maar bij patiënten met kanker is er een veel hoger risico (1-10 per 100 patiënten) [Khosla, 2007]. Vooral behandeling met zoledronaat, pamidronaat gevolgd door zoledronaat, hogere cumulatieve doses van bisfosfonaten, slechte mondhygiëne en ingrepen in het kaakbot zijn risicofactoren [Hoff, 2008]. Het is van belang patiënten voor aanvang van de behandeling op deze mogelijke bijwerking te wijzen en eventuele ingrepen aan de kaak eerst te laten plaatsvinden. Bij onvermijdelijke ingrepen tijdens bisfosfonaat therapie wordt geadviseerd profylactisch antibiotica te geven voor de ingreep [Woo, 2006]. Bij orale bisfosfonaten lijkt osteonecrose van de kaak zelden voor te komen [Woo, 2006]. Bisfosfonaten kunnen bij een klaring van minstens 30 ml/min gegeven worden.

Nierfunctiestoornissen zijn gerelateerd aan de piekdosis en bij correcte iv toediening treden deze nauwelijks op [Watts, 2010].

Conclusies:

Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat zoledroninezuur toegevoegd aan standaard adjuvant systemische therapie de kans op recidief verder kan verlagen A2 Gnant 2009 B Eidtmann 2010, Coleman 2010
-----------------	--

Overwegingen:

Preklinisch en deels ook klinisch onderzoek suggereert dat bisfosfonaten tumorcelproliferatie inhiberen, angiogenese remmen en de $\gamma\delta$ T-cel antitumor activiteit stimuleren. Daarnaast remmen ze tumorcel adhesie aan bot en extracellulaire matrix [Clezardin, 2005]. Klinische trials laten echter geen eenduidige resultaten zien en waarschijnlijk is het gunstige effect van deze middelen beperkt tot een bepaalde subgroep van patiënten die nog niet duidelijk gedefinieerd kan worden. Het inzetten van deze middelen als adjuvante therapie is daarom nog geen standaard.

Neoadjuvante systemische therapie

Literatuurbespreking:

In de tweede helft van de 20e eeuw was het lokaal uitgebreid mammacarcinoom synoniem met irresectabel mammacarcinoom. Het bestaan van huidooedeem (peau d'orange), ulceratie, huidsatellieten, inflammatoir carcinoom (T4), aan elkaar of aan de thoraxwand gefixeerde okselkliermetastasen, klinisch detecteerbare parasternale kliermetastasen (N2), een combinatie daarvan of infra- of supraclaviculaire kliermetastasen (N3) of (door de tumorgroei veroorzaakt) lymfoedeem van de arm waren tekenen van irresectabiliteit. Patiënten met deze stadia van de ziekte hadden na radicale mastectomie of zelfs supradicale procedures een zeer slechte prognose en een hoge kans op een locoregionaal recidief [Haagensen, 1986; Haagensen, 1963; Dahl-Iversen, 1963]. Patiënten werden behandeld met (alleen) radiotherapie, met een complete responskans van 70-90%, maar een matige lokale controle (50-80%) en een slechte overleving (30-40%) [van Limbergen, 1990; Borger, 1992; van Tienhoven, 1995]. In de jaren 70 en 80 werd neoadjuvante chemotherapie en chirurgie aan het behandelingsarsenaal toegevoegd ter verbetering van de locoregionale controle en in de hoop op een betere overleving [Hortobagyi, 2000]. Met de neoadjuvante chemotherapie werden sommige, aanvankelijk irresectabele tumoren kleiner en toegankelijk voor chirurgie, en de lokale controle werd beter.

Hoewel grote lokale tumoren (T3;> 5 cm) volgens de laatste TNM classificatie tot stadium II behoren en qua prognose dicht bij T2N0 tumoren staan dan bij locoregionaal uitgebreide tumoren [Floyd 2006, Taghian 2006, Mignano 2007] werden ook T3 tumoren toenemend behandeld met neoadjuvante chemotherapie, chirurgie, radiotherapie en hormonale behandeling (indien hormoonreceptor positief) [Hortobagyi, 2000; Valero, 1996; Eltahir, 1998]. Bij deze tumoren kon door de neoadjuvante behandeling de uitgebreidheid van de chirurgie soms beperkt worden. De laatste jaren wordt in toenemende mate neoadjuvante chemotherapie toegepast bij vroegere stadia mammacarcinoom, bijvoorbeeld bij patiënten met klinisch positieve lymfklieren en/of grotere T2 tumoren. Sommigen beginnen met neoadjuvante chemotherapie voor alle patiënten waarvan aan de hand van leeftijd en/of tumorkenmerken op voorhand kan worden vastgesteld dat adjuvante chemotherapie geïndiceerd is. Voordelen zijn het vaker mammasparend kunnen behandelen, het in vivo kunnen beoordelen van de gevoeligheid van de tumor voor de chemotherapie met zonodig het vroegtijdig stoppen of aanpassen daarvan.

Deze nieuwe behandelvolgorde bij het vroege stadium mammacarcinoom heeft ons in de praktijk echter ook voor een aantal nieuwe dilemma's geplaatst. Deze dilemma's betreffen de vraag welke patiënten ervoor in aanmerking komen, de keuze van de systemische therapie, het beleid indien er sprake is van afwezigheid van respons of progressie van ziekte, de veiligheid met betrekking tot locoregionale recidiefkans, de selectie voor en timing van de SWK-procedure, en de uitgebreidheid van lokale behandelingen chirurgie en radiotherapie.

Er zijn verschillen tussen patiënten met een vroeg stadium (stadium II) en een locoregionaal uitgebreid (stadium III) mammacarcinoom [Sobin, 2009] met betrekking tot een aantal aspecten van de behandeling. 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) mamma (TNM Classificatie T4D, stadium III). De vijfjaars overlevingskans wordt wisselend opgegeven 20-50%, vooral afhankelijk van de definitie die men gebruikt [de Boer, 2000; Yang, 2006; Abrous-Anane, 2011]. De neoadjuvante en daarop volgende locoregionale behandeling van beide groepen (stadium II en III) wordt in dit hoofdstuk beschreven. Daar waar nodig worden de verschillen belicht.

Definities:

- Stadium IIA: T0-1N1 of T 2N0
- Stadium IIB: T2N1 of T3N0
- Stadium IIIA: T0-2N2 of T3N1-2
- Stadium IIIB: T4N0-2
- Stadium IIIC: elke TN3

Postoperatieve classificatie wordt weergegeven door een p vóór de T of N classificatie

Post neoadjuvante therapie classificatie door een y vóór de T, de N of de pT of pN classificatie

Diagnostiek

Aanbevelingen:

Neoadjuvante systemische therapie is geïndiceerd bij locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom (stadium III).

Neoadjuvante systemische therapie kan ook worden overwogen bij stadium II mammatumoren waarbij er ten tijde van diagnose al een indicatie bestaat voor systemische therapie en waarbij tumorverkleining is gewenst in verband met voorkeur voor MST.

Randvoorwaarden voor start van neoadjuvante therapie

Algemeen

- overleg in het MDO
- cTNM en behandelplan in het MDO vastleggen
- voor start van de chemotherapie klinische beoordeling chirurg, radiotherapeut en oncoloog

Diagnostiek mamma

- histologisch biopt: bepalen van tumorgraad, hormoonreceptoren en HER2 amplificatie
- nauwkeurig vastleggen van de initiële tumorgrootte en uitbreiding door middel van MRI (tenzij goed met mammografie en echografie te bepalen)
- cT4 tumoren fotograferen om uitbreiding in de huid vast te leggen
- onafhankelijk van de keuze mastectomie of MST een radio-opaque marker plaatsen

Diagnostiek regionaal

- okselklierstatus klinisch en echografisch vastleggen
- indien cN1-3: cytologisch bevestigen
- indien cN0: SWK-procedure bij voorkeur vóór neoadjuvante behandeling

Screening op afstandsmetastasen

- geïndiceerd bij stadium III mammacarcinoom
- overwogen bij stadium II klinisch N+ mammacarcinoom

Literatuurbespreking:

Voor de eerste behandeling moet iedere patiënt met een mammacarcinoom in een Multi Disciplinair Overleg (MDO) worden besproken. Indien daarbij wordt geadviseerd tot neoadjuvante chemotherapie worden hogere eisen aan de diagnostiek vóór behandeling gesteld dan wanneer geadviseerd wordt tot primaire operatie. Na een primaire operatie volgen tumortype, grootte, graad, hormoongevoeligheid, HER2 amplificatie, angioinvasie, radicaliteit van resectie en lymfklierpositiviteit uit de histologische diagnostiek van de operatiepreparaten (mastectomie of lumpectomie en SWK of OKD). Na neoadjuvante therapie kan een deel van deze informatie verloren gaan. Daarom moet vóór de behandeling een histologische diagnose gesteld worden met een dikke naaldbiopsie, waarbij ook de hormoonreceptoren, HER2-receptor en andere prognostische kenmerken kunnen worden geanalyseerd. De plaats, grootte en uitbreiding van de lokale tumor moet nauwkeurig worden vastgelegd, ook klinisch fotografisch, alsmede de eventuele aanwezigheid van additionele tumorhaarden. Dit kan het beste met MRI, tenzij dit betrouwbaar met mammografie en/of echografie is vast te stellen [Berg, 2004; Deurloo, 2005; Sardanelli, 2004]. De locoregionale behandelaren (chirurg, radiotherapeut en oncoloog) dienen vóór de behandeling begint de klinische uitgangssituatie te hebben gezien en bij voorkeur fotografisch hebben vastgelegd, om klinische respons adequaat te kunnen bepalen. Aangezien een (klinisch) complete remissie kan ontstaan moet voorafgaande aan de neoadjuvante behandeling de plaats van de tumor gemarkeerd worden met radio-opaque markers, dit is zowel voor de chirurg als voor de patholoog van nut [Nadeem 2005, Oh 2007].

Ook een goede klinische en radiologische vaststelling van de okselklierstatus, inclusief het niveau en het

aantal suspecte lymfklieren vóór de aanvang van de chemotherapie is essentieel. Het klinisch of echografisch vermoeden op okselkliermetastasen moet voor behandeling middels punctie worden bevestigd. Een SWK-procedure ná neoadjuvante chemotherapie lijkt minder betrouwbaar. [Xing 2006] verrichtte een meta-analyse van 21 studies, waarbij 1.273 patiënten ná neoadjuvante chemotherapie een SWK-procedure ondergingen, en vond een identificatiepercentage van 90% en een foutnegatief percentage van 12%. Een belangrijk deel van de patiënten in deze studies had initieel een cT1-2N0 stadium. Een kleine retrospectieve studie bij patiënten met vóór de chemotherapie een cytologisch gedocumenteerde okselkliermetastasering en na de chemotherapie klinisch negatieve oksel toonde een zeer hoog foutnegatief percentage van SWK van 25% [Shen, 2007]. Een recentere meta-analyse bevestigde dat na neoadjuvante chemotherapie met name de negatief voorspellende waarde van een SWK-procedure laag is [Van Deurzen 2009]. Daarentegen werd in de NSABP-B27 studie geen verschil in betrouwbaarheid van de SWK na neoadjuvante therapie gevonden voor patiënten met initieel cN0 versus cN+ mammacarcinoom [Mamounas, 2005]. Bij klinisch en radiologisch klier negatieve tumoren wordt daarom vóór de chemotherapie een SWK-procedure geadviseerd voor optimale duidelijkheid.

Conclusies:

Niveau 2	Met een SWK-procedure na neoadjuvante chemotherapie worden circa 88-89% van de patiënten met positieve lymfklieren bij primair resectabel mammacarcinoom herkend (foutnegatief percentage 11-12%). B Xing 2006, Van Deurzen 2009
----------	---

Niveau 3	Bij patiënten met initieel een T1-2N+ classificatie lijkt een SWK-procedure na chemotherapie minder betrouwbaar in het vaststellen van downstaging. C Mamounas 2005, Shen 2007
----------	---

Overwegingen:

Bij stadium III mammacarcinoom is de kans op synchrone afstandsmetastasering groter dan bij een vroeger stadium [Samant, 1999; Ciatto, 1988; Norum, 2000]. Derhalve wordt in deze situatie (stadium III) een stadiëringsonderzoek ter uitsluiting van synchrone afstandsmetastasering aanbevolen. Zowel conventioneel stadiëringsonderzoek, als FDG-PET-CT, kan overwogen worden. Het voordeel van FDG-PET is de hoge specificiteit bij stadiëring van de oksel en andere regionale kliergebieden, waardoor locoregionale uitbreiding beter in kaart kan worden gebracht. Aangezien er vóór neoadjuvante behandeling geen informatie bestaat over het aantal positieve regionale klieren en dit aantal ook na neoadjuvante behandeling niet betrouwbaar is vast te stellen, is ook bij stadium II - vooral indien sprake is van klinisch positieve klieren - een stadiëringsonderzoek door middel van FDG-PET-CT te overwegen.

Bij het bestaan van synchrone metastasen op afstand moeten de multidisciplinaire behandelingskeuzes, afhankelijk van de aard en prognostische betekenis van de locoregionale situatie en de afstandsmetastasen, op individuele basis gemaakt worden. Dit hoofdstuk concentreert zich op stadium II of III mammacarcinoom, dus zonder manifeste metastasen op afstand.

Neoadjuvante systemische therapie

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- Chemotherapie
- Neoadjuvante hormonale therapie
- Neoadjuvant trastuzumab

Chemotherapie

Literatuurbespreking:

In de Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group [EBCTCG, 2005] overview is aangetoond dat er voor stadium II mammacarcinoom een duidelijk overlevingsvoordeel is van adjuvante chemotherapie. Voor locoregionaal uitgebreide ziekte (stadium III) is dat niet apart uitgezocht, maar systemische chemotherapie wordt algemeen geaccepteerd voor dit ziektestadium. Een essentiële vraag is of neoadjuvante chemotherapie ten minste even effectief is als adjuvante chemotherapie. In een meta-analyse, werden negen fase III studies geïdentificeerd, waarbij in totaal ongeveer 4.000 patiënten waren gerandomiseerd voor dezelfde chemotherapie, neoadjuvant versus postoperatief adjuvant [Mauri, 2005]. In deze 9 studies werden eerste en tweede generatie chemotherapie schema's gebruikt, soms in combinatie met endocriene therapie. In bijna alle studies werden patiënten ingesloten met een klinisch stadium T1-4N0-2. In deze meta-analyse werd er geen verschil gevonden in kans op overlijden, (RR 1,0; 95%CI 0,90-1,12), of ziekteprogressie (RR 0,99; 95%CI 0,91-1,07).

Beleid bij afwezigheid van respons op neoadjuvante chemotherapie

De responskans na neoadjuvante chemotherapie is 80-90% en het risico op progressie minder dan 5-10% [Kaufmann, 2006]. Bij progressie (RECIST > 20% toename in diameter) tijdens chemotherapie is het beleid niet duidelijk. Men zou ervoor kunnen kiezen om of eerder over te gaan tot lokale behandeling of te switchen naar een alternatieve, niet-kruisresistente chemotherapie.

In de Gepartrio pilotstudie werden patiënten met een klinische respons na twee kuren TAC neoadjuvante chemotherapie behandeld met nog vier TAC kuren. Patiënten die na twee kuren geen klinische respons hadden werden gerandomiseerd tussen nog 4 TAC kuren of switchen naar vinorelbine/capecitabine [von Minckwitz, 2005]. De patiënten met een klinische respons na twee kuren hadden in 23% van de gevallen een pCR. De klinisch niet-responders hadden in 7,3% van de gevallen een pCR bij doorgaan met TAC tegen 3,1% bij patiënten die al vroeg overgingen naar een niet-kruisresistent schema. Vinorelbine/capecitabine bleek minder effectief te zijn dan doorgaan met TAC bij patiënten met stabiele ziekte. Het lijkt dus niet wenselijk al na twee kuren te bepalen dat chemotherapie onvoldoende werkt.

In de Aberdeen studie, werd bij de non-responders (stabiele ziekte of progressie) op tweedegeneratie anthracycline-bevattende neoadjuvante chemotherapie bij wijziging van therapie in docetaxel alsnog 55% klinische respons gezien. Ook de patiënten met een klinische respons op de anthracycline neoadjuvante chemotherapie hadden een verdubbeling van het pCR percentage (van 15% naar 31%) en een toename in vijfjaarsoverleving van 78% naar 93% na wijziging van de chemotherapie in docetaxel. In de grotere NSABP-B27 studie was er in de subgroep zonder klinische respons op AC chemotherapie geen voordeel van toevoeging van docetaxel, terwijl in patiënten met een klinische respons de ziektevrije overleving wel significant verbeterde (HR 0,71) [Bear, 2006]. In een MD Anderson Cancer Centre (MDACC) studie werden 106 patiënten met onvoldoende respons (resttumor bij operatie van meer dan 1 cm³) gerandomiseerd voor postoperatief voortzetten van het anthracycline bevattend neoadjuvante schema of overgaan naar een alternatief niet kruisresistent schema (vinorelbine, methotrexaat en 5-FU). Patiënten die met het alternatieve schema waren behandeld hadden een trend tot betere overleving [Thomas, 2004].

Conclusies:

<u>Niveau 1</u>	Het neoadjuvant toedienen van eerste, tweede of derde generatie chemotherapie bij patiënten met een primair operabel of lokaal uitgebreid mammacarcinoom (cT1c-4 en cN0-2) geeft vergelijkbare ziektevrije en totale overleving als postoperatief toedienen van dezelfde therapie. A1 Mauri 2005, Mieog 2007 A2 Bear 2006
------------------------	---

Neoadjuvante hormonale therapie

Literatuurbespreking:

Adjuvante hormonale therapie verbetert de overleving bij zowel stadium II als stadium III mammacarcinoom, althans indien de tumor een positieve oestrogeen receptor en/of progesteron receptor heeft [EBCTCG, 2005]. Er is minder bekend over de waarde van hormonale therapie in de neoadjuvante setting. Studies die preoperatieve met postoperatieve hormonale therapie vergelijken zijn niet verricht. Hierbij moet worden opgemerkt dat neoadjuvante hormonale therapie, althans bij responders, wordt toegevoegd aan de standaard adjuvante hormonale therapie in tegenstelling tot chemotherapie.

Er zijn een aantal studies verricht met neoadjuvante hormonale therapie vooral bij postmenopauzale patiënten. In enkele fase II studies werden klinische responspercentages tussen 35 en 60% gevonden, maar lage pathologisch complete response percentages [Ellis, 2001; Mlineritsch 2008; Takei, 2008]. Eén fase II studie randomiseerde 180 patiënten tussen neoadjuvante exemestane, neoadjuvante anastrozol en neoadjuvante chemotherapie en vond geen verschil in objectieve respons kans (64%) pathologische responskans (3 vs. 6%) en de mogelijkheid tot mammasparende chirurgie tussen de hormonale therapie en chemotherapie [Semiglazov, 2007]. Enkele studies randomiseerden tussen tamoxifen en een aromataseremmer. In de gerandomiseerde IMPACT studie werd geen significant verschil in responskans gezien tussen tamoxifen en aromataseremmer [Smith, 2005]. In twee andere gerandomiseerde studies, de Letrozole P024 studie en de veel grotere PROACT studie, bleek een aromataseremmer een iets beter responspercentage te hebben dan tamoxifen [Eierman, 2001; Cataliotti, 2006]. In de laatste studie, waaraan 451 patiënten deelnamen werd gelijktijdige chemotherapie toegestaan en gegeven bij 44% van de patiënten. De responsepercentages waren vergelijkbaar voor de patiënten die alléén hormonale therapie, of gecombineerde therapie hadden gehad. Net als bij neoadjuvante chemotherapie wordt bij alle studies melding gemaakt van resectabiliteit waar dit aanvankelijk niet mogelijk leek en/of van mammasparende chirurgie terwijl tevoren een mastectomie gepland was.

Conclusies:

Niveau 3	Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken die neoadjuvante hormonale therapie vergelijken met dezelfde hormonale behandeling postoperatief. Bij hormoonreceptorpositieve tumoren lijkt neoadjuvante hormonale therapie net als chemotherapie een mogelijkheid tot downstaging te geven, met een verbeterde kans op radicale chirurgie bij stadium III of MST waar aanvankelijk mastectomie nodig leek. Vergelijking van het responspercentage tussen neoadjuvant tamoxifen en aromataseremmer valt uit in het voordeel van de aromataseremmer bij postmenopauzale patiënten. B Eierman 2001, Smith 2005, Cataliotti 2006, Semiglazov 2007 C Ellis 2001, Mlineritsch 2008, Takei 2008
------------------------	---

Overwegingen:

Bij veel patiënten met een indicatie voor adjuvante hormonale therapie bestaat tevens een indicatie voor chemotherapie. Indien wegens irresectabiliteit van de locoregionale ziekte of ten behoeve van downstaging om beter mammasparend te kunnen behandelen wordt gekozen voor de neoadjuvante opzet ligt het voor de hand te kiezen voor de therapie met de beste responsepercentages. Chemotherapie lijkt betere pathologische responsepercentages te laten zien dan neoadjuvante hormonale therapie. Hoewel de vergelijkbare responspercentages in de gerandomiseerde fase twee trial van Semiglazov (2007) in dit kader intrigerend zijn en hoewel door sommigen gesuggereerd wordt dat de responspercentages van hormoonreceptorpositieve, HER2-negatieve tumoren na chemotherapie slechter zouden zijn dan na hormonale therapie, is er voorlopig onvoldoende evidence om een positieve keuze voor neoadjuvante hormonale therapie te maken [Iwata, 2010]. Bij oude en kwetsbare patiënten lijkt neoadjuvante hormonale therapie een goede mogelijkheid. De optimale duur van neoadjuvante hormonale therapie is niet duidelijk (de meeste studies rapporteren 3 tot 6 maanden of meer). Ziekteregressie treedt langzaam op. Men moet

streven naar een maximale regressie en in elk geval niet wachten tot de tumor weer progressief is.

Neoadjuvante trastuzumab

Aanbevelingen:

Neoadjuvante chemotherapie

- De keuze van chemotherapie hangt af van tumorkarakteristieken, leeftijd en performance, conform adjuvante chemotherapie.
- Neoadjuvante therapie bestaat uit 6, maximaal 8 kuren, conform adjuvante schema's.
- Responseevaluatie moet niet vroeger dan na 3-4 kuren plaatsvinden, behalve bij eerdere evidente progressie.
- Bij stabiele ziekte is het beleid om de chemotherapie te continueren, omdat er alsnog een pathologische respons kan optreden.
- Bij evidente progressie, RECIST toename > 20% in grootste diameter, moet bij een sequentiële anthracycline-taxanen behandeling eerder op een taxaan worden overgegaan.
- Bij evidente progressie onder een taxanenbevattende combinatie is locoregionale therapie geïndiceerd.

Neoadjuvante hormonale therapie

- Bij patiënten met hormoonreceptorpositieve tumoren is neoadjuvante hormonale therapie een alternatief voor chemotherapie bij oude en fragiele patiënten.
- Indien gekozen wordt voor neoadjuvante hormonale therapie zijn aromataseremmers te verkiezen boven tamoxifen bij postmenopauzale patiënten.
- Locoregionale therapie moet in het algemeen worden ingezet na 3-6 maanden, niet later dan bij maximale respons.

Neoadjuvant trastuzumab

- Bij patiënten met HER2 overexpressie die voor neoadjuvante chemotherapie in aanmerking komen, moet worden overwogen trastuzumab aan de neoadjuvante chemotherapie toe te voegen.

Aanvullende adjuvante therapie (na locoregionale behandeling)

- Trastuzumab voortzetten tot één jaar na de start.
- Hormonale behandeling voortzetten tot minimaal 5 jaar na de start.

Literatuurbespreking:

Er zijn enkele studies gepubliceerd die de rol van neoadjuvant trastuzumab onderzochten [Buzdar, 2005; Kaufman, 2006; Chang, 2010]. Een gerandomiseerde studie van het MDACC werd na 42 patiënten gesloten wegens bereiken van het gestelde doel, een verbetering van het pCR percentage van 26,3% naar 65,2%. De driejaars recidiefvrije overleving steeg van 85% naar 100% ($p=0,041$) [Buzdar, 2005; Buzdar, 2007]. De Noah trial randomiseerde 228 patiënten met locoregionaal uitgebreid (stadium III) HER2-positief mammacarcinoom voor neoadjuvante chemotherapie met of zonder trastuzumab [Gianni 2010]. Het klinische responspercentage verbeterde van 71 naar 87% en het pCR percentage van 19 naar 38%. Bij een mediane follow-up van 3,2 jaar verbeterde het primaire eindpunt, drie jaar ziektevrije overleving van 56 naar 71%, (HR 0,59; 95%CI 0,38-0,90; $p=0,013$). In een serie van 109 patiënten met aangetoonde okselkliermetastasen voor behandeling bleek na neoadjuvante chemotherapie met trastuzumab het axillaire pCR percentage 74% [Dominici, 2010].

Conclusies:

Niveau 2	Het toevoegen van trastuzumab aan neoadjuvante chemotherapie verbetert het pathologisch complete responsepercentage.
-----------------	--

Overwegingen:

Neoadjuvante behandeling met trastuzumab heeft met een verdubbeling van pCR percentage ten opzichte van geen trastuzumab bemoedigende resultaten laten zien. Er is geen studie die vergeleken heeft of neoadjuvante chemotherapie met trastuzumab beter is dan of gelijkwaardig aan postoperatief adjuvante chemotherapie met trastuzumab. Het is dan ook aantrekkelijk om trastuzumab neoadjuvant aan chemotherapie toe te voegen bij een patiënt met HER2 overexpressie en indicatie voor systemische therapie, om vaker mammasparend te kunnen opereren.

In de studie van Buzdar (2007) werd trastuzumab gedurende 24 weken gegeven. De lokale therapie (chirurgie/radiotherapie) werd tot 24 weken na diagnose uitgesteld. Nu de totale behandelduur standaard één jaar is, is onduidelijk wat de beste timing van locoregionale behandeling zou moeten zijn na neoadjuvante behandeling met trastuzumab. Uitstel van locoregionale therapie tot één jaar na diagnose lijkt weinig aantrekkelijk. In het algemeen wordt daarom geadviseerd om na het einde van de chemotherapie de lokale therapie in te stellen en postoperatief trastuzumab als adjuvante behandeling te continueren. De keuze van neoadjuvante chemotherapie met HER2-blokkade is conform de adjuvante setting.

In een serie van 142 patiënten met een pCR percentage van 50% werd opnieuw HER2 bepaald. Bij 8 van de 25 patiënten, waarbij dit nog meetbaar was, was geen HER2 overexpressie meer aantoonbaar [Mittendorf 2009]. Het is voornamelijk onduidelijk of en hoe het opnieuw bepalen van de HER2 status in het definitieve operatiepreparaat de behandeling postoperatief zou moeten beïnvloeden. Aangezien het dus voornamelijk geen therapeutische consequenties heeft, kan een herbepaling achterwege blijven.

Lokale behandeling

Literatuurbespreking:

Locoregionale behandeling bestaat uit chirurgie en radiotherapie. Hoewel lokale en regionale behandeling niet altijd van elkaar te scheiden zijn wordt in de hieronder staande paragrafen de lokale behandeling van de mamma en van de regionale lymfklierstations afzonderlijk besproken. Waar de mastectomie of de lumpectomie met okselklierdissectie in het verleden gemeengoed waren worden lokale en regionale behandeling tegenwoordig meer als aparte entiteiten gezien. Dit geldt zeker na neoadjuvante systemische therapie, omdat in die situatie het diagnostische aspect van de OKD niet meer geldt, omdat de initiële okselstatus (voorafgaande aan de neoadjuvante systemische therapie) al bekend is.

Chirurgie

Literatuurbespreking:

Neoadjuvante chemotherapie werd bij irresectabel stadium III mammacarcinoom ingevoerd met het doel chirurgie mogelijk te maken door daaraan voorafgaand de tumorload te verkleinen. Er zijn sterke aanwijzingen dat het verkleinen van de tumorload het locoregionale effect van radiotherapie verbetert [Yang, 2006]. De meeste auteurs adviseren de resttumor chirurgisch te verwijderen alvorens te bestralen [Machiavelli, 1998; Recht, 2000; Daveau, 2010]. Ook bij inflammatoir mammacarcinoom (T4D) lijkt blijkens een Franse serie van 232 patiënten een voordeel te bestaan van het toevoegen van chirurgie [Abrous Anane, 2011]. Bij inoperabel stadium III mammacarcinoom is het mogelijk dat de ziekte onvoldoende op de neoadjuvante behandeling heeft gereageerd en nog altijd irresectabel is. Dit is gelukkig zeldzaam. In dat geval is het toevoegen van chirurgie na radiotherapie een optie, maar daarover bestaat geen evidence of consensus.

Mammasparende chirurgie na neoadjuvante therapie (in plaats van mastectomie)

Bij grotere operabele tumoren is een belangrijke reden om neoadjuvante chemotherapie in te zetten het mogelijk maken van MST waar dit aanvankelijk niet mogelijk leek. Een belangrijke vraag is of er heldere indicaties te formuleren zijn voor het al dan niet mammasparend opereren. In de NSABP-B27 studie had 87% een klinisch objectieve respons en 26,1% een pCR (inclusief 7,2% DCIS) op AC–docetaxel

neoadjuvante chemotherapie [Bear, 2006]. In de meta-analyses van neoadjuvante versus postoperatief adjuvante chemotherapie werd een significante afname in het aantal mastectomieën door gebruik van neoadjuvante chemotherapie gezien (absolute reductie 16,6%; 95%CI 15,1-18,1%) [Mieog, 2007]. Het is de vraag in hoeverre de keuze voor MST in deze categorie patiënten de lokale controle nadelig beïnvloedt. In de meta-analyses werd een verhoogd risico op locoregionale recidieven gevonden bij gebruik van neoadjuvante chemotherapie (RR 1,22; 95%CI 1,04-1,43). Dit risico bleek alleen verhoogd in drie studies, waarin bij patiënten met een klinisch complete remissie [Mauriac, 1999] de mamma niet werd geopereerd [Broët, 1999; Gazet, 2001; Scholl, 1994]. Het relatief risico in deze drie studies bedroeg 1,53 (95%CI 1,17-2,00). In de resterende studies samen, waarin wel mammachirurgie plaatsvond, werd geen significant verhoogd risico gevonden (RR 1,10; 95%CI 0,87-1,38). De slechtere lokale controle na neoadjuvante chemotherapie lijkt dus te worden verklaard doordat macroscopische resttumor of zelfs de hoeveelheid tumor die bij een klinisch complete remissie nog achterblijft in de mamma teveel is om met radiotherapie alleen onder controle te krijgen. In een Franse serie van 165 patiënten met een cCR na neoadjuvante chemotherapie hadden 100 patiënten die met uitsluitend radiotherapie behandeld waren een trend tot slechtere locoregionale controle dan de 65 patiënten met cCR die een lumpectomie en radiotherapie kregen [Daveau, 2010]. Blijkbaar is dus zelfs bij een klinisch complete remissie een combinatie van chirurgie en radiotherapie nodig als locoregionale behandeling [Mauri, 2005; Mieog, 2007; Daveau, 2010]. Een mogelijke additionele verklaring voor de slechtere lokale controle na neoadjuvante chemotherapie is het uitstel van locoregionale behandeling [Huang, 2003].

Bij de keuze voor mammasparende chirurgie gelden dezelfde overwegingen als bij primair chirurgische behandeling. Microcalcificaties diffuus door de mamma vormen een contra-indicatie omdat calcificaties niet zullen verdwijnen door de neoadjuvante therapie [Buchholz, 2003; Buchholz, 2008]. Ook multicentrische tumoren maken de keuze voor MST minder voor de hand liggend tenzij bij een goede response alle gemarkeerde oorspronkelijk tumor bevattende gebieden radicaal geëxideerd kunnen worden. Indien een resectie meer dan focaal niet irradicaal is, is daarmee het risico op recidief verhoogd en wordt een reëxcisie geadviseerd.

Op basis van een prognostische studie bij 340 patiënten die na neoadjuvante chemotherapie een MST ondergingen, ontwikkelden onderzoekers van het MDACC een prognostische index [Chen, 2005]. Patiënten met twee of drie van de volgende factoren zouden volgens deze index een onacceptabel hoog recidief risico hebben (respectievelijk 12% en 18% na 5 jaar) indien na neoadjuvante chemotherapie mammasparend behandeld: cN2 of cN3, residuele pathologische tumor > 2cm, lymfangioinvasie of een multifocaal patroon van de residuele tumor. Er zijn ook enkele minpunten aan deze studie, de subgroep patiënten met meerdere factoren was klein. Positieve snijvlakken waren in deze studie zeer beperkt aanwezig zodat deze factor niet kon worden geanalyseerd. Patiënten in deze studie hadden een remissie van alle huidafwijkingen, hadden geen macroscopische tumorrest en geen restafwijkingen op het mammogram. Het betrof dus een geselecteerde groep [Chen, 2005].

De prognostische index werd gevalideerd op een andere dataset, te weten 815 patiënten die na neoadjuvante chemotherapie, chirurgie (MST of mastectomie met OKD) en radiotherapie hadden ondergaan [Huang, 2006]. Bij een score van 0/1 waren de tienjaars locoregionale recidieven laag voor zowel mastectomie met OKD als voor MST. Echter bij een score van 2 werden lagere locoregionale recidiefpercentages gevonden voor mastectomie met OKD vs. MST (12% versus 28%). Voor patiënten met score 3 of 4 werden zelfs na tien jaar recidiefpercentages gevonden van 19% na mastectomie met OKD vs. 61% na MST. MST lijkt dus veilig, mits goed geselecteerd op basis van bovenstaande factoren.

Conclusies:

Niveau 1	Neoadjuvante chemotherapie leidt bij stadium II mammacarcinoom tot een toename in het aantal mammasparende behandelingen. A1 Mauri 2005, Mieog 2007
Niveau 1	In studies waarin bij een goede respons op neoadjuvante chemotherapie werd afgezien van lokale chirurgie, was het risico op locoregionale recidieven hoger dan wanneer wel lokale chirurgie plaatsvond. A1 Mauri 2005, Mieog 2007
Niveau 3	

	Na neoadjuvante chemotherapie bij locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom biedt het chirurgisch verwijderen van resttumor (indien mogelijk) een betere lokale controle.
	C Pierce 1992, Mauri 2005, Mieog 2007, Daveau 2010, Abrous-Anane 2010
Niveau 2	Na neoadjuvante chemotherapie hebben patiënten met twee of meer van de volgende factoren een verhoogd risico op locoregionaal recidief, indien voor MST wordt gekozen: • cN2-3 classificatie voor start van chemotherapie • een multifocale resttumor • een resttumor > 2 cm bij pathologisch onderzoek • lymfangioinvasie in biopt of in postoperatief specimen
	B Chen 2005, Huang 2006

Radiotherapie van de mamma of thoraxwand

Aanbevelingen:

Het vervolg op de neoadjuvante behandeling dient in het MDO besproken te worden.

Chirurgie van de mamma

- Nalaten van chirurgie van de mamma wordt afgeraden, zelfs bij klinisch complete remissie;
- cT4 indien na systemische behandeling operabel (ook mastitis carcinomatosa, cT4D).

Contra-indicaties voor MST

- Suspecte microcalcificaties in meerdere kwadranten;
- Meer dan focaal niet-radicaal resectie;
- Wens van patiënte voor mastectomie.

Okselklierdissectie

- Niet geïdentificeerde SWK bij stadium II (cT2-3N0);
- Klinisch positieve klieren bij stadium II (cT1-2N1);
- Bij downstaging van stadium III (cN2-3) naar yN1.

Locoregionale radiotherapie (mamma, thoraxwand, periclaviculair, met of zonder laterale oksel)

- Altijd locoregionaal bij (nog steeds) inoperabele lokale ziekte;
- Stadium III (cT3N1 of cT0-2N2-3 of cT4) bij initiële diagnose, of ypT3N+, ypT4 ten tijde van de operatie;
- In totaal (SWK én OKD) > 3 positieve klieren.

Lokale radiotherapie (mamma of thoraxwand)

- Altijd bij MST;
- Een tumorpositief resectievlak van de primaire tumor, irradiëerbaarheid;
- ypT3 en één of meer van de volgende risicofactoren: angioinvasieve groei, graad III, leeftijd ≤ 40 jaar;
- ypT2 indien cT3, en één of meer van de volgende risicofactoren, angioinvasieve groei, graad III, leeftijd ≤ 40 jaar;
- Overwegen bij ypN1, en één of meer van de volgende risicofactoren, angioinvasieve groei, graad III, leeftijd ≤ 40 jaar;

Parasternale radiotherapie kan worden overwogen bij:

- Bij door middel van SWK aangetoonde parasternale metastasen;
- Bij parasternale FDG uptake met anatomisch substraat op FDG-PET-CT scan;
- Bij stadium III zonder verdere kennis over mogelijke parasternale afvoer.

Literatuurbespreking:

Na neoadjuvante chemotherapie gelden in principe dezelfde indicaties voor postoperatieve radiotherapie als bij patiënten die geen neoadjuvante chemotherapie hebben ondergaan. Postoperatieve locoregionale radiotherapie vermindert het locoregionale recidief risico en de lange termijnoverleving bij grote tumoren ($\geq T3$) en tumoren met meer dan 3 positieve klieren ($\geq pN2$) [EBCTCG, 2000]. Mogelijk ook bij 1-3 positieve klieren ($pN1$) [Overgaard, 1999; Ragaz, 2005]. Wel zijn er enkele onzekerheden. De indicaties voor radiotherapie na MST of mastectomie met OKD en de regionale kliergebieden zijn traditioneel deels gebaseerd op de postoperatieve pathologische criteria. Na neoadjuvante therapie zijn deze pathologische gegevens onbetrouwbaar.

Een studie van 150 patiënten na neoadjuvante chemotherapie en mastectomie met OKD zonder radiotherapie toonde aan, dat zowel het initieel klinisch stadium als de uiteindelijke pathologische uitbreiding van de ziekte onafhankelijke voorspellers zijn voor locoregionaal recidief [Buchholz, 2003]. Het locoregionale recidiefpercentage correleerde met T stadium ($T3-4$), klinisch stadium (stadium IIIB, IV), pathologische residuale ziekte (> 2 cm) en positieve klieren na chemotherapie [Buchholz, 2003]. In een vervolgstudie [Huang, 2004] werden 542 patiënten uit 6 prospectieve studies die neoadjuvante chemotherapie, mastectomie met OKD en postoperatieve radiotherapie hadden gekregen, vergeleken met 134 patiënten uit dezelfde 6 studies die niet bestraald waren. Hoewel radiotherapie geen gerandomiseerde variabele was, werd in deze studie gevonden dat radiotherapie de locoregionale controle verbeterde voor patiënten met klinisch $T3$ en $T4$ tumoren, stadium $> IIB$ ($T2N1$, $T3N0$) en pathologische residuale ziekte > 2 cm. Tevens werd in deze studie gevonden dat radiotherapie de ziektespecifieke overleving verbeterde bij stadium $> IIB$, $cT4$ en 4-10 positieve klieren. Ook hier werd gevonden dat patiënten met stadium III die een pCR hadden nog steeds een hoog locoregionaal recidief risico hadden. De studie van McGuire (2007) onderzocht 226 patiënten die een pCR hadden na neoadjuvante chemotherapie. Radiotherapie gaf geen verbetering van de locoregionale controle voor patiënten met stadium I en II ziekte, echter de tienjaars lokale controle voor stadium III patiënten werd significant verbeterd met radiotherapie (7,3% vs. 33%; $p=0,004$). Ook was postoperatieve radiotherapie geassocieerd met verbetering van de ziektevrije en totale overleving (totale overleving 77% vs. 33%; $p=0,002$).

Een prospectieve studie naar 132 stadium I en II patiënten die neoadjuvante chemotherapie kregen gevolgd door mastectomie met OKD zonder radiotherapie toonde aan dat patiënten met stadium $cT3$ of $ypT3$ tumoren of $ypN2-3$ een hoog locoregionaal recidief risico hadden. Patiënten met stadium I en II tumoren met 1-3 positieve klieren na chemotherapie hadden een beperkt locoregionaal recidief risico [Garg, 2004]. In deze serie werd ook leeftijd onder de 40 jaar als risicofactor voor locoregionaal recidief gevonden. Downstaging door neoadjuvante chemotherapie lijkt dus niet te leiden tot een betere lokale controle [Bucholz, 2003, Huang 2004]. Daarom lijkt het gerechtvaardigd om voor patiënten die na neoadjuvante chemotherapie een $pN1$ classificatie hebben (1-3 positieve okselklieren) postoperatieve radiotherapie te adviseren [Bucholz, 2008].

Regionale behandeling

De plaats en uitgebreidheid van behandeling van de regionale kliergebieden na neoadjuvante systemische therapie is nog minder duidelijk dan bij primair geopereerd mammacarcinoom. Het al of niet aanwezig zijn van regionale metastasen is van prognostisch belang. Omdat na neoadjuvante systemische behandeling downstaging kan optreden wordt geadviseerd om de regionale klierstatus middels cytologische punctie van klinisch of echografisch verdachte klieren en/of SWK-procedure vóór aanvang van de neoadjuvante behandeling vast te leggen. Net als bij primair geopereerde ziekte is het aantal regionale recidieven na neoadjuvante behandeling opvallend klein. In een review en retrospectieve analyse van meer dan 4.000 patiënten uit het MDAH werd een okselrecidief percentage gevonden van 1%, en werd literatuur geciteerd met okselrecidiefpercentages tussen 1,0 en 2,1% na chirurgie en tussen 0,8 en 3,1% na radiotherapie. [Newman, 2000]. In een Franse studie van 250 patiënten (waaronder 110 met klinisch palpabele okselklieren) die uitsluitend met neoadjuvante chemotherapie en radiotherapie behandeld werden, traden slechts 6 okselklierrecidieven op (2,4%) [Jacquillat, 1990]. Er zijn geen gerandomiseerde trials die de optimale behandeling van de regionale kliergebieden na neoadjuvante systemische therapie onderzoeken. De werkgroep is daarom van mening dat de standaard behandeling (alsof geen neoadjuvante behandeling

was gegeven) moet worden gevolgd.

Bij primair operabele ziekte (stadium I, II: cT1-2N0-1 of cT3N0) is de standaard:

- géén regionale behandeling bij negatieve oksel/SWK
- OKD of radiotherapie bij een positieve SWK
- OKD bij niet geïdentificeerde SWK of primair positieve klieren (cN1).

Indien bij OKD meer dan 3 tumorpositieve klieren worden gevonden is postoperatieve locoregionale radiotherapie geïndiceerd.

In de jaren 60 werd locoregionale radiotherapie de standaardbehandeling bij locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom (stadium III, (cT3N1; cT4N0-1; cT1-4N2-3), omdat (gemodificeerd) radicale mastectomie zeer slechte resultaten op het gebied van overleving en locoregionale controle gaf [Haagensen, 1963; Dahl Iversen, 1963; Kaae, 1963]. Hoewel in veel fase II studies over neoadjuvante chemotherapie mastectomie met OKD werd uitgevoerd teneinde de pathologische CR rate te kunnen vaststellen bestaat geen evidence over de therapeutische waarde daarvan. Aan de behandeling van aangetoonde kliermetastasen in het periclavculaire kliergebied of de parasternale klierketen (N3) kan een OKD uiteraard geen nuttige bijdrage leveren. Aan elkaar of aan de thoraxwand gefixeerde okselklieren kunnen wel met een OKD behandeld worden maar in die situatie is vrijwel zeker postoperatieve radiotherapie geïndiceerd, omdat het dan meestal meer dan drie tumorpositieve klieren betreft. Het nadeel van OKD plus postoperatieve regionale radiotherapie is dat die combinatie de arm en schouder morbiditeit doet toenemen [Larson, 1986; Rytto, 1988].

Conclusies:

<u>Niveau 1</u>	Bij een resectabel, lokaal uitgebreid mammacarcinoom verkleint radiotherapie, toegevoegd aan chemotherapie en chirurgie, de locoregionale recidiefkans met een factor drie en verbetert daarmee de lange termijn (15-jaars) overleving. A1 EBCTCG 2000 A2 Overgaard 1999, Ragaz 2005
<u>Niveau 1</u>	Bij een klassiek irresectabel locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom is wel een verbetering in locoregionale controle door radiotherapie aangetoond, maar geen overlevingsvoordeel. A2 Papaioannou 1983, Olson 1997
<u>Niveau 2</u>	Na neoadjuvante chemotherapie zijn zowel het initiële klinisch ziektestadium als het postoperatieve stadium onafhankelijke voorspellers van het locoregionale recidiefrisico. Zelfs indien een pathologische complete remissie is bereikt. B Buchholz 2008, Garg 2004, Huang 2004, McGuire 2007
<u>Niveau 2</u>	Na neoadjuvante chemotherapie lijkt de locoregionale controle, de ziektevrije overleving en de ziektespecifieke overleving door postoperatieve radiotherapie te worden verbeterd bij patiënten met meerdere risicofactoren (cT3-4, cN2-3, pN+). B Huang 2004, McGuire 2007

Overwegingen:

In geval van downstaging van N₂ ziekte naar yN₁ kan worden overwogen een OKD uit te voeren om de tumorload voorafgaande aan radiotherapie te verminderen. Kuerer vond met dit beleid slechts 3 okselrecidieven in een serie van 191 patiënten met initieel klier positief stadium III mammacarcinoom. [Kuerer 1998,1999] Hij suggereerde dat bij klinisch negatief geworden oksel gekozen zou kunnen worden tussen OKD of radiotherapie.

Het lijkt verantwoord de parasternale klierketen alleen te behandelen indien een parasternale kliermetastase is aangetoond middels een pathologisch bewezen SWK-metastase of waarschijnlijk gemaakt middels verhoogde uptake op een FDG-PET-CT.

Locoregionaal recidief mammacarcinoom

Literatuurbespreking:

Een locoregionaal recidief mammacarcinoom wordt gedefinieerd als een terugkomen van de ziekte in de mamma, de thoraxwand, de oksel, het infraclaviculaire, supraclaviculaire of parasternale lymfkliergebied na in opzet curatieve behandeling [UICC, 2002]. In een uitvoerig literatuuroverzicht van Clemons (2001) is de overall tienjaars incidentie van locoregionaal recidief 13% na mastectomie en 12% na MST. Driekwart van deze recidieven is lokaal en een kwart regionaal.

De kans op het ontwikkelen van een lokaal recidief is vooral afhankelijk van het tumorstadium en na MST ook van de leeftijd. Bij DCIS is de tienjaars lokale recidiefkans na MST 10-15% en na mastectomie 0-4%. De helft van deze recidieven is invasief [EORTC, 2006; Fisher, 2001]. In trials die randomiseerden tussen mastectomie en MST is het lokaal recidiefpercentage na mastectomie doorgaans lager dan na MST zonder dat dit invloed heeft op de overleving, ook op de lange termijn [Poggi 2003, Kroman 2004]. Jonge leeftijd is specifiek bij MST ongunstig voor de lokale recidiefkans [Poggi 2003, Kroman 2004, Bartelink 2007]. In de tienjaars update van de EORTC boost - no boost trial was de overall lokale recidiefkans bij de patiënten die een boost ontvingen 6% en voor patiënten jonger dan 40 jaar 13,5% [Bartelink 2007].

Regionale recidieven worden wisselend opgegeven, onder andere afhankelijk van het oorspronkelijk stadium van de ziekte, de uitgebreidheid van de axillaire chirurgie en postoperatieve radiotherapie. Bij DCIS komt in principe geen regionale metastasering of recidivering voor. Bij stadium I-II mammacarcinoom worden percentages van 1-5% opgegeven [Newman, 2000; de Boer, 2001; Voogd, 2001], bij pT3 of pN2 patiënten hogere percentages (7-15%) [van Tienhoven, 1999, Jager, 1999]. Een aparte situatie vormt het - zeldzaam voorkomende - okselrecidief na een SWK-procedure. In een Amerikaanse serie van ruim 4.000 SWK-procedures werd met een mediane follow-up van 31 maanden een okselrecidiefpercentage gevonden van 0,25% [Naik, 2004]. Van de 210 patiënten met een positieve SWK bij wie geen OKD was uitgevoerd kreeg slechts 1,4% een okselrecidief [Naik, 2004]. Een systematisch review van 68 studies bevestigt dat bij het nalaten van OKD na een negatieve SKW, maar ook bij een positieve SWK het okselrecidiefpercentage erg laag is, zoals ook in de gerandomiseerde Amerikaanse ACOZOG Z-11 studie werd gevonden [Pepels2011, Giuliano 2010].

Het vijfjaars locoregionaal recidiefpercentage voor locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom is na behandeling met een combinatie van chemotherapie en radiotherapie, met of zonder chirurgie 20-30% [Piccart, 1988; Hunt, 1996; Merajver, 1997]. Voor alle groepen geldt dat de locoregionale recidiefkans toeneemt naarmate de tumorload (T-stadium, hoeveelheid tumorpositieve lymfklieren) toeneemt [Clemons, 2001]. Ongeveer 60% van de locoregionale recidieven na een mastectomie treedt binnen drie jaar na de oorspronkelijke behandeling op, maar ook na langere tijd kunnen recidieven nog optreden [Poggi, 2003; Kroman, 2004; Bartelink, 2007; Recht, 1988; Kurtz, 1990]. Na MST lijkt de kans op een lokaal recidief op langere termijn (na ongeveer 7 jaar) een tweede piek te vertonen [Recht 1988].

Een locoregionaal recidief impliceert een slechtere prognose, zowel na mastectomie [Aberizk, 1986; Mendenhall, 1988; Schwaibold, 1991] als na MST [Voogd, 2005; Fisher, 1991; Whelan, 1994; Elkhuizen, 2001]. Verschillende series zijn moeilijk te vergelijken, omdat het oorspronkelijk tumorstadium in mastectomie series in het algemeen hoger is dan in MST series. In bovengenoemde review van Clemons (2001) werd na thoraxwandrecidieven na mastectomie een vijfjaars overleving van gemiddeld 49% gevonden en na mammarrecidieven na MST een vijfjaars overleving van gemiddeld 64%. In twee Europese fase III trials die randomiseerden tussen mastectomie en MST bleek de overleving en locoregionale controle van de 133 patiënten met een locoregionaal recidief na salvagebehandeling identiek ongeacht de oorspronkelijke behandeling [van Tienhoven, 1999]. Zowel na MST als na mastectomie treedt tweederde van de locoregionale recidieven geïsoleerd op, dat wil zeggen: zonder gelijktijdige metastasering op afstand [Clemons, 2001; van Tienhoven, 1999; Jager, 1999; Recht, 1988; Kurtz, 1990; Voogd, 2005]. Lokale recidieven langer dan vijf jaar na MST hebben een betere prognose dan lokale recidieven binnen vijf jaar [van der Sangen, 2006].

De vijfjaars overleving van patiënten met een geïsoleerd locoregionaal recidief is in de orde van ongeveer 40-65% [van Tienhoven, 1999; Voogd, 2005]. Hoewel dit niet zeer gunstig is, blijft curatie zeker mogelijk. De behandeling van een geïsoleerd locoregionaal recidief moet dus curatief van opzet zijn.

Conclusies:

Niveau 2	Na een geïsoleerd locoregionaal recidief mammacarcinoom na MST of mastectomie varieert de vijfjaars overlevingskans tussen 40 en 65%. A2 van Tienhoven 1999 B Clemons 2001, Voogd 2005
-----------------	---

Diagnostiek**Literatuurbespreking:**

Een locoregionaal recidief na mastectomie wordt meestal ontdekt door het klinisch onderzoek tijdens de routinecontrole [Rutgers, 1989]. Na MST wordt $\square$ van de recidieven door de patiënt ontdekt, $\square$ bij beeldvorming en $\square$ door klinisch onderzoek tijdens routinecontrole [Stomper, 1987; Rutgers, 1991; Sardi, 1991; Dershaw, 1992]. Het verdient aanbeveling om de diagnose te bevestigen door middel van een histologisch biopsie. Cytologie kan foutpositieve uitslagen geven, met name bij puncties uit een bestraald gebied [Dornfeld, 1992]. Als er gelijktijdig metastasen op afstand bestaan zal de behandelingsintentie veranderen van curatief in palliatief. Daarom wordt stadiëringsonderzoek geadviseerd, zie paragraaf 2.3. Ook een contralateraal mammogram ter uitsluiting van een contralaterale tumor wordt aanbevolen. In geval van een lokaal recidief kunnen ook lymfogene metastasen opgetreden zijn. Na een eerdere SWK-procedure zullen deze veelal in de ipsilaterale oksel zitten. Indien oorspronkelijk een OKD heeft plaatsgehad kunnen kliermetastasen ook in de parasternale, infraclaviculaire of supraclaviculaire regio of zelfs in de contralaterale oksel bestaan [Perre, 1996]. Een interessante ontwikkeling is de zogenaamde repeat SWK-procedure. Er is tot dusverre een aantal kleine series beschreven, met een identificatiepercentage van 86% [Roumen, 2006; Newman, 2006]. In een Nederlandse serie werd in 33% (4/12) van de patiënten een contralateraal axillaire SWK aangetoond [Roumen, 2006]. In deze serie werd bij zeven van de twaalf patiënten het behandelingsplan gewijzigd op basis van de repeat SWK-procedure.

Behandeling**Literatuurbespreking:**

De behandelingskeuze van een geïsoleerd locoregionaal recidief (zonder synchrone afstandsmetastasen) hangt af van een groot aantal factoren, zoals primaire behandeling (MST/mastectomie, wel of geen radiotherapie, chemotherapie en/of hormonale therapie), interval tussen primaire behandeling en recidief, grootte/uitbreidbaarheid van het recidief en resectabiliteit.

In het algemeen wordt gekozen voor een in opzet curatieve locoregionale behandeling. De belangrijkste prognostische factoren voor de overleving na salvagebehandeling van een locoregionaal recidief na mastectomie zijn het interval tussen oorspronkelijke behandeling en de grootte of uitbreiding van het recidief [van Tienhoven, 1999; Aberizk, 1986; Mendenhall, 1988; Schwaibold, 1991; Jager, 1998; van der Sangen, 2003]. Ook bij de oorspronkelijke behandeling ongunstige factoren zoals positieve okselklieren [van Tienhoven, 1999; Jager, 1998] en de plaats van het recidief (lokaal of regionaal of beide) worden genoemd als prognostische factor [van der Sangen, 2003]. Ook na MST is het interval de belangrijkste prognostische factor voor het effect van salvagebehandeling, naast de grootte van het recidief, de oorspronkelijke klierstatus en de lokalisatie van het recidief (lokaal of regionaal) [Aberizk, 1986; Osborne, 1994; Voogd, 2005; Elkhuizen, 2001; Kurtz, 1989; Fourquet, 1989; van Tienhoven, 1999; Haffty, 1991]. Na MST is een aparte subgroep recidieven te onderkennen, die mogelijk tweede primaire tumoren zijn [Recht, 1988; Kurtz, 1990; Kurtz, 1989; Osborne, 1994]. Dit zijn de recidieven die laat, na ongeveer 7 jaar, optreden en/of op een andere plaats in de mamma dan rond het oorspronkelijke litteken. Deze recidieven hebben een veel betere prognose dan de vroege en/of rond het oorspronkelijke litteken gelokaliseerde recidieven.

Interpretatie en vergelijking van behandelingsresultaten van verschillende studies is moeilijk omdat de patiënten met een locoregionaal recidief een zeer heterogene groep vormen en omdat in artikelen

verschillende subgroepen beschreven worden. In de failure analyse van EORTC en DBCG trials werden alleen de geïsoleerde locoregionale recidieven beoordeeld [van Tienhoven, 1999]. Sommige studies gaan alleen over lokale (mamma) recidieven, of zelfs alleen over operabele mammarecidieven [Fourquet, 1989; Fowble 1990; Abner, 1993].

De algemene tendens is 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 vijfjaars locoregionale controle van 60-70% en een vijfjaars overleving tussen 40 en 65% haalbaar [Clemons, 2001; van Tienhoven, 1999; Voogd, 2005].

Lokale behandeling van het lokaal recidief na mastectomie

Literatuurbespreking:

Hoewel sommige auteurs bij lokaal recidief na mastectomie alleen hoog gedoseerde radiotherapie geven [Aberizk, 1986; Jager, 1998; Deutsch, 1986; His, 1998], is in de meeste series één of andere vorm van chirurgie voorafgegaan aan radiotherapie [Voogd, 2001; van Tienhoven, 1999; Mendenhall, 1988; Schwaibold, 1991; van der Sangen, 2003; Mora, 1996; Kamby, 1997; Willner, 1997; Nielsen, 2006]. Hiermee wordt een betere lokale controle bereikt [Schwaibold, 1991; Kurtz, 1989; Nielsen, 2006]. Verschillen in uitkomsten van deze retrospectieve studies moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd, door verschillen in patiëntenpopulaties, in uitgevoerde therapie en therapietechnieken. Bovendien blijkt in 20-40% van de gevallen het lokale recidief niet resectabel [Voogd, 2001; van Tienhoven, 1999; Schwaibold, 1991]. Zo vroeg mogelijke detectie van het lokale recidief, zo mogelijk volledige chirurgische verwijdering en hoog gedoseerde radiotherapie op het gehele mastectomiegebied lijkt de beste behandelingsresultaten te geven. Met hoog gedoseerde radiotherapie wordt hier bedoeld: in geval van microscopisch complete excisie (R0) een dosis, equivalent aan 50 Gy in 5 weken, bij niet complete (R1 of R2) of géén excisie gevolgd door een boost.

Indien een geïsoleerd lokaal recidief optreedt in het litteken of regionaal in een voorheen bestraald gebied is hoog gedoseerde radiotherapie niet mogelijk. In dat geval is laag gedoseerde herbestraling met hyperthermie de behandeling van keuze [Vernon, 1996; Jones, 2005; Kapp, 1992; van der Zee, 1999; Hehr, 2001; Zagar, 2010]. Hiermee werd in een vijftal gerandomiseerde trials een significant betere lokale controle bereikt dan met herbestraling alleen [Vernon, 1996]. Een latere gerandomiseerde trial voor oppervlakkige tumoren bevestigde dit [Jones 2005]. 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 wordt [Kapp, 1992; van der Zee, 1999; Hehr, 2001; Oldenburg, 2010].

Lokale behandeling van het lokaal recidief na MST

Literatuurbespreking:

De meeste literatuur over lokale recidieven na MST gaat over recidieven in de mamma [Fisher, 1991; Whelan, 1994; Elkhuisen, 2001; van der Sangen, 2006; Kurtz, 1989; Fourquet, 1989; Osborne, 1994; Haffty, 1991; Fowble, 1990; Abner, 1993; Dalberg, 1998; Galper, 2005; Osteen, 1994; Salvadori, 1999]. De meeste auteurs adviseren salvage mastectomie als behandeling van keuze, hoewel sommigen in een geselecteerde groep ook lokale reëxcisie mogelijk achten, of zelfs herbestraling [Osteen, 1994; Salvadori, 1999; Mullen, 1997]. Galper (2005) vond in een serie van 341 patiënten met een mammarecidief een significant slechtere ziektevrije en overall overleving voor de 27 patiënten wier recidief nogmaals met lumpectomie en radiotherapie was behandeld. Ook hier geldt dat de meeste series selecteren, zodat vergelijking van resultaten erg lastig is. Ook na MST is een deel (18-27%) van de lokale recidieven niet operabel [van Tienhoven, 1999; Salvadori, 1999; Mullen, 1997]. In die gevallen wordt herbestraling met hyperthermie geadviseerd, tenzij een hoge dosis radiotherapie (50 Gy op de gehele mamma met boost) mogelijk is.

Indien de salvage mastectomie niet radicaal is, of andere hoogrisico kenmerken bestaan zoals lymphangitis cutis, kan ook aanvullende herbestraling plus hyperthermie worden overwogen [Kapp, 1992; van der Zee, 1999; Hehr, 2001; Oldenburg, 2010].

Lokale behandeling van regionale recidieven

Literatuurbespreking:

De regionale recidieven na mastectomie of MST vormen een aparte, heterogene categorie. In principe is een regionaal recidief na mastectomie niet verschillend van een regionaal recidief na MST. Hieronder vallen, in afnemende frequentie, supraclaviculaire, oksel, 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 [van Tienhoven, 1999; Aberizk, 1986; Mendenhall, 1988; Schwaibold, 1991; Voogd, 2005; Perre, 1996; Jager, 1998; His, 1998; Mora, 1996; Kamby, 1997; Willner, 1997; Nielsen, 2006; Salvadori, 1999]. In een serie van 42 geïsoleerde supraclaviculaire recidieven toonde radiotherapie een voordeel boven systemische behandeling [Van der Sangen, 2003]. 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 doorgaans minder vaak resectabel zijn.

In het algemeen kan dus eenzelfde advies gelden als geformuleerd voor de lokale recidieven na mastectomie. 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, eveneens zo mogelijk na chirurgische verwijdering.

Conclusies:

Niveau 3	Bij een geïsoleerd lokaal recidief na mastectomie in tevoren onbestraald gebied, lijkt hoog gedoseerde radiotherapie na chirurgische verwijdering van de tumor de beste salvage behandeling. Bij een geïsoleerd regionaal recidief na mastectomie of MST in tevoren onbestraald gebied, lijkt hoog gedoseerde radiotherapie na chirurgische verwijdering van de tumor de beste salvage behandeling. C Mendenhall 1988, Schwaibold 1991, Jager 1998, Mora 1996, Kamby 1997, Willner 1997, Nielsen 2006, Van der Sangen 2003
Niveau 3	Bij een geïsoleerd mamma-recidief na MST geeft salvage mastectomie de beste lokale controle. C Kurtz 1989, Fourquet 1989, Osborne 1994, Haffty 1991, Fowble 1990, Abner 1993, Dalberg 1998, Galper 2005
Niveau 2	Bij een locoregionaal recidief mammacarcinoom na mastectomie in eerder bestraald gebied leidt laag gedoseerde herbestraling met hyperthermie tot een betere lokale controle dan herbestraling alleen. A2 Jones 2005 B Vernon 1996, Zagar 2010
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 Hehr 2001, Kapp 1992, van der Zee 1999, Oldenburg 2010

Systemische behandeling locoregionaal recidief

Aanbevelingen:

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

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

Na salvage mastectomie met R1 resectie of lymphangitis cutis kan aanvullende herbestraling en hyperthermie worden overwogen.

- Secundaire adjuvante chemotherapie kan in enkele situaties overwogen worden.
- invasief recidief met slechte tumorkenmerken na DCIS.
- mammarecidief met slechte tumorkenmerken, na MST, waarbij oorspronkelijk geen chemotherapie gegeven was.
- okselklierrecidief na tumorexcisie, SWK-procedure en radiotherapie, waarbij oorspronkelijk geen chemotherapie gegeven is.

Ondersteunende zorg, voorlichting

De ontdekking van een locoregionaal recidief is voor patiënten een emotioneel beladen gebeurtenis. Aan de patiënt 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 gespecialiseerd verpleegkundige is noodzakelijk.

Continuïteit van zorg

Na behandeling van het locoregionaal recidief moet de behandelaar alert zijn op vragen van de patiënt 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 controles is om deze beide redenen wenselijk.

Spreiding en concentratie, infrastructuur

Hyperthermie is slechts op enkele plaatsen in Nederland mogelijk (Amsterdam, Rotterdam, Tilburg). Meer informatie hierover is te vinden op www.hyperthermie.nl.

Literatuurbespreking:

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. In een Cochrane systematic review werden drie afgesloten en gepubliceerde studies gevonden met vier gerandomiseerde vergelijkingen [Rauschecker, 2001]. Over één van deze gerandomiseerde vergelijkingen werd nooit gerapporteerd en twee hadden een te klein patiënten aantal en waren negatief. Alleen de trial van de Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) randomiseerde tamoxifen versus niets in 178 patiënten. Deze trial toonde een verbetering in vijfjaars ziektevrije overleving van 36% versus 54%, maar geen overlevingswinst [Borner, 1994]. Op het moment van de review (2001) waren drie trials op dit gebied gaande, die inmiddels mislukt wegens onvoldoende accrual. Enkele studies onderzochten retrospectief de rol van aanvullende chemotherapie, maar vonden geen of geen significant verschil [Danoff, 1983; Haylock, 2000]. Op basis van de SAKK trial kan secundair adjuvante hormonale therapie worden geadviseerd [Borner, 1994].

Bij niet resectabele locoregionale recidieven kan mogelijk de locoregionale controle worden verbeterd met secundaire neoadjuvante chemotherapie, naar analogie met primair locoregionaal uitgebreide ziekte (zie [Neoadjuvante systemische therapie](#)), maar hiervoor bestaat in de literatuur geen evidence.

Conclusies:

Niveau 3	Bij behandeling van een locoregionaal recidief geeft secundaire adjuvante hormonale therapie een verbetering van de ziektevrije overleving.
-----------------	---

	A2 Borner 1994
<u>Niveau 3</u>	Er is onvoldoende bewijs voor het nut van secundaire adjuvante chemotherapie bij de behandeling van een locoregionaal recidief. C Rauschecker 2001, Danoff 1983, Haylock 2000

Overwegingen:

Er zijn enkele situaties denkbaar waarin secundair adjuvante chemotherapie kan worden overwogen, ondanks het ontbreken van evidence. In het algemeen kan gedacht worden aan situaties waarbij oorspronkelijk geen indicatie was voor adjuvante chemotherapie, en waarbij het tumorstadium ten tijde van het recidief zodanig is dat nu wel een indicatie bestaat.

- invasief recidief met slechte tumorkenmerken na oorspronkelijke behandeling van een DCIS.
- mamma-recidief met slechte tumorkenmerken, na MST voor een relatief gunstige tumor, waarbij oorspronkelijk geen adjuvante chemotherapie gegeven was. Er lijkt sprake te zijn van een tweede primaire tumor met slechtere kenmerken.
- okselklierrecidief na tumorexcisie, SWK-procedure en radiotherapie, waarbij oorspronkelijk geen adjuvante chemotherapie gegeven is.

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. Bij primair gemetastaseerd mammacarcinoom lijkt locoregionale chirurgie de prognose te verbeteren, of dit ook geldt voor gelijktijdig locoregionaal en op afstand gerecidiveerd mammacarcinoom is niet bekend [Ruiterkamp, 2010]. In elk geval moet voor ogen worden gehouden dat een ongecontroleerd locoregionaal recidief een grote morbiditeit voor de patiënt met zich meebrengt en dat locoregionale behandeling een betere kans heeft dat te voorkomen dan systemische behandeling alleen.

Gemetastaseerd mammacarcinoom

Literatuurbespreking:

Het op afstand gemetastaseerd mammacarcinoom moet worden beschouwd als een niet curabele ziekte. De mediane overleving na vaststelling van de metastasering is ongeveer 2 jaar [Bloom, 1962; Ellis, 2000; Hayes, 1995; Wood, 2005]. Er is echter een grote heterogeniteit in overleving; variërend van enkele maanden tot vele jaren [Falkson, 1990; Giordano, 2004; Greenberg, 1996; Hayes, 1995; Yamamoto, 1990]. Een belangrijke doelstelling bij de behandeling van het gemetastaseerde mammacarcinoom is het handhaven of verbeteren van de kwaliteit van leven door het bestrijden of voorkomen van klachten. Door de toename in nieuwe hormonale en cytostatische behandelopties is de vijfjaars overleving van gemetastaseerde patiënten gestegen van 15% in de periode 1989-1994 naar 23% in de periode 2005-2009. Een klein aantal patiënten met hormoongevoelige tumoren of met een complete remissie na chemotherapie kan zeer langdurige en stabiele remissies tonen na systemische behandeling [Bloom, 1962; Ellis, 2000; Hayes, 1995; Wood, 2005].

Diagnostiek

Aanbevelingen:

Bij klinische verdenking op een metastase wordt conventionele diagnostiek geadviseerd.

Na het stellen van de diagnose metastase is een volledig stadiëringsonderzoek aangewezen.

Histologische bevestiging van de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom wordt geadviseerd, ook voor bepaling van hormoonreceptor en HER2 overexpressie, en ter uitsluiting van een benigne afwijking of een andere primaire tumor.

Tumormarkerbepalingen van CA27.29, of CA15.3 of CEA worden bij het ontbreken van meetbare/evalueerbare ziekte geadviseerd om het effect van de behandeling te evalueren.

Literatuurbespreking:

Metastasering komt bij 75% van de patiënten aan het licht naar aanleiding van klachten [Rutgers, 1989]. De diagnostiek is gericht op de aard van de klachten en op de bevindingen bij lichamelijk onderzoek. Indien bij onderzoek naar aanleiding van klachten metastasen worden gedetecteerd moet een volledige stadiëring plaatsvinden (zie [Preoperatieve stadiëring](#)). Het doel hiervan is om andere en bedreigende tumorlokalisaties op te sporen, een prognose te bepalen en het effect van behandeling te evalueren. De lokalisatie en uitgebreidheid van de ziekte kunnen de therapiekeuze beïnvloeden.

Beeldvormend onderzoek

Klachten van het houdings- en bewegingsapparaat

Bij 85% van alle patiënten met gemetastaseerde ziekte treedt metastasering naar het skelet op [Wood, 2005; Ellis, 2000]. Het skelet is ook vaak de eerste localisatie van metastasen, met een voorkeur voor wervelkolom en bekken gevolgd door ribben, schedel en femur [Hamaoka, 2004].

De skeletscintigrafie is sensitief en geeft een goed overzicht van het gehele skelet en is het onderzoek van eerste keuze en wordt aangevuld met skeletfoto's van symptomatische en afwijkende gebieden. Dit kan eventueel verder uitgebreid worden met een MR onderzoek. Om riblaesies te beoordelen heeft CT de voorkeur, eventueel als onderdeel van FDG-PET-CT als volledige stadiëring geïndiceerd is.

Thoracale klachten

Intrathoracale metastasen van mammacarcinoom gaan vaak naar longen, pleura, mediastinum en luchtwegen. Ter inventarisatie wordt een X-thorax geadviseerd. CT-thorax is echter de belangrijkste modaliteit. Pleuritis carcinomatosa is bij 20% van alle patiënten met gemetastaseerde ziekte het eerste symptoom van metastasering, voor longmetastasen worden frequenties van 15-25% genoemd. Solitaire longlaesies blijken in ongeveer de helft van de gevallen te berusten op primair bronchuscarcinoom [Casey, 1984]. Histologische bevestiging is daarom noodzakelijk voor een adequate stadiëring en planning. Bij gedissemineerde ziekte zijn de mediastinale lymfklieren frequent aangedaan. Bij de beoordeling met CT is

de afmeting het belangrijkste criterium hetgeen een beperking is van de sensitiviteit. Hier kan FDG-PET-CT daarom van aanvullende waarde zijn. Pericardiale en myocardiale metastasen komen weinig voor en worden meestal gediagnosticeerd met echocardiografie.

Buikklachten

Bij 40-50% van alle patiënten met gemetastaseerde ziekte treedt metastasering naar de lever op [Wood, 2005; Ellis, 2000]. Levermetastasen zijn zelden solitair. Echografie is geschikt als screeningsmodaliteit, maar bij klinische verdenking op metastasen is CT abdomen het onderzoek van keuze. Evaluatie van het effect van systemische therapie wordt ook gedaan door middel van CT. MRI kan bijdragen aan de differentiatie van specifieke laesies [Shah, 2009].

Neurologische klachten

Hersenmetastasen treden bij 6-16% van patiënten met een gemetastaseerde ziekte op [Wood, 2005; Ellis, 2000]. De CT detecteert de meeste hersenmetastasen, maar MRI heeft een hogere sensitiviteit. Bij verdenking op epidurale metastasen is een MRI superieur. Tumorcellen in de liquor cerebrospinalis zijn bewijzend voor meningitis carcinomatosa, zie ook www.oncoline.nl/hersenmetastasen.

Histologisch onderzoek

Bij het vermoeden van metastasen dient de diagnose (indien mogelijk) histologisch geverifieerd te worden, om gemetastaseerde ziekte te bevestigen en te karakteriseren. Hormoonreceptoren en HER2 overexpressie kan een dynamisch patroon tonen in het beloop van gemetastaseerde ziekte. Verschil in PgR, ER en HER2 receptorstatus tussen primaire tumor en metastase is beschreven in 25%, 10% respectievelijk 3% van patiënten [Thompson, 2010; Hoefnagel 2010]. Verlies van hormoonreceptoren voorspelt ongevoeligheid voor hormonale behandeling [Kuukasjarvi, 1996]. Gezien de therapeutische consequenties is actuele histologische informatie gewenst. Bij een solitaire metastase is histologische of cytologische bevestiging geïndiceerd ter uitsluiting van een andere oorzaak van de afwijking, zoals een tweede primaire tumor.

Laboratoriumonderzoek

Laboratoriumonderzoek wordt verricht om twee redenen:

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

Bepalingen zouden minimaal moeten omvatten: bloedbeeld, leverfuncties, nierfunctie, calcium en albumine. De bestaande data over tumormarkers voor vroegdiagnostiek geven onvoldoende steun voor routinematig gebruik [Harris, 2007]. De tumormarkers CA27.29, CA15.3 of CEA kunnen eventueel gebruikt worden als parameter van ziekteactiviteit wanneer er geen goede meetbare parameters zijn (zoals bij sclerotische skeletmetastasen) [ASCO, 2007]. Soms kan men aan de hand van markerstijging eerder progressie vaststellen dan met andere parameters; dit geeft echter geen overlevingsvoordeel. Zonder klinische of radiologische progressie is dit in het algemeen onvoldoende reden om het therapiebeleid te wijzigen.

Een veelbelovende nieuwe ontwikkeling is het meten van circulerende tumorcellen (CTC's) als parameter voor de respons op therapie. Het aantal CTC's bepaald voor de start van systemische therapie goor gemetastaseerd mammacarcinoom lijkt een prognostische factor. In enkele studies bleek het CTC-aantal na elke kuur een maat voor de uiteindelijke uitkomst wat betreft PFS en OS. CTC's kunnen wellicht in de nabije toekomst gebruikt worden als parameter voor therapierespons bij moeilijk te evalueren ziekte (bv alleen botmetastasen) mits voor iedereen toegankelijk, en mits gebruik wordt gemaakt van een daarvoor gevalideerde test [Liu, 2009; Nakamura, 2010; Nole, 2008; Pierga 2011; Miller, 2010].

Conclusies:

Niveau 3	Bij klinische verdenking op skeletmetastasen is skeletscintigrafie het onderzoek van eerste keus, aangevuld met conventionele opnamen van symptomatische en afwijkende gebieden en zo nodig MRI. C Ellis 2000, Frederick 1997, Layer 1999, Nishimura 1999, Sheafor 1999, Hamaoka 2004
------------------------	---

Niveau 3	Bij klinische verdenking op thoracale of abdominale metastasen zijn X-thorax en echografie het onderzoek van eerste keus. Bij radiologische verdenking gevolgd door CT-thorax of CT-abdomen.
	C Costelloe 2009
Niveau 3	Histologische bevestiging van de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom is gewenst ook voor bepaling van hormoonreceptoren en HER2 overexpressie, en ter uitsluiting van een benigne afwijking of een andere primaire tumor.
	C NCCN guidelines 2010, ESMO guidelines 2010
Niveau 3	Bij het ontbreken van andere parameters kan met tumormarkers (CA 27.29, of CA 15.3 of CEA) het effect van systeemtherapie geëvalueerd worden.
	C ASCO guidelines 2007

Overwegingen:

Vrijwel overal heeft de introductie van de FDG-PET-CT het conventionele stadiëringsonderzoek vervangen. Er is echter nog geen duidelijke strategie ontwikkeld hoe om te gaan met specifieke mogelijk fout-positieve bevindingen. Zie ook [FDG-PET-CT bij PA-bevestigd mammacarcinoom](#).

Systemische therapie

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- Hormonale therapie
- Chemotherapie
- Doelgerichte therapie

Hormonale therapie

Aanbevelingen:

Patiënten met een gemetastaseerd ER+ en/of PgR+ mammacarcinoom komen in aanmerking voor hormonale therapie. De keuze van de hormonale therapie wordt bepaald door de menopauzale status van patiënte en het toxiciteitsprofiel van de therapie (zie onderstaand schema).

Bij snelle progressie, en vooral bij viscerale metastasen, verdient behandeling met chemotherapie de voorkeur.

Schema hormonale therapie

Hormonale lijn	Therapie	
	Premenopauzaal	Postmenopauzaal
1	Inductie postmenopauzale status (bij LHRH liefst combineren met tamoxifen)	A: Niet-steroidale aromataseremmers B: Steroidale aromataseremmers**
2	Als bij postmenopauzale patiënten	Anti-oestrogenen
3*	Indien een postmenopauzale status is bereikt, is combinatie/ behandeling met aromataseremmers mogelijk	A: Steroidale aromataseremmers**

		B: Niet-steroidale aromataseremmers Progestagenen Fulvestrant (500 mg per 4 weken)
--	--	--

* Er zijn onvoldoende gegevens over de optimale volgorde van hormonale interventie in de derde lijn. In uitzonderlijke situaties kan nog overwogen worden in laatste instantie farmacologische doseringen oestrogenen of androgenen te geven.

** Er zijn geen studies die superioriteit voor steroidale versus niet-steroidale aromataseremmers hebben aangetoond.

Literatuurbespreking:

Patiënten met een gemetastaseerd ER+ en/of PgR+ mammacarcinoom komen in aanmerking voor hormonale therapie. De clinical benefit (aantal patiënten met respons + stabiele ziekte) op eerstelijns hormonale therapie varieert van ongeveer 50% bij ER+/PgR- tumoren tot ongeveer 70% bij ER+/PgR+ tumoren [Clark, 1988]. De mediane duur van de clinical benefit is 12-18 maanden, maar kan zeer variabel zijn [Clark, 1988]. De reactie op hormonale therapie treedt soms langzaam op, een observatieperiode van 3 maanden of langer kan nodig zijn om regressie waar te nemen [Muss, 1994]. Patiënten met snelle progressie van de ziekte dan wel met uitgebreide viscerale metastasen worden mede daarom meestal primair behandeld met chemotherapie. De keuze van hormonale therapie hangt af van de menopauzale status van patiënt, het toxiciteitsprofiel van de medicamenten en het interval na adjuvante hormonale therapie [Falkson, 1991; Dickson, 2000]. De kans op een respons is voor alle hormonale behandelingen ongeveer gelijk. Tweedelijns hormoonbehandeling komt in aanmerking als er een respons of stabilisatie op eerstelijns endocriene therapie na progressie is opgetreden. De kans op respons neemt echter bij elke volgende lijn met ongeveer 50% af [Klijn, 2001]. Ook na chemotherapie kan hormonale therapie als consolidatie worden overwogen. De aanbevolen volgorde van hormonale manipulatie bij het gemetastaseerde mammacarcinoom is in onderstaand schema samengevat. Fase III studies tonen dat de aromataseremmers anastrozol, letrozol en exemestaan als eerstelijns therapie bij postmenopauzale patiënten meerwaarde hebben in vergelijking met tamoxifen [Bonnetterre, 2000; Mouridsen, 2001; Nabholz, 2000; Paridaens, 2004]. Deze meerwaarde bestaat uit een hogere responskans, een langere tijd tot progressie en langere tijd van overleven en minder trombo-embolische complicaties. Deze meerwaarde is een reden om aromataseremmers te adviseren als eerstelijns therapie bij postmenopauzale patiënten [Lonning, 2000; Mauri, 2006]. Na falen van een niet-steroidale aromataseremmer kan soms een respons optreden met de steroidale aromataseremmer exemestaan [Paridaens, 2004]. Het anti-oestrogeen fulvestrant bleek in een dosering van 250 mg i.m./4 weken in een gerandomiseerde studie vrijwel even effectief als tamoxifen in de eerste lijn en als anastrozol in de tweede lijn [Gibson, 2007; Howell, 2004]. Ook toont dit middel activiteit in de derde of vierde lijn [Osborne 2002]. Inmiddels blijkt met een hogere dosering (500mg) en oplaadschema een significant langere tijd tot progressie te kunnen worden bereikt ten opzichte van de eerdere standaarddosering van 250 mg [Di Leo, 2010]. De plaats ten opzichte van progestativa is nog niet goed duidelijk.

Conclusies:

<u>Niveau 1</u>	Bij premenopauzale patiënten met een gemetastaseerd, hormoonreceptorpositief mammacarcinoom geeft de combinatie tamoxifen met LHRH in de eerste lijn een langere ziekte-vrije overleving dan behandeling met een van beide middelen alleen. A1 Klijn 2001
<u>Niveau 1</u>	Bij postmenopauzale patiënten met een gemetastaseerd, hormoonreceptorpositief mammacarcinoom geven aromataseremmers (steroidale en niet-steroidale) in de eerste lijn een hoger remissiepercentage en een langere ziekte-vrije overleving dan tamoxifen. A2 Bonnetterre 2000, Mauri 2006, Mouridsen 2001, Nabholz 2000, Paridaens 2004

Chemotherapie

Aanbevelingen:

Chemotherapie is de behandeling van keuze indien:

- de hormoonreceptoren negatief zijn;
- hormonale therapie niet meer effectief lijkt te zijn;
- de ziekte snel progressief is;
- uitgebreide en snelgroeiende viscerale metastasen zijn opgetreden (long, lever, lymfangitis);
- ernstige cytopenie als gevolg van massale beenmerg metastasering aanwezig is.

Anthracycline bevattende schema's verdienen de voorkeur als primaire behandeling.

Bij anthracycline voorbehandeling is liposomaal doxorubicine te overwegen.

Volgorde lijnen van chemotherapie

Na progressie onder eerstelijns chemotherapie is geen optimale keuze voor de volgorde van volgende lijnen chemotherapie aan te geven. De keus tussen een combinatie van cytostatica, danwel sequentiële toediening dient te worden gemaakt op grond van de remissiekans, de toxiciteit en de kwaliteit van leven.

Dosisescalatie dient niet buiten studieverband te worden toegepast.

Literatuurbespreking:

Chemotherapie is de behandeling van keuze indien:

- de hormoonreceptoren negatief zijn;
- hormonale therapie niet meer effectief lijkt te zijn;
- de ziekte snel progressief is;
- uitgebreide en snelgroeiende viscerale metastasen zijn opgetreden, (long, lever, lymfangitis);
- ernstige cytopenie als gevolg van massale beenmerg metastasering aanwezig is.

Bij chemotherapie is de kans op respons even groot als bij hormonale therapie, maar er wordt vaak sneller effect gezien. Indien het mammacarcinoom meer dan 6-12 maanden na beëindiging van adjuvante chemotherapie recidiveert, kan dezelfde combinatie worden overwogen met redelijke kans op respons, afhankelijk van het gebruikte schema (cave cumulatieve dosis anthracyclines: doxorubicine 450 mg/m² en epirubicine 900 mg/m²), mede afhankelijk van leeftijd en comorbiditeit. Bij een recidief binnen deze periode is het raadzaam een ander schema toe te passen. Voor patiënten met een tumor met HER2 overexpressie: zie [Doelgerichte therapie](#).

Anthracyclines en taxanen, combinaties en volgorde

De kans op een respons met de standaard chemotherapieschema's als eerstelijns behandeling is ongeveer 40-60% met een mediane responsduur van 8-12 maanden [Bontenbal, 1998]. Eerstelijns chemotherapie kan bestaan uit een anthracycline bevattend schema (FAC, FEC, AC, EC etc.) of taxanen (paclitaxel/docetaxel). In de meeste studies is de responskans groter en de responsduur en tijd tot progressie langer bij gebruik van anthracycline bevattende schema's ten opzichte van bijvoorbeeld CMF chemotherapie [Bontenbal, 1998]. Echter, slechts in enkele studies wordt een overlevingsvoordeel van anthracycline bevattende chemotherapie gezien ten opzichte van CMF [Fossati, 1998].

Er zijn negen studies die een anthracycline + taxaan bevattende combinatie vergeleken met een standaard anthracycline bevattend schema, FEC of FAC, AC of EC [Biganzoli, 2002; Bontenbal, 2005; Jassem, 2001; Langle, 2005; Luck, 2000; Mackey, 2002; Nabholz, 2003; Sledge, 2003; Tubiana-Hulin, 2003]. De anthracycline/paclitaxel combinaties (vijf studies) zijn minstens zo 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 [Biganzoli, 2002; Jassem, 2001; Langle, 2005; Luck, 2000; Sledge, 2003]. Uit de 4 studies waarin een anthracycline/docetaxel schema vergeleken is met standaard, anthracycline-bevattende chemotherapie blijkt, dat de combinatie anthracycline/docetaxel in alle studies leidt tot significant hogere responspercentages en in drie studies ook tot een langere ziektevrije overleving. De overleving is in twee studies langer met de anthracycline/docetaxel combinatie [Bontenbal, 2005;

Mackey, 2002; Nabholz, 2003; Tubiana-Hulin, 2003]. De combinatie anthracycline/docetaxel is derhalve effectief, maar het verschil in neutropene koorts met standaardkuren (20-30% vs. 2-10%) maakt een dergelijk schema niet toepasbaar zonder ondersteuning met groeifactoren.

Slechts in enkele gerandomiseerde studies is sequentiële behandeling met een anthracycline en een taxaan vergeleken met een combinatie van beide middelen [Conte, 2004]. Ondanks hogere respons percentages en een langere ziektevrije overleving met combinatie- therapie in één studie was er geen verschil in overleving. De meta-analyses m.b.t. de effectiviteit van de anthracycline/taxaan combinaties versus standaard chemotherapie schema's laten zien dat deze combinaties wel een langere progressievrije overleving bewerkstelligen, maar geen toename in totale overleving [Gheri, 2005; Seidman, 2004; Piccart-Gebhart, 2007]. Er zijn inmiddels ook studies met liposomaal doxorubicine in de eerste lijn [GEBU, 2010].

Capecitabine is een effectief middel gebleken na voorbehandeling met anthracyclines en taxanen [Ershler, 2006]. Combinatie met docetaxel leidde tot een langere PFS en OS dan met capecitabine alleen [O'Shaughnessy, 2002]. Deze combinatie wordt momenteel vergeleken met sequentiële toepassing van beide middelen (NCT00415285). Docetaxel in combinatie met capecitabine was effectiever dan docetaxel met epirubicine, met een PFS van 12 vs. 7 maanden, mediane overleving 37 vs. 27 maanden [Bachelot, 2009]. Echter, een combinatie van capecitabine met gemcitabine bleek even effectief als maar minder toxisch dan capecitabine met docetaxel [Chan, 2009].

Samenvattend:

- Anthracyclines en taxanen zijn de meest effectieve middelen bij gemetastaseerd mammacarcinoom.
- Bij de keuze van eerste- en tweedelijns chemotherapie moet rekening worden gehouden met eerdere adjuvante therapie (tijdsinterval, cumulatieve dosis anthracyclines), de noodzaak voor hoge responskans en langere responsduur versus meer toxiciteit (combinatie versus sequentiële behandeling).
- Meerdere studies hebben laten zien dat een wekelijks schema paclitaxel effectiever is dan driewekelijks toediening, [Jones, 2005; Piccart-Gebhart, 2007; Sparano, 2007; Tabernero, 2004] terwijl een driewekelijks schema van docetaxel juist effectiever blijkt dan een wekelijks regime [Jones, 2005; Sparano, 2007].

Volgende lijnen van chemotherapie

Keuze van behandelingschema, volgorde van behandeling, combinatie of sequentieel

Patiënten die al eerder behandeld zijn met een anthracycline/taxaan komen bij progressie na eerdere respons in aanmerking voor hernieuwde behandeling, afhankelijk van de conditie van de patiënt (performance status), behandelwens, leeftijd en comorbiditeit. Er bestaat weinig tot geen vergelijkend onderzoek tussen eigentijdse alternatieven zoals capecitabine [O'Shaughnessy, 2002; Seidman, 2002; Ershler, 2006], vinorelbine [Kerbrat, 2007; Ejlersen, 2004], gemcitabine [Chan, 2005; Martin, 2007], (gepegyleerd) liposomaal doxorubicine (PLD) [Keller, 2004; O'Brien, 2004; Sparano, 2007; GEBU, 2010] of mitoxantrone [Namer, 2001]. Een optimale keuze of volgorde is derhalve niet aan te geven. De responspercentages en de duur van de respons op deze middelen na voorbehandeling zijn meestal beperkt [Seidman, 2002]. Vaak wordt in de derde lijn (na anthracycline en taxaan) gekozen voor capecitabine. Bij het bereiken van remissie of stabiele situatie kan de behandeling na de eerste 6 kuren worden voortgezet, mits de kwaliteit van leven niet ernstig negatief wordt beïnvloed. Meestal zullen echter niet meer dan 6-9 kuren worden gegeven. De overlevingswinst van een combinatie is bovendien zelden vergeleken met sequentiële toepassing van dezelfde middelen, wat meestal resulteert in minder bijwerkingen met een betere kwaliteit van leven [Carrick, 2005; Jones, 2006; Miles, 2002; Ershler, 2006]. Pleuravocht of ascites kunnen vertraagde excretie van methotrexaat veroorzaken door ophoping van dit middel in deze derde ruimte met toename van mucositis en myelotoxiciteit.

Conclusies:

Niveau 3	De kans op een respons met de standaard chemotherapie schema's als eerstelijns behandeling is ongeveer 40-60% met een mediane responsduur van 8-12 maanden. Bij gebruik van anthracycline bevattende schema's ten opzichte van bijvoorbeeld CMF is de responskans groter, de responsduur is langer en de tijd tot progressie langer.
-----------------	--

B	Bontenbal 1998
<u>Niveau 1</u>	Taxoïden zijn minder effectief dan een adequaat gedoseerd anthracycline. Toevoegen van een taxoïd aan anthracycline bevattende therapie verlengt wel het progressievrije interval, maar niet de overleving. A1 Gherzi 2005, Piccart-Gebhart 2007
<u>Niveau 3</u>	Capecitabine is een effectief middel gebleken na voorbehandeling met anthracyclines en taxanen. C Ershler 2006
<u>Niveau 1</u>	Combinatie van twee cytostatica geeft een hogere responskans en langer progressievrij interval- dan sequentiële behandeling, maar ook meer bijwerkingen. Toevoeging van een derde middel levert geen overlevingswinst op, wel meer toxiciteit. A1 Carrick 2005, Jones 2006

Doelgerichte Therapie

Aanbevelingen:

Voor patiënten met een HER2 positief gemetastaseerd mammacarcinoom, die al anthracycline bevattende therapie hebben gehad, heeft de combinatie van trastuzumab met vinorelbine of een taxaan (zowel paclitaxel als docetaxel) als eerstelijns therapie de voorkeur.

Voor patiënten met een HER2 positief gemetastaseerd mammacarcinoom, die trastuzumab resistentie ontwikkelen, heeft het voortzetten van HER2 blokkade bij vervolgbehandelingen de voorkeur boven een vervolgbehandeling zonder HER2 blokkade.

Bij patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom met zowel hormoonreceptor- als HER2 overexpressie, heeft de combinatie van HER2 blokkade met hormonale therapie de voorkeur boven hormonale behandeling alleen.

Wanneer gekozen wordt voor wekelijks paclitaxel als eerstelijns behandeling is het zinvol om bevacizumab hieraan toe te voegen.

Literatuurbespreking:

HER2 blokkade

10-15% van de mammacarcinomen toont overexpressie van het HER2 [Baselga 2000]. Deze patiënten komen in aanmerking voor behandeling met trastuzumab. Behandeling met trastuzumab monotherapie resulteerde in fase II studies bij 10-20% van de intensief voorbehandelde patiënten in een objectieve respons, met een responsduur van ongeveer 9 maanden [Cobleigh 1999, Estrevez 2003]. In de studie van Vogel (2002) werd trastuzumab monotherapie gegeven als eerstelijns behandeling. De kans op een respons was in deze studie ongeveer 35% met een mediane responsduur van meer dan 12 maanden. Op grond van fase II studies lijkt trastuzumab bovendien de effectiviteit van diverse cytostatica te verhogen [Burstin 2001, Marty 2005, Slamon 2001]. Combinaties van trastuzumab met paclitaxel, doxorubicine en docetaxel toonden een langere (progressievrije) overleving in gerandomiseerde fase II/III studies [Slamon 2001, Chan 2007, Geyer 2006]. Patiënten met HER2 overexpressie komen in aanmerking voor behandeling met trastuzumab, bij voorkeur in combinatie met chemotherapie. Patiënten die al anthracycline-bevattende adjuvante chemotherapie hebben gehad, komen in aanmerking voor een combinatie van een taxaan of vinorelbine met trastuzumab. Combinatie met anthracyclines dient vermeden te worden vanwege de verhoogde kans op cardiotoxiciteit. Combinatie met liposomaal doxorubicine lijkt echter wel goed mogelijk [Sparano 2007].

Combinatie van trastuzumab met andere cytostatica zoals vinorelbine lijkt eveneens effectiever dan behandeling met deze middelen alleen [Bartsch, 2007; Chan, 2007]. Behandeling met trastuzumab monotherapie wordt niet aangeraden, maar wel kan de behandeling na voltooiën van de cytostatische kuren worden voortgezet. Als resistentie tegen trastuzumab is opgetreden, is het voortzetten van trastuzumab bij volgende behandelingslijnen effectiever, zo blijkt uit twee gerandomiseerde fase III studies [von Minckwitz, 2009; Blackwell, 2010]. De combinatie van capecitabine met trastuzumab verbeterde de responsekans en tijd tot progressie, in vergelijking met capecitabine alleen (respectievelijk 48% vs. 27%; $p=0,011$; 8,2 vs. 5,6 maanden, $p=0,034$) [von Minckwitz, 2009]. Combinatie van trastuzumab met lapatinib verbeterde de clinical benefit en progressie vrije overleving in vergelijking met lapatinib alleen (respectievelijk 24,7% vs. 12,4%; $p=0,01$; HR 0,73; $p=0,008$) [Blackwell, 2010]. Meerdere retrospectieve analyses ondersteunen deze bevinding [Fountzilias, 2003; Tripathy, 2004; Gelmon, 2004]. Ziekteprogressie tijdens behandeling met trastuzumab uit zich regelmatig door metastasen in het centraal zenuwstelsel, maar een gunstig effect van screening met een MRI-cerebrum of profylactische schedelbestraling is niet aangetoond. Lapatinib heeft hierop mogelijk een preventief effect [Geyer, 2006].

De combinatie van trastuzumab met hormonale therapie werd onderzocht in de TanDEM studie [Kaufman, 2009]. Hierbij werden 207 postmenopauzale vrouwen met zowel hormoonreceptor positief als HER2 positief gemetastaseerd mammacarcinoom gerandomiseerd voor anastrozol met of zonder trastuzumab. De responskans, progressievrije overleving en clinical benefit verbeterden met de combinatie (respectievelijk 20,3% vs. 6,8%, $p=0,018$; 4,8 vs. 2,4 maanden, $p=0,0016$ en 42,7 vs. 27,9%, $p=0,026$). Combinatie van letrozol met lapatinib liet een vergelijkbare verbeteringen zien [Johnston, 2009]. Daarom is de toevoeging van HER2 blokkade bij patiënten met een indicatie voor hormonale therapie van meerwaarde en kan overwogen worden bij patiënten bij wie het klinisch gedrag van de tumor agressief is terwijl chemotherapie niet de eerste keuze is.

De cardiotoxiciteit van trastuzumab is meestal reversibel met conservatieve maatregelen. Herintroductie van trastuzumab bij patiënten, na een onderbreking in verband met (a)symptomatische cardiotoxiciteit, was in 62%-88% van de patiënten uitvoerbaar, zonder dat opnieuw verslechtering van de LVEF optrad [Guarneri, 2006; Ewer, 2005]. Indien dit wel het geval was, bleek in 50% van de patiënten voortzetting van de trastuzumab alsnog mogelijk te zijn, omdat de LVEF zich op een lager niveau stabiliseerde [Ewer, 2005]. Deze gegevens ondersteunen het langdurig gebruik van trastuzumab waarvan de gunstige effecten opwegen tegen beheersbare (cardio)toxiciteit.

HER2 blokkade middels lapatinib kan worden toegepast bij patiënten die resistent zijn geworden voor trastuzumab. In combinatie met capecitabine verlengt het de tijd tot progressie met enkele maanden [Blackwell, 2010; Geyer, 2006]. In deze studie traden symptomatische hersenmetastasen minder vaak op in de met lapatinib behandelde onderzoeksarm.

Bevacizumab

Bevacizumab is een monoklonaal antilichaam, gericht tegen de circulerende vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF). Hierdoor wordt de binding van VEGF aan de op het oppervlak van endotheelcellen aanwezige VEGFR-1 (Flt-1) en VEGFR-2 (KDR) receptoren belemmerd. De verminderde activiteit van VEGF belemmert de nieuwvorming van bloedvaten in tumoren, waardoor de tumorgroei wordt vertraagd.

In drie fase III studies is de waarde van toevoeging van bevacizumab aan eerstelijns chemotherapie bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom onderzocht. In de E2100 studie van Miller (2007) werd bevacizumab toegevoegd aan een wekelijks schema met paclitaxel als eerstelijns behandeling. De mediane progressievrije overleving van patiënten behandeld met bevacizumab en paclitaxel bedroeg respectievelijk 11,8 maanden, vs. 5,9 maanden voor paclitaxel alleen (HR 0,60; $p<0,0001$). Bij een mediane vervolgdur van 22,6 maanden bedroeg de mediane overleving 26,7 vs. 25,2 maanden (HR 0,88; 95%CI 0,66-1,03; $p=0,137$). Na één jaar was 82,3% van de patiënten nog in leven tegen 73,8% ($p=0,007$). In de AVADO studie werd bevacizumab toegevoegd aan een driewekelijks schema van docetaxel in eerste lijn. In de RIBBON 1 studie werd de combinatie van bevacizumab met capecitabine, anthracycline-bevattende chemotherapie of een taxaan (anders dan paclitaxel) vergeleken met alleen chemotherapie. In beide studies werd een significante verbetering van respons rate en een toename van 1 tot 2,9 maanden in progressievrije overleving gevonden, maar was er geen verlenging van de algehele overleving [Miles, 2010; Robert, 2011]. Bevacizumab in combinatie met wekelijks paclitaxel als eerstelijns chemotherapie heeft dus meerwaarde, en is door de EMA voor deze indicatie geregistreerd.

Bevacizumab is in combinatie met capecitabine aanvankelijk onderzocht als tweede- of derdelijns therapie bij patiënten met gemetastaseerde mammacarcinoom [Miller, 2005]. De combinatie werd vergeleken met capecitabine alleen. Hoewel combinatietherapie werkzamer was dan capecitabine alleen (respons rate 20 vs. 9%) resulteerde dit niet in een significante verlenging van de progressievrije (4,9 vs. 4,2 maanden) of algehele overleving (15,1 vs. 14,5 maanden). Toevoeging van bevacizumab aan tweedelijns chemotherapie bestaande uit een taxaan, gemcitabine, capecitabine of vinorelbine in de RIBBON-2 studie gaf weinig extra bijwerkingen en resulteerde in een verlenging van de progressievrije overleving van 5,1 naar 7,2 maanden [O'Shaughnessy, 2008]. De waarde van bevacizumab in tweede of latere lijn is nog onduidelijk.

Conclusies:

Niveau 1	Bij patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom met overexpressie van HER2 blijkt de combinatie van trastuzumab met een anthracycline of een taxaan (zowel paclitaxel als docetaxel) als eerstelijns therapie effectiever dan monotherapie. A2 Chan 2007, Marty 2005, Slamon 2001
Niveau 1	Toevoegen van trastuzumab aan taxanen of vinorelbine bevattende chemotherapie in de eerste lijn vergroot de kans op remissie en verlengt het progressievrije interval en de overleving bij patiënten met HER2 positieve tumoren. A2 Chan 2007, Marty 2005, Slamon 2001
Niveau 1	Bij het ontwikkelen van trastuzumab resistentie, is het voortzetten van HER2 blokkade in combinatie met de vervolgbehandeling effectiever dan een vervolgbehandeling zonder HER2 blokkade. A2 von Minckwitz 2009, Blackwell 2010
Niveau 1	Toevoegen van HER2 blokkade aan hormonale therapie verbetert de response, de progressievrije overleving en clinical benefit bij patiënten met een hormoonreceptor- en HER2 positieve tumor. A2 Kaufman 2009, Johnston 2009
Niveau 3	Toevoeging van bevacizumab aan wekelijks paclitaxel in de eerste lijn is effectiever dan behandeling met paclitaxel alleen. Bevacizumab verlengt de progressievrije overleving tegen een toename van bijwerkingen; er is geen toename in overleving. B Miller 2007

Bisfosfonaten

Aanbevelingen:

Bij botmetastasering wordt behandeling met bisfosfonaten geadviseerd, zowel in combinatie met hormonale- als met chemotherapie.

Literatuurbespreking:

Skeletmetastasen van een mammacarcinoom kunnen leiden tot pijn, hypercalciëmie, pathologische fracturen en wervelfracturen met myelumcompressie. Door behandeling met intraveneuze bisfosfonaten wordt het optreden van deze complicaties met ongeveer een derde verminderd. Tevens wordt het interval tot de volgende complicatie met een aantal maanden verlengd [Hillner, 2003; Theriault, 1999; Kohno, 2005; Rosen, 2003; Pavlakakis, 2005]. In meerdere studies is aangetoond dat bisfosfonaten de kwaliteit van leven

kunnen verbeteren en de progressievrije periode van het mammacarcinoom verlengen [Hillner, 2003]. Studies die de effectiviteit van orale met intraveneuze bisfosfonaten hebben vergeleken, ontbreken helaas nog [Theriault, 1999; Kohno, 2005].

De bijwerkingen zijn in de regel mild. Ongeveer een derde van de patiënten ervaart een acute reactie binnen 2 dagen na toediening van intraveneuze bisfosfonaten, die na 24 tot 48 uur verdwenen is, bestaande uit koorts, griepachtige verschijnselen en botpijn.

Bisfosfonaten mogen niet te snel intraveneus toegediend worden en de nierfunctie dient regelmatig gecontroleerd te worden wegens de kans op tubulusschade en nierinsufficiëntie (0,1-1%) [Hillner, 2003].

Een andere mogelijke bijwerking van langdurig intraveneus toegediende bisfosfonaten, met name van zoledronaat en pamidronaat, is osteonecrose van de kaak na tandheelkundige ingrepen. Indien mogelijk dient een carieus gebit voor het begin van behandeling of liefst binnen 1 à 2 maanden gesaneerd te worden [Woo, 2006]. Orale bisfosfonaten kunnen met name gastrointestinale klachten geven, mede doordat inname voor de maaltijd met water moet geschieden zonder andere medicatie (die vaak calciumlactaat als vulmiddel bevat). Goede instructie voor inname is daarom van belang.

Onduidelijk is nog op welk moment men het beste met de behandeling kan starten. Daarnaast is onbekend wat de optimale dosis, het optimale dosisinterval en de optimale duur van de behandeling met bisfosfonaten is. Vooralsnog wordt aanbevolen te starten zodra botdestructie is aangetoond en met de behandeling door te gaan tot de conditie van de patiënte 'substantieel' achteruit gaat [Pavlakis, 2005; Body, 2004].

Conclusies:

Niveau 1	Bisfosfonaten verminderen de progressie en morbiditeit van botmetastasen.	
	A1	Hillner 2003, Pavlakis 2005
	A2	Theriault 1999, Kohno 2005, Body 2004

Behandeling bij comorbiditeit

Literatuurbespreking:

Vooral bij cytostatische behandeling van oudere patiënten moet rekening worden gehouden met verminderde orgaanfunctie. Gestoorde leverfuncties geven problemen met de afbraak en uitscheiding van taxanen, anthracyclines, vinorelbine en gemcitabine. Bij verhoogd bilirubine is zeker dosisreductie aangewezen. Het is nog steeds controversieel of ook voor cyclofosfamide dosisaanpassing noodzakelijk is. Verminderde nierfunctie (hetgeen bij ouderen ook bij een normale serum creatinine waarde het geval kan zijn) kan problemen geven bij toediening van methotrexaat en capecitabine. De cardiotoxiciteit van anthracyclines kan worden versterkt door de leeftijd, voorgaande bestraling, diabetes, hypertensie en voorgaande behandeling [Mary, 2007; Ryberg, 2007]. De maximale tolereerbare dosis van epirubicine lijkt in deze categorie patiënten dan ook lager te zijn dan de gebruikelijke cumulatieve dosis van 900 mg/m².

Conclusies:

Niveau 2	Behandeling van patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom en comorbiditeit is complex: cardiotoxiciteit van anthracyclines, de leeftijd, voorgaande bestraling, diabetes, hypertensie, gestoorde orgaanfunctie, co-medicatie en voorgaande behandeling kunnen hierin een belangrijke rol spelen.	
	B	Mary 2007, Ryberg 2007

Het hereditair mammacarcinoom

Literatuurbespreking:

Bij dragers van een BRCA1/2 mutatie lijken remmers van DNA excisie repair, de zogenaamde PARP (poly(ADP-ribose) polymerase) remmers effectief te zijn, maar de gebruikte middelen iniparib en olaparib zijn nog niet voor deze indicatie geregistreerd [O'Shaughnessy, 2010]. Vooralnog zijn dezelfde palliatieve behandelingschema's op deze groep van toepassing.

Palliatieve chirurgie en radiotherapie

Aanbevelingen:

Bij (pijn-) klachten op basis van metastasering dient altijd palliatieve kortdurende radiotherapie overwogen te worden. Dit geldt voor metastasen in bijvoorbeeld hersenen, lymfklieren, huid/subcutis en skelet. Bij klachten van de primaire tumor in de mamma kan locale radiotherapie overwogen worden.

Kortdurende palliatieve radiotherapie kan in principe herhaald worden bij terugkeer van klachten.

Ter bestrijding van pijnklachten veroorzaakt door skeletmetastasen heeft het geven van een eenmalige dosis van 8 Gy de voorkeur. Bij uitgebreide osteolyse of dreigende fracturering, heeft een gefractioneerd schema de voorkeur tot 20-30 Gy. Bij lange pijpbeenderen dient altijd een stabiliserende osteosynthese overwogen te worden.

Bij beperkte intracerebrale metastasering (1-3 metastasen, diameter < 4 cm) dient stereotactische bestraling overwogen te worden in plaats van bestraling van de gehele hersenen.

Spoedradiotherapie (binnen 24 uur na diagnose) is geïndiceerd bij aangetoonde epidurale myelum/caudacompressie op de MRI ter voorkoming van progressie en het irreversibel worden van de neurologische klachten. Radiotherapie kan leiden tot functioneel herstel.

Bij patiënten met wervelmetastasen en een goede prognose moet de combinatie met neurochirurgisch / orthopedisch ingrijpen overwogen worden. Indien de patiënt niet in aanmerking komt voor een operatie, dient een hogere totaaldosis overwogen te worden (30 Gy), ter voorkoming van recidief klachten.

Literatuurbespreking:

Radiotherapie speelt een belangrijke rol bij de behandeling van klachten veroorzaakt door metastasen van het mammacarcinoom. Hierbij kunnen zowel eenmalige als meer gefractioneerde bestralingen effectief zijn in het verminderen of voorkomen van klachten. Palliatieve radiotherapie van de primaire tumor in de mamma kan bij (dreigende) ulceratie overwogen worden. In enkele gevallen is palliatieve chirurgie aangewezen.

De belangrijkste indicaties voor palliatieve radiotherapie en/of chirurgie zijn:

Pijnlijke skeletmetastasen of (dreigende) pathologische fracturen

Bij pijnlijke metastasen in het bot is radiotherapie een effectieve behandelmodaliteit; het merendeel van de patiënten ondervindt een significante afname van de pijn en bij 33-50% verdwijnt de pijn zelfs volledig [Chow, 2007; van der Linden, 2004]. In de meeste gevallen, ook bij patiënten met een verwachte betere prognose [van der Linden, 2006], kan volstaan worden met een eenmalige bestraling (8 Gy), die na verloop van tijd, indien nodig, herhaald kan worden [Sze, 2004]. Bij uitgebreide osteolytische laesies in lange pijpbeenderen met kans op een pathologische fractuur [van der Linden, 2003] of bij wervelmetastasen met myelumbredeiging zonder neurologische klachten wordt over het algemeen gekozen voor een hogere dosis in een gefractioneerd schema. Hierbij is het doel van de behandeling behalve pijnreductie ook inductie van remineralisatie ter versteviging van het bot [Koswig, 1999]. Bij dreigende pathologische fracturen in lange pijpbeenderen moet overigens, gezien de morbiditeit van het optreden van een spontane fractuur eerst een profylactisch chirurgisch stabiliserende ingreep overwogen worden. Indien er al een fractuur is opgetreden, volgt eerst chirurgische stabilisatie, gecombineerd met postoperatieve radiotherapie

ter voorkoming van luxatie van het osteosynthese materiaal door lokale tumorprogressie [Townsend, 1995]. Bij door osteolytische metastasen ingezakte wervels kan ook een vertebroplastiek overwogen worden ter versteviging van de wervel [Mendel, 2009]. Bij progressieve hersenzenuwuitval veroorzaakt door ossale schedelbasismetastasen is spoed radiotherapie geïndiceerd om irreversibele uitval te voorkomen.

Epidurale myelum- of caudacompressie bij spinale metastasen

Bij patiënten met neurologische klachten ten gevolge van myelum- of caudacompressie is haast geboden gezien de toegenomen kans op irreversibele neurologische uitval bij langer wachten. Het functieherstel kan in sommige gevallen aanzienlijk gunstiger zijn na spoed neurochirurgisch ingrijpen gevolgd door radiotherapie, dan na radiotherapie alleen [Patchell, 2005]. Echter, er dient in dat geval sprake te zijn van wervelmetastasen op hooguit enkele niveaus, een goede conditie, een redelijke levensverwachting, beperkte ziekteactiviteit elders en een leeftijd jonger dan 65 jaar [Chi, 2009]. Het grootste deel van de patiënten komt hierdoor niet in aanmerking voor een operatie. Radiotherapie dient bij voorkeur zo snel mogelijk gegeven te worden omdat het behandelresultaat sterk afhankelijk is van de neurologische restfunctie en van de snelheid van het ontstaan van de neurologische klachten [Rades 2002]. Indien de patiënt nog ambulant is, maar progressieve uitval heeft, kan spoed radiotherapie (binnen 24 uur) leiden tot herstel of stabilisatie van de neurologische uitvalsverschijnselen. Bij langer bestaande stabiele neurologische klachten is er geen directe haast. Bij reeds opgetreden paraplegie zal een groot deel van de patiënten bedlegerig blijven [Rades, 2006]. Bij neurologische klachten is het van belang zo snel mogelijk te starten met hoog gedoseerde orale/iv dexamethason om compressie van de oedeemcomponent teniet te doen. Kortdurende radiotherapie (1-2x8 Gy, of 5x4 Gy) is de behandeling van keuze bij patiënten met een matige prognose (< 1 jaar) [Maranzano, 2009]. Bij een betere prognose en beperkte ziekteactiviteit elders dient een hogere dosis, bijvoorbeeld 30 Gy in 10 fracties, overwogen te worden [Rades, 2010].

Zie voor verdere overwegingen de landelijke Richtlijn Spinale epidurale metastasen op <http://oncoline.nl/spinale-epidurale-metastasen>.

Hersenmetastasen

Hersenmetastasen veroorzaken vaak ernstige neurologische symptomen die de kwaliteit van leven sterk kunnen doen afnemen. Na het stellen van de diagnose wordt gestart met Dexamethason waardoor het tumorgeïnduceerde oedeem en daarmee de hersendruk verminderen. Doel van bestraling is afname of stabilisatie van de metastasen en van de neurologische uitvalsverschijnselen, vermindering van dexamethason-afhankelijkheid en een beperkte overlevingswinst [Bezjak, 2002, Tsao, 2005]. Een bruikbare methode voor het inschatten van de prognose en daarmee de waarde van palliatieve radiotherapie is de GPA classificatie [Sperduto, 2011].

In een klein percentage van de patiënten is er sprake van een solitaire hersenmetastase. Intensievere lokale behandeling kan leiden tot een significante verbetering van de overleving. Hierbij kan overwogen worden om een metastasectomie te verrichten. Bij patiënten met 1 tot 3 metastasen, een diameter van < 4 cm, die verder weinig ziekteactiviteit hebben, is stereotactische bestraling een goed alternatief voor chirurgie [Akyurek, 2007; Rades, 2007; Kocher, 2011]. Indien in een later stadium recidief metastasen optreden kan nog aanvullende stereotactie of totale hersenbestraling gegeven worden [Chang, 2009].

Zie voor verdere overwegingen de landelijke Richtlijn Hersenmetastasen op <http://www.oncoline.nl/hersenmetastasen>.

Meningitis carcinomatosa

Bij neurologische uitvalsverschijnselen door tumordeposities in de meningen kan de behandeling bestaan uit radiotherapie op locaties die klinisch bedreigende verschijnselen veroorzaken. Meestal betreft dit de gehele hersenen tot en met de schedelbasis, soms ook het gehele myelum en/of cauda equina. Aangezien de bloed-hersenbarriere bij een meningitis carcinomatosa veelal niet functioneert kan systemische therapie ook effectief zijn. Dit is mede afhankelijk van de conditie van de patiënt en eventuele ziekteactiviteit elders bepaalt mede voor welke modaliteit word gekozen.

Zie voor verdere overwegingen de landelijke Richtlijn Leptomeningeale metastasen op <http://www.oncoline.nl/leptomeningeale-metastasen>.

Progressief, ulcererend en/of bloedend mammacarcinoom of lymfkliermetastasen

Radiotherapie heeft een gunstige invloed op lokaal progressieve, ulcererende en/of bloedende primaire tumoren of op metastasen in huid, subcutis of lymfklieren. Een eenmalige dosis van 6 Gy of 20 Gy in 5 fracties kan een goed pijnstillend en/of hemostatisch effect hebben. Bij grote en/of ulcererende laesies zal, afhankelijk van de conditie van de patiënt, gekozen worden voor een hoger gedoseerd gefractioneerd

bestralingsschema. Een combinatie van hyperthermie en lokale radiotherapie kan overwogen worden bij patiënten die al eerder tot een hoge dosis bestraald zijn [Zagar, 2010].

Tumorf infiltratie van de plexus brachialis

Tumorf infiltratie van de plexus brachialis is meestal het gevolg van periclavculaire lymfkliermetastasering. Vroegtijdige diagnostiek is van belang om ernstige, chronische pijnklachten en neurologische uitval met verlies van arm/schouderfunctie te voorkomen. Hooggedoseerde radiotherapie biedt een deel van de patiënten goede palliatie van de **pijn** en voorkomt (verdere) neurologische uitval.

Orbita- en intraoculaire metastasen

Zowel metastasen in de orbita als in de choroidea vormen een indicatie voor radiotherapie. Deze behandeling heeft een gunstige invloed op de ptosis en oogbolbewegingen en leidt bij de meeste patiënten tot afname van pijnklachten, tot behoud of zelfs herstel van de visus [Wiegel, 2002]. Afhankelijk van de ernst en progressie van de klachten is er een spoedindicatie.

Conclusies:

Niveau 1	Radiotherapie is effectief ter palliatie van pijnklachten veroorzaakt door skeletmetastasen. A2 Chow 2007, van der Linden 2006, van der Linden 2004, Sze 2004
Niveau 1	Een eenmalige dosis van 8 Gy en 6x4 Gy resulteert bij het merendeel van de patiënten in eenzelfde en aanzienlijke afname van de pijn. A2 van der Linden 2006, Sze 2004
Niveau 1	Neurologische verschijnselen die duiden op epidurale myelum/caudacompressie zijn een spoedindicatie voor dexamethason en radiotherapie. Bij patiënten met een goede prognose en conditie, beperkte wervelmetastasering en ziekteactiviteit elders, en een leeftijd < 65 jaar heeft primair neurochirurgisch/ orthopedisch ingrijpen de voorkeur. Radiotherapie kan in veel gevallen verdere neurologische uitval als gevolg van epidurale myelum/caudacompressie voorkomen en leiden tot functioneel herstel. A2 Patchell 2005, Chi 2009, Maranzano 2009 B Rades 2002, Rades 2006, Rades 2010
Niveau 1	Radiotherapie kan verdere neurologische uitval als gevolg van hersenmetastasering voorkomen, leiden tot functioneel herstel en tot een beperkte toename van de overleving. A2 Koch 2011, Chang 2009 B Bezjak 2002, Verhagen 2006, Sperduto 2010

Behandeling van specifieke problemen

Literatuurbespreking:

Door de sterk verbeterde behandeling van het mammacarcinoom en van de metastasen is de levensverwachting van patiënten met een mammacarcinoom toegenomen. De behandelingen en de symptomen van voortgeschreden ziekte hebben tot gevolg, dat er sprake kan zijn van een breed scala aan niet-tumorspecifieke klachten. Via www.pallialine.nl - de database met richtlijnen voor de palliatieve zorg van het IKNL - is een uitgebreide set van landelijk opgestelde multidisciplinaire richtlijnen te vinden. Zowel richtlijnen op **symptoomgebied**, **levenseinde**, als **overige** richtlijnen voor de palliatieve zorg zijn op Pallialine te vinden. Behandeling van veelvoorkomende specifieke problemen zijn bijvoorbeeld:

Extravasatie van anthracyclines

Infusie van dexrazoxane zo snel mogelijk na accidentele extravasatie van doxo/epirubicine is aangewezen ter voorkoming van lokale necrose en ulceraties [Mouridsen, 2007].

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. Pleuravocht of ascites kunnen vertraagde excretie van methotrexaat veroorzaken door ophoping van dit middel in deze derde ruimte met toename van mucositis en myelotoxiciteit.

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

Indien pericarditis carcinomatosa gepaard gaat met hemodynamische consequenties wordt behandeling met pericardiocentese, eventueel gevolgd door pericardese of fenestratie uitgevoerd.

Mammacarcinoom bij de man

Literatuurbespreking:

Ongeveer 0,6% van alle mammacarcinomen komt voor bij de man. De carcinoomincidentie is laag, maar in de laatste 25 jaar wel gestegen van 0,57 in 1989 tot 1,06 per 100.000 in 2009. In 2009 is in Nederland bij 106 mannen deze diagnose gesteld. Gepredisponeerd zijn mannen die bekend zijn met een genmutatie, waarbij vooral het BRCA2 gen voor een verhoogde kans zorgt. Ook treedt het op bij M. Cowden. Maar zelfs bij deze familiale belasting, waardoor de RR stijgt met 2-4, is screening bij mannen niet geïndiceerd. Bekende overige risicofactoren zijn het syndroom van Klinefelter, verkregen of endogene hyperoestrogenisme en bestraling van de thorax in de voorgeschiedenis, zoals bijvoorbeeld bij M. Hodgkin. De gemiddelde leeftijd bedraagt 67 jaar, 7 jaar hoger dan bij vrouwen. In vergelijking met mammacarcinoom bij vrouwen is mammacarcinoom bij mannen vaker laaggradig en oestrogeenreceptor positief [Anderson, 2010]. Bij de zeer lage incidentie ontbreken prospectieve gerandomiseerde studies bij mannen met mammacarcinoom [Korde, 2010; Ottini, 2010].

Diagnostiek

Literatuurbespreking:

Er zijn geen prospectieve studies verricht naar mammadiagnostiek bij mannen. Chen (2006) over beeldvormende techniek en Giordano (2005) over de epidemiologie, diagnostiek en behandeling. Een carcinoom presenteert zich vrijwel altijd als een excentrische, palpabele afwijking en toont sneller dan bij vrouwen tepel- of huidintrekking. De diagnostiek is conform die bij vrouwen: mammografie, bij onduidelijke bevindingen aangevuld met echografie en punctie. Alle histologische varianten van het mammacarcinoom kunnen voorkomen [Jepson, 1998], maar meestal is sprake van invasief ductaal carcinoom, zich presenterend als een excentrisch gelegen massa met uitlopers. Microcalcificaties zijn veel zeldzamer dan bij vrouwen, cysten bij mannen zijn vaker complex ten gevolge van intracysteuze papillaire proliferatie. De meest voorkomende differentiaal diagnose van een palpabele, veelal pijnlijke, retromamillaire zwelling is de gynaecomastie, in tegenstelling tot het carcinoom centraal retromamillair gelegen en meestal bilateraal. Het mammografisch beeld is diagnostisch: nodulair bij kort bestaande gynaecomastie (minder dan 1 jaar) en dendritisch of vettig geïnfiltreerd bij langer bestaande gynaecomastie. Gynaecomastie kan ook echografisch worden vastgesteld, maar het is moeilijker hiermee maligniteit uit te sluiten. Er is geen duidelijke relatie vastgesteld tussen gynaecomastie en mammacarcinoom, wel tussen gynaecomastie en een verstoorde ratio tussen oestrogeen en testosteronspiegels. Een klinisch beeld van gynaecomastie is daarom geen indicatie voor beeldvormende techniek bij mannen, jonger dan 30 jaar.

De aanleiding voor de beeldvorming bij verdenking op gynaecomastie is vaak de asymmetrische presentatie en de pijnlijkheid van de retromamillaire zwelling. Bij oudere mannen dient maligniteit te worden uitgesloten. Bilaterale mammografie is het onderzoek van keuze om de diagnose gynaecomastie te stellen, vaak kan worden volstaan met MLO-opnamen. Het is een benigne afwijking, en kan derhalve worden geclassificeerd als BI-RADS 2 (benigne).

Primaire behandeling

Literatuurbespreking:

De behandeling van het mammacarcinoom bij de man is afgeleid van het beleid bij de vrouw [Margaria, 2000]. De SWK-procedure lijkt ook bij mannen veilig en betrouwbaar [Gentilini, 2007; Flynn, 2008]. Gepleit wordt voor optimale locoregionale therapie, waarbij zowel een MST als een mastectomie met SWK-procedure te overwegen zijn. Postoperatieve bestraling na mastectomie moet altijd overwogen worden omdat de marges in verband met de anatomisch kleinere mamma beperkter zijn [Kamila, 2007]. 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. Er is onvoldoende ervaring met de behandeling van het mammacarcinoom bij de man met aromataseremmers. In theorie zou deze behandeling onvoldoende effectief kunnen zijn omdat de productie van oestradiol door de testes (ongeveer 20% van de hoeveelheid circulerende oestrogenen) aromatase-onafhankelijk is [Volm, 2003]. Als adjuvante hormonale therapie wordt derhalve tamoxifen en

geen aromataseremmers geadviseerd [Arriola, 2007; Goss, 1999; Ravardi-Kashani, 1998].

Mannen met een mammacarcinoom lijken, vergeleken met vrouwen, een slechtere prognose te hebben, samenhangend met verschillen in biologie, pathologie, initiële T/N status en met etniciteit. Studies uit de VS duiden op een slechtere prognose bij zwarte mannen, vergeleken met blanke mannen met een mammacarcinoom [Crew, 2007; Nahleh, 2007]. Mannen met een mammacarcinoom hebben, vergeleken met vrouwen, een duidelijk grotere kans op het ontstaan van een tweede primair mammacarcinoom [Auvinen, 2002; Bagchi, 2007; Satram-Hoang, 2007].

Bij een mammacarcinoom bij de man is een consult klinische genetica geïndiceerd, omdat de kans op een BRCA1/2 mutatie ten minste 10% bedraagt. De controle na behandeling is conform die van de vrouw, inclusief mammografie (zie [Nazorg en nacontrole](#)).

Gemetastaseerd mammacarcinoom

Aanbevelingen:

Screening

Er is geen indicatie voor screening bij mannen.

Diagnostiek

Diagnostiek bij mannen kan op dezelfde wijze worden uitgevoerd als bij vrouwen:

- jonger dan 30 jaar: echografie, bij een klinisch beeld van gynaecomastie bestaat geen indicatie voor beeldvorming.
- ouder dan 30 jaar: mammografie, bij onduidelijke bevindingen aangevuld met echografie en punctie.

Bij een mammacarcinoom bij de man is een consult klinische genetica geïndiceerd, omdat de kans op BRCA1/2 mutatie ten minste 10% bedraagt.

Primaire behandeling

De behandeling van de man met mammacarcinoom kan op dezelfde wijze worden uitgevoerd als bij de vrouw

- met SWK-procedure.
- optimale locoregionale therapie door middel van MST of mastectomie.
- indien adjuvant van toepassing: geen aromataseremmers, wel tamoxifen, orchidectomie en LHRH analogen.

Nazorg en behandeling gemetastaseerde ziekte

- conform het beleid bij de vrouw
- voor gemetastaseerde ziekte, zie [Gemetastaseerd mammacarcinoom](#)
- voor nazorg, zie [Nazorg en nacontrole](#)

Literatuurbespreking:

Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht naar het effect van systemische therapie bij de man met een gemetastaseerd mammacarcinoom, maar ook hier is het beleid afgeleid van het beleid bij de vrouw [Giordano, 2002]. Betreffende de hormonale behandeling van het gemetastaseerd mammacarcinoom bij de man dient de richtlijn geldend voor de premenopauzale vrouw gevolgd te worden.

Conclusies:

Niveau 2	De gemiddelde leeftijd van mammacarcinoom bij mannen ligt met 67 jaar 7 jaar hoger dan bij vrouwen. De incidentie van mammacarcinoom bij mannen neemt toe, maar is veel lager dan de
-----------------	--

	screeningsdrempel in Nederland.
	B Chen 2006, Giordano 2005, Anderson 2010
<u>Niveau 2</u>	Mannen met een mammacarcinoom hebben, vergeleken met vrouwen, een duidelijk grotere kans op het ontstaan van een tweede primair mammacarcinoom.
	B Auvinen 2002, Bagchi 2007, Satram 2007
<u>Niveau 2</u>	Mannen met een mammacarcinoom lijken, vergeleken met vrouwen, een slechtere prognose te hebben, ook locoregionaal.
	B Nahleh 2007, Kamila 2007

Zwangerschap en fertiliteit

Literatuurbespreking:

Ruim 5% van de vrouwen bij wie mammacarcinoom wordt geconstateerd is jonger dan 40 jaar (www.kankerregistratie.nl). Door de maatschappelijke trend zwangerschap uit te stellen tot latere leeftijd worden we steeds vaker geconfronteerd met mammacarcinoom optredend tijdens een zwangerschap of met mammacarcinoom bij een jonge vrouw die nog kinderwens heeft.

Radiotherapie, chemotherapie, endocriene therapie kunnen alle invloed hebben op de fertiliteit.

Behandeling van mammacarcinoom tijdens/rond de zwangerschap is bij uitstek multidisciplinair, waarbij naast het mammateam ook een perinatoloog en neonatoloog betrokken moeten zijn. Gezien de mogelijke invloed van behandelingsmodaliteiten op niet alleen de aanstaande moeder, maar ook haar ongeboren kind zijn specifieke maatregelen en een optimale afstemming nodig. Voor HST en anticonceptie na mammacarcinoom, zie [Nazorg en nacontrole](#).

Zwangerschap geassocieerd mammacarcinoom

Literatuurbespreking:

Onder zwangerschap geassocieerd mammacarcinoom (Pregnancy Associated Breast Cancer, PABC) wordt verstaan mammacarcinoom optredend tijdens of in het eerste jaar na de zwangerschap. De incidentie van het PABC wordt geschat op 0,2-3,8% van alle mammacarcinomen [Wallack, 1983] en het treedt op in 1 op de 3.000–10.000 zwangerschappen [Pavlides, 2005; Ring, 2005; Sauders, 1993; Wallack, 1983]. PABC stelt patiënte en behandelaars voor een diagnostisch, therapeutisch en ethisch dilemma. Het stellen van de diagnose wordt bemoeilijkt door de veranderingen in de mamma die ontstaan door de zwangerschap en door de beperkingen in de diagnostische mogelijkheden, waardoor vertraging in het vaststellen van de diagnose frequent voorkomt. Van oudsher wordt mammacarcinoom tijdens de periode van zwangerschap of lactatie geassocieerd met een slechte prognose [Gemignani, 2000; Gwyn, 2001; Haagensen, 1943; Keleher, 2001; Moore, 2000]. In een recente review naar aanleiding van een internationale consensus meeting bleek dat onder PABC patiënten de frequentie van BRCA1/2 mutaties bijna tweemaal zo hoog is (9 in plaats van 5%) Voorts komen hormoonreceptornegatieve en HER2-positieve tumoren in deze populatie vaker voor [Amant, 2010]. In studies die corrigeren voor dit soort factoren en het ziektestadium werd geen verschil in de prognose van mammacarcinoom tussen zwangere en niet zwangere vrouwen gevonden, vooral voor de patiënten met een laag stadium mammacarcinoom [Gemignani, 2000; Gwyn, 2001; Keleher, 2001; Moore, 2000]. De slechtere prognose berust dus niet op een nadelige beïnvloeding door de zwangerschap, maar op een ongunstig stadium door laat ontdekken van de ziekte. Het adviseren van een zwangerschapsafbreking is dus niet gerechtvaardigd om de prognose van het mammacarcinoom te verbeteren [Anderson, 1996; Clark, 1989; Gemignani, 2000; Petrek, 2004].

Conclusies:

Niveau 3	De slechtere prognose van zwangerschap geassocieerd mammacarcinoom berust niet op een nadelige beïnvloeding van de prognose door de zwangerschap, maar op een ongunstig stadium door laat ontdekken van de ziekte en ongunstige tumorkenmerken in deze jonge subpopulatie. C Gwyn 2001, Keleher 2001, Moore 2000, Amant 2010
--------------------------	---

Diagnostiek

Aanbevelingen:

De diagnostiek en behandeling van het bij zwangerschap geassocieerd mammacarcinoom is bij uitstek multidisciplinair, waarbij naast het mammateam ook een perinatoloog en neonatoloog betrokken moeten

zijn.

Radiologische diagnostiek is mogelijk met inachtneming van het ALARA principe.

- Mammografie en echografie voor locoregionale diagnostiek.
- Conventioneel stadiëringsonderzoek (X-thorax, lever echografie en skeletscintigrafie) alleen bij locoregionaal uitgebreide ziekte of verdenking op metastasen (klachten).
- MRI (met intraveneus gadolinium) en FDG-PET-CT wordt niet standaard geadviseerd.

Cytologie en histologie zijn mogelijk. De patholoog moet nadrukkelijk geïnformeerd worden over zwangere of lacterende status.

Literatuurbespreking:

Een zwangerschap geassocieerd mammacarcinoom is moeilijk te diagnosticeren. Door de zwangerschap (of lactatie) verandert de mamma. Het klierweefsel prolifereert, en voelt zowel voor de patiënt als voor artsen anders aan. Een knobbel in de borst is bij vrouwen in de leeftijd waarop zwangerschap meestal optreedt meestal benigne, zeker tijdens of kort na een zwangerschap. Differentiaaldiagnostisch moet gedacht worden aan galactocele, abces, cyste, hyperplasie of fibro adenoom. De beoordeling van het beeldvormend onderzoek wordt door proliferatie van het klierweefsel nadelig beïnvloed. Bij een palpabele afwijking is echografie het onderzoek van keuze, zonodig gevolgd door mammografie. Zie ook [Beeldvormende diagnostiek](#).

Radiologisch onderzoek

Radiologisch onderzoek is mogelijk tijdens de zwangerschap. Bij de meeste gangbare onderzoeken is de foetale stralenbelasting onder de drempeldosis (100 milliSievert (mSv)). Met name als de uterus zich niet binnen de bundel bevindt (of binnen 10 cm van de bundel), is de dosis op de foetus zo laag, dat er geen noemenswaardig risico bestaat. Men streeft er bovendien altijd naar de dosis zo laag mogelijk te houden (As Low As Reasonably Achievable, het ALARA principe). Het mammografisch onderzoek wordt vooral bemoeilijkt door de toegenomen densiteit van het mammaweefsel. De belangrijkste indicatie is de beoordeling op microcalcificaties. Er kan patiënt een loodschort worden aangeboden, met name ter geruststelling, want de foetale dosis bij mammografie is te verwaarlozen. Echografie van mamma en oksel wordt minder door de zwangerschap beïnvloed.

Nucleair geneeskundig onderzoek

De bij mammacarcinoom gangbare nucleair geneeskundige onderzoeken, de SWK-procedure, de skeletscintigrafie en FDG-PET maken gebruik van isotopen die de placenta niet passeren [McCollough, 2007; Zanotti-Fregonara, 2009]. De belangrijke foetale stralenbelasting bij deze nucleair geneeskundig onderzoeken bestaat hierin, dat de isotopen renaal wordt uitgescheiden, en enige tijd in de urineblaas verblijft. Het advies aan een zwangere vrouw die toch een indicatie voor een nucleair geneeskundig onderzoek heeft is dan ook om de eerste dag na het onderzoek veel te drinken en vaak te plassen [ICRP, 2001; Russell, 1997]. De tabel vermeldt de geschatte maximale foetale stralingsdosis van een aantal bij vrouwen met mammacarcinoom gangbare diagnostische onderzoeken [EC, 1998; Fenig, 2001; ICRP, 2001; Kal, 2005; Nicklas, 2000; Russell, 1997; Streford, 2003; Valentin, 2003].

Foetale stralenbelasting bij een aantal gangbare diagnostische onderzoeken in het eerste trimester van de zwangerschap. De drempeldosis voor niet stochastische foetale schade is 100 mSv.

Diagnostisch onderzoek	Foetale belasting in milliSievert (mSv)
Mammografie in 2 richtingen	< 0,001
X-Thorax	< 0,01
X-Lumbale wervelkolom	1,7
X-Bekken	2,0
X-Buikoverzicht	1,4
CT Abdomen	10-30

SWK-procedure	< 0,007
Skeletscintigrafie**	< 4,5
FDG-PET**	10-15

** Stralenbelasting neemt af met de duur van de zwangerschap.

MRI onderzoek met intraveneus gadolinium

Over MRI met gadolinium contrast tijdens de zwangerschap zijn de meningen verdeeld. De European Society of Radiology vindt het onderzoek probably safe, in de Verenigde Staten wordt het gebruik ontmoedigd. Van het gadolineum houdend contrastmiddel zijn geen teratogene effecten op de foetus beschreven. Het passeert de placenta, maar was (in dierproeven) na 48 uur niet meer te detecteren [Muller, 2011]. Verschillende auteurs verklaren MRI met gadolinium veilig tijdens lactatie, omdat de hoeveelheid gadolinium welke door het kind wordt opgenomen verwaarloosbaar klein is [Kok, 2004; Webb, 2005; de Wilde, 2005]. Wel is de MRI van de mamma moeilijker te beoordelen, omdat door hoge hormoonspiegels en toegenomen doorbloeding sprake is van sterk toegenomen aankleuring [Talele, 2003].

Zoals eerder beschreven in [Preoperatieve stadiëring](#) is stadiëringsonderzoek bij stadium I en II mammacarcinoom niet geïndiceerd. Bij locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom kan conventioneel stadiëringsonderzoek zonder risico worden uitgevoerd. De foetale dosis van FDG-PET-CT bestaat uit een FDG-PET en een CT-component, samen beduidend hoger (20-45 mSv) dan conventioneel stadiëringsonderzoek.

Cytologische punctie en histologische punctie

Cytologisch onderzoek en een histologische biopsie zijn betrouwbare onderzoeken tijdens de zwangerschap, waarbij echter zowel foutnegatieve (sampling errors) uitslagen, door de grote en gestuwde mamma, als foutpositieve uitslagen, door de toegenomen proliferatie van het klierweefsel, mogelijk zijn. De patholoog moet dus ook op de hoogte zijn van het feit dat patiënte zwanger is [Mitre, 1997]. Er zijn vrijwel geen data over de invloed van zwangerschap op de bepaling van de hormoonreceptoren. De immunohistochemische assays tonen zowel de gebonden als ongebonden receptor aan en zouden betrouwbaar moeten zijn tijdens de zwangerschap.

Conclusies:

	Tijdens de zwangerschap zijn de volgende radiologische en nucleair geneeskundige onderzoeken zonder noemenswaardig risico op foetale schade mogelijk: mammografie, X-thorax, echografie van de mamma, oksel en lever, skeletscintigrafie, SWK-procedure*.
Niveau 1	De foetale dosis van FDG-PET-CT bestaat uit een FDG-PET en een CT-component, samen beduidend hoger (20-45 mSv) dan conventioneel stadiëringsonderzoek.
A1	ICRP 2001
B	McCollough 2007, Zanotti-Fregonara 2009
C	Kal 2005, Streford 2003 Russell 1997

* Bij de SWK-procedure wordt het gebruik van patentblauw ontraden.

	Over de bruikbaarheid van MRI met gadolinium contrast bij zwangere of lacterende vrouwen bestaat (nog) onduidelijkheid.
Niveau 3	Indien geïndiceerd kan het onderzoek worden uitgevoerd, zonder toepassing van speciale maatregelen.
C	Webb 2005

Behandeling

Aanbevelingen:

Behandeling van mammacarcinoom tijdens de zwangerschap is mogelijk, de zwangerschap lijkt de prognose niet te beïnvloeden en hoeft niet omwille van de behandeling te worden afgebroken.

Behandeling is afhankelijk van het ziektestadium en de termijn van de zwangerschap. Vóór behandeling moeten adviezen in een MDO besproken worden waaraan een perinatoloog en neonatoloog zijn toegevoegd.

Chirurgie

- mastectomie of MST;
- SWK-procedure, indien geïndiceerd, **zonder patentblauw**, is verantwoord in alle stadia van de zwangerschap.

Radiotherapie

Indien radiotherapie wordt toegepast, zijn de volgende acties noodzakelijk:

- Berekenen en fantoommeting foetale dosis en berekening foetale risico's.
- Afscherpende maatregelen voor de zwangere uterus toepassen.

Chemotherapie

Chemotherapie met FAC/FEC of AC tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap is mogelijk als uitstel voor de moeder niet verantwoord is.

- Van taxanen toegediend tijdens de zwangerschap is weinig bekend.
- Methotrexaat moet vermeden worden tijdens de zwangerschap.
- Chemotherapie mag niet na een amenorrhoeë van 35 weken worden begonnen of voortgezet wegens risico op:
 - ◆ neutropenie tijdens of kort na de partus (moeder en pasgeborene),
 - ◆ beperkte detoxificatie door pasgeborene.

Ondersteunende therapie

Bij gebruik van corticosteroïden hebben methylprednisolon of hydrocortison de voorkeur.

Hormonale therapie

- Tamoxifen is gecontraïndiceerd.
- LHRH analoga zijn gecontraïndiceerd.

Trastuzumab

- Trastuzumab is gecontraïndiceerd.

Literatuurbespreking:

Net als de diagnostiek moet ook de behandeling van PABC in multidisciplinair verband plaatsvinden. Bespreking vooraf in het MDO is essentieel om de verschillende behandelingsmodaliteiten, de volgorde daarvan, en de eventuele obstetrische acties op elkaar af te stemmen. Er moet gekozen worden voor een behandelingssequentie die een maximale genezingskans voor de patiënte koppelt aan een zo gering mogelijk risico op foetale schade. Eén en ander is gerelateerd aan het moment in de zwangerschap waarop de diagnose wordt gesteld. Voor behandeling van mammacarcinoom tijdens de zwangerschap zijn geen gerandomiseerde onderzoeken gedaan. Het onderstaande komt dus vooral voort uit retrospectieve casuïstiek.

Chirurgie tijdens de zwangerschap

Indien men rekening houdt met de zwangerschap en veranderde fysiologie van de vrouw, kan anesthesie en chirurgie veilig worden uitgevoerd [Ni Mhuireachtaigh, 2006; Moran, 2007]. Eventuele nadelige effecten van chirurgie op de foetus zijn vaker het gevolg van hypoxie, hypotensie en hypoglycemie dan teratogene effecten van anesthetica. Deze condities en daardoor ook de ongewenste foetale gevolgen ervan kunnen meestal voorkomen worden. Tijdens de ingreep voorkomt een left lateral tilt positie compressie van de

vena cava, dit geldt met name indien de uterus groter is (na 24 weken). Postoperatieve pijn kan leiden tot een stijging van maternale oxytocine afgifte, en dus preterm contracties. Dit kan vaak voorkomen worden met adequate analgesie [de Buck, 2008].

Bij de lokale behandeling van mammacarcinoom in de zwangerschap, kan een MST of mastectomie verricht worden [Navrozoglou, 2008]. De SWK-procedure is een veilig alternatief voor een OKD bij vrouwen met een cT1-2 tumor en zonder lymfklier aantasting bij pre-operatief onderzoek. Gentilio (2004) beschrijft in 2004 dat de toegediende 99mTC sulfurcolloïd zich met name concentreert in de injectieplaats en in de lymfklieren. Keleher (2004) heeft berekend dat de foetale dosis, indien de moeder geïnjecteerd wordt met 92,5 MBq 99mTC sulfurcolloïd, 4,3mGy bedraagt. Dit valt ruim binnen de veiligheidsmarges. Van patentblauw (blue patent V) zijn allergische reacties beschreven. Dit middel kan beter vermeden worden tijdens de zwangerschap [Khera, 2008, Gentilini 2004].

Radiotherapie

In tegenstelling tot wat vaak gezegd wordt is zelfs therapeutische radiotherapie tijdens de zwangerschap niet a priori onmogelijk. Men moet zich realiseren dat de foetus gevoeliger is voor eventuele schade en dat de eventuele schade ernstiger is naarmate de zwangerschap jonger is. Aan de andere kant is de uterus bij een jonge zwangerschap kleiner en ligt verder af van de radiotherapie velden waardoor de totale foetale dosis beter beperkt kan worden [Kal, 2005].

De risico's kunnen worden onderverdeeld in deterministische en stochastische effecten. Voorbeelden van deterministische effecten zijn een verhoogde kans op misvormingen van organen (bij 2-8 weken zwangerschap), of mentale retardatie (van 8-15 weken en in mindere mate van 16-26 weken zwangerschap). Deze effecten zijn dosisafhankelijk en hebben een drempeldosis. De International Committee for Radiological Protection (ICRP) beschrijft in haar regelmatig verschijnende rapporten deze risico's in kans per millisievert (1 Sievert (Sv) komt overeen met 1 Gray (Gy), zie onderstaande tabel) [ICRP, 2001; Valentin, 2003]. In het ICRP-90 rapport wordt voor deze bijwerkingen een drempeldosis genoemd van 100 mSv (in één dosis toegediend) [Valentin, 2003]. Stochastische effecten, meer in het bijzonder inductie van tumoren, kunnen in principe bij beschadiging van één celkern optreden en kennen geen drempeldosis. In het derde trimester is (een deel van de) foetus uit de aard der zaak dicht bij de bestralingsvelden en is dus de kans op tumorinductie relatief hoger. Dit is reden waarom radiotherapie in het derde trimester door sommigen wordt afgeraden [Amant, 2010].

De dosis op de uterus bij radiotherapie is afhankelijk van de grootte van de gebruikte radiotherapie velden en de afstand van de uterus tot de velden [van der Giessen, 1996; van der Giessen, 2001; Kase, 1983; Stovall, 1995]. Deze dosis is meestal laag en kan per radiotherapie toestel enigszins verschillen. Ook kan ze door afschermdende maatregelen met een factor 3 à 4 verkleind worden. Indien radiotherapie van een zwangere patiënte wordt overwogen moet de uterusdosis worden berekend en met behulp van een fantoom gemeten worden, met en zonder afscherming [van der Giessen, 2001]. Hierna kan in overleg met patiënte een besluit genomen worden over al of niet uitstellen van de radiotherapie. Bij radiotherapie van de mamma of de thoraxwand met een referentiedosis van 50 Gy in 5 weken kan de berekende maximale dosis ter plaatse van de foetus bijvoorbeeld 0,03 Sv zijn bij een zwangerschap van 8 weken tot 0,2 Sv bij een zwangerschapsduur van 24 weken. Door toepassing van de juiste afscherming kan de (fysische) dosis ter plaatse van de ongeboren vrucht met een factor 3 à 4 worden verzwakt tot 0,05-0,07 Sv = 50-70 mSv. In dit voorbeeld wordt de in het ICRP-90 rapport genoemde drempeldosis van 100 mSv niet overschreden. De kans op tumorinductie zou maximaal $1,5 \cdot 10^{-4} \cdot 70 = 0,0105$ ofwel 1% zijn.

Risico's van straling van de ongeboren vrucht

Zwangerschapstermijn	Risico	Risicoschatting	Drempeldosis
Pre-implantatie 0-8 dagen	vroege abortus	10^{-3} mSv^{-1}	onbekend
Organogenese 2-8 weken	orgaanafwijkingen	$4 \cdot 10^{-4} \text{ mSv}^{-1}$	100 mSv
Aanleg hersenen* 8-15 weken	mentale retardatie	$4 \cdot 10^{-4} \text{ mSv}^{-1}$	100mSv
Aanleg hersensteunweefsel 16-25 weken	mentale retardatie	10^{-4} mSv^{-1}	100 mSv
Rijping 25-40 weken	groeiachterstand**	$(< 10^{-4} \text{ mSv}^{-1})$	100 mSv
Tumorinductie Gehele zwangerschap	jeugdanker	$1,5 \cdot 10^{-4} \text{ mSv}^{-1}$	geen

- * Retardatie is anders te kwantificeren als ongeveer 30 IQ punten verlies per Sievert
- ** Twijfel over rol van straling; groeiachterstand is een algemeen gevolg van stress

Bovengenoemde deterministische risico's moeten worden afgewogen tegen de spontane kans op congenitale afwijkingen, die ongeveer 4% bedraagt. De verhoogde kans op tumorinductie moet worden gerelateerd aan de algemene kans op het ontstaan van een maligniteit bij kinderen (0-15 jaar) in Nederland van 0,2%.

De risico's voor de vrucht moeten in goed overleg met het multidisciplinaire team en patiënte zelf worden afgewogen tegen de risico's van (verder) uitstel van radiotherapie, zoals vermindering van de kans op locoregionale controle [Huang, 2003].

Adjuvante systemische therapie

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.

Chemotherapie

Toediening van chemotherapie gedurende de organogenese gaat gepaard met een verhoogde kans op een spontane abortus en congenitale afwijkingen bij de foetus [Doll, 1989; Ebert, 1997]. In de studie van Ebert (1997) waren de meeste van de 15 vrouwen die een spontane abortus kregen behandeld met methotrexaat. Enkele grotere studies beschrijven de foetale effecten van chemotherapie tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap aan patiënten met een mammacarcinoom [Berry, 1999; Giacalone, 1999; Ring, 2005]. In de Franse retrospectieve studie waarin 18/20 patiënten met verschillende soorten chemotherapie werden behandeld werden geen foetale malformaties geconstateerd [Giacalone, 1999]. In de (niet gerandomiseerde) prospectieve studie uit het MDACC behandelde Berry (1999) in een periode van 8 jaar 24 zwangere patiënten met mediaan vier kuren FAC chemotherapie. Hij vond bij deze groep patiënten geen toename van congenitale aandoeningen of complicaties tijdens de zwangerschap. De mediane zwangerschapsduur bij de geboorte was 38 weken. Het geboortegewicht, de Apgar score en de gezondheid van de kinderen direct na de geboorte waren normaal. Ring (2005) beschrijft de ervaringen van vijf Londense ziekenhuizen waarin 16 zwangere patiënten werden behandeld met anthracycline bevattende chemotherapie en 11 patiënten met CMF (cyclofosfamide, methotrexaat, fluorouracil). Eén kind werd geboren met een hemangioom op de buik (mogelijk niet gerelateerd). Geen van de kinderen had een geboorte gewicht onder het 10de percentiel voor de zwangerschapsduur. Twee kinderen hadden ademhalingsmoeilijkheden, en vijf werden opgenomen op de high neonatal care unit. Recent heeft een internationaal panel de bestaande literatuur over de gebruikte chemotherapeutica, gegeven voor mammacarcinoom tijdens de zwangerschap, gereviewd. De meest gebruikte schema's waren FAC/FEC en AC. De auteurs komen tot de conclusie dat deze chemotherapie schema's relatief veilig zijn tijdens de zwangerschap, mits niet eerder gegeven dan bij een amenorrhoeëduur van 14 weken [Amant, 2010]. Er blijft echter nog onzekerheid over mogelijke negatieve effecten op de CZS ontwikkeling, intra-uteriene groeiachterstand, de kans op vroeggeboorte, cardiale schade bij de foetus, en eventuele genetische afwijkingen bij de nakomelingen van deze kinderen [Epstein 2007, Gwyn 2005]. Aviles publiceerde in 2001 gegevens over de gezondheid en ontwikkeling van 84 kinderen die in utero aan combinatiechemotherapie, gegeven voor een hematologische maligniteit bij de moeder, waren blootgesteld. Na een mediane follow-up van 18,7 jaar waren er geen afwijkingen in fysieke, neurologische en psychologische ontwikkeling bij de 84 eerste generatie kinderen, noch bij de 12 tweede generatie kinderen. Hahn (2006) hield een telefonisch enquête onder de verzorgers van 40 kinderen, in de leeftijd van 0-13 jaar, en constateerde geen aan chemotherapie in utero gerelateerde problemen bij deze groep. Van Calsteren (2006) kon bij cardiaal en neurologisch onderzoek geen ontwikkelingsstoornis vaststellen in een kleine groep van 10 kinderen van 0 tot 6 jaar, (hoewel er een trend te zien was in een iets dunnere ventrikelwand bij de kinderen die blootgesteld waren aan chemotherapie in utero). De ontwikkeling van kinderen die gezond geboren worden na blootstelling aan chemotherapie voor mammacarcinoom in utero lijkt dus in de meeste gevallen normaal, maar de follow-up van deze groep is nog te kort voor een definitieve conclusie.

Mir (2007) publiceerde een review over het gebruik van andere middelen. Bij negen gedocumenteerde casus over paclitaxel werden geen aangeboren afwijkingen gevonden. Dit gold ook voor de zes vrouwen die docetaxel kregen en vijf die met vinorelbine behandeld werden. Deze middelen werden tijdens het tweede of derde trimester toegediend. De mediane follow-up van de kinderen varieerde tussen de 16 en 23 maanden. Drie kinderen, van wie de moeder de laatste drie weken voor de partus chemotherapie had gekregen, hadden een anemie of neutropenie. Amant (2010) concludeerde dat, hoewel over de veiligheid van de taxanen nog slechts beperkte informatie aanwezig is, deze middelen waarschijnlijk met beperkt risico gegeven kunnen worden tijdens de zwangerschap.

Ondersteunende therapie

Tijdens chemotherapeutische behandeling is in sommige gevallen ondersteunende medicatie aangewezen. Het gebruik van metoclopramide, alizapride, 5-HT antagonisten, NK1 antagonisten, corticosteroïden, GCS-F en erythropoëetine, kan indien nodig, tijdens de zwangerschap toegediend worden [Gralla, 1999; Amant, 2010]. Extra aandacht moet worden besteed aan het type corticosteroïden; methylprednisolon en hydrocortison worden beter in de placenta gemetaboliseerd dan dexamethason, waardoor een kleinere hoeveelheid de foetale circulatie bereikt [Blanford, 1977]. Lange termijn opvolging van kinderen die antenataal verschillende malen dexamethason hebben gekregen voor longmaturing, toont een toename van aandachtsproblemen en spasticiteit [Crowther, 2007]. Dus bij het gebruik van corticosteroïden als antiemeticum of ter preventie van een allergische reactie, heeft methylprednisolon of hydrocortison de voorkeur.

Chemotherapie in relatie tot de partus

Chemotherapie moet niet later dan bij een amenorrhoeëduur van 35 weken gegeven worden. Neutropenie tijdens de partus en langdurige blootstelling van een pasgeborene aan chemotherapie, kort voor de partus toegediend, verhoogt de kans op complicaties voor moeder en kind [Amant, 2010]. Bij voorkeur dient gestreefd te worden naar het voldragen van de zwangerschap (≥ 37 weken).

Hormonale therapie

Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat tamoxifen gebruik tijdens de zwangerschap kan leiden tot congenitale afwijkingen bij de foetus [Chamness, 1979; Diwan, 1997]. Er zijn zes gevallen beschreven over tamoxifengebruik tijdens de zwangerschap [Barthelme, 2004; Isaacs, 2001; Koizumi, 1986; Öküzoglu, 2002; Tewari, 1997]. Een kind werd geboren met afwijkingen aan de genitalia en een tweede kind, dat ook blootgesteld was aan andere potentieel toxische stoffen, had een craniofaciaal defect. Bij de vier andere kinderen werden geen afwijkingen gevonden. Aanvullende maar minder gedetailleerde informatie is verkregen van de producent van tamoxifen [Cullins, 1994]. Uit 50 zwangerschappen ontstaan tijdens tamoxifengebruik werden 19 gezonde kinderen geboren, 10 hadden een geboortefout, acht zwangerschappen eindigden in een abortus en van 13 zijn geen gegevens bekend. Abortus en congenitale afwijkingen zijn beschreven na blootstelling van de foetus aan LHRH analogon [Goldhirsch, 2004; Jimenez-Gordo, 2000]. Op grond van deze (weliswaar schaarse) gegevens moet hormonale behandeling (tamoxifen of LHRH analogon) tijdens de zwangerschap worden afgeraden.

Trastuzumab

In de literatuur zijn 14 casus beschreven van à terme geboren neonaten, in utero blootgesteld aan trastuzumab. Oligo- en/of anhydramnion was geconstateerd in 8/14 gevallen. Vier neonatale sterftes zijn beschreven, secundair aan respiratoir en renaal falen. Dit kan mogelijk verklaard worden door het feit dat HER2 expressie zeer sterk is op het foetale renaal epitheel, en sterk beïnvloed wordt door trastuzumab [Press, 1990]. Een andere hypothese is dat trastuzumab zorgt voor inhibitie van vasculaire endotheliale growth factor (VEGF), die de productie en re-absorptie van vruchtwater reguleert [Pant, 2008]. De toediening van trastuzumab wordt in de zwangerschap niet aanbevolen [van der Sangen, 2008].

Conclusies:

Niveau 1	De stralingsrisico's voor de foetus kunnen goed worden ingeschat. De aard en grootte van deze risico's zijn afhankelijk van de zwangerschapsduur. De drempeldosis voor deterministische effecten is 100 mSv. Voor stochastische effecten bestaat geen drempeldosis. A1 ICRP 2003 C Kal 2005
Niveau 3	De uterusdosis als gevolg van een geplande therapeutische radiotherapie kan nauwkeurig worden berekend en met behulp van een fantoom worden gemeten. Met afscherming kan deze met een factor 3 à 4 worden verminderd. C van der Giessen 1996, van der Giessen 2001

Niveau 3	Methotrexaat tijdens de zwangerschap kan leiden tot schade voor de foetus of abortus. C Doll 1989, Amant 2010
Niveau 3	Behandeling met FAC/FEC of AC chemotherapie kan, indien geïndiceerd, tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap worden gebruikt, maar niet na de 35e zwangerschapsweek wegens neonatale neutropenie en maternaal en neonataal infectierisico. C Berry 1999, Giacalone 1999, Ring 2005, Amant 2010
Niveau 3	Toediening van taxanen en vinorelbine gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap, lijkt niet tot congenitale afwijkingen te leiden, maar de ervaring is beperkt. C Mir 2007, Amant 2010
Niveau 3	Van het gebruik van tamoxifen en van LHRH analoga tijdens de zwangerschap zijn congenitale afwijkingen beschreven. C Barthelmes 2004, Goldhirsch 2004, Isaacs 2001
Niveau 3	Trastuzumab tijdens de zwangerschap kan interfereren met de renale ontwikkeling bij de foetus. C Mir 2007, Amant 2010

Overwegingen:

Het ontdekken van mammacarcinoom tijdens de zwangerschap is voor patiënten, hun partners en hun dokters een ingewikkelde, emotioneel belastende gebeurtenis die vele vragen oproept en behandelaars en patiënten voor ethische dilemma's kan stellen.

De zwangerschap heeft geen nadelige invloed op het beloop van de ziekte. Een volledige behandeling voor mammacarcinoom tijdens de zwangerschap is mogelijk zonder noemenswaardige belasting voor de foetus, zelfs indien het mammacarcinoom vroeg in de zwangerschap ontdekt wordt. Een zwangerschapsafbreking is niet nodig om te zorgen dat de moeder adequaat behandeld kan worden. Dit moet helder en duidelijk met patiënte worden gecommuniceerd.

Beeldvormende diagnostiek moet niet omwille van de zwangerschap worden geschuwd, maar mammografie en MRI zijn minder betrouwbaar. Het is essentieel dat alle diagnostiek en behandelingsadviezen van tevoren in een MDO worden besproken waarbij in deze gevallen ook een perinatoloog betrokken is.

Zwangerschap en borstvoeding na mammacarcinoom**Aanbevelingen:**

Zwangerschap en borstvoeding na behandeling voor mammacarcinoom hoeft niet afgeraden te worden. Het belang van de prognose in relatie tot haar kinderwens moet wel besproken worden.

Zwangerschap tijdens tamoxifen gebruik wordt afgeraden.

Indien toch een zwangerschap onder tamoxifen ontstaat moet tamoxifen worden gestaakt en moeten de mogelijke risico's met patiënte worden besproken.

Literatuurbespreking:Zwangerschap**Risico's voor de moeder**

Bij veel patiënten en behandelaars bestaat aarzeling over de wenselijkheid van een zwangerschap na behandeling voor een mammacarcinoom. Door de hoge hormoonspiegels tijdens zwangerschap zou de

groei van eventueel aanwezige micrometastasen van een hormoongevoelige tumor kunnen worden gestimuleerd.

Verscheidene retrospectieve, voornamelijk case control studies, onderzochten het effect van zwangerschap op de (ziektevrije-) overleving bij vrouwen die eerder behandeld waren voor mammacarcinoom [Upponi, 2003; Mueller, 2003; Blakely, 2004; Gelber, 2001]. Vrijwel alle studies tonen dat zwangerschap na behandeling voor een mammacarcinoom geen negatief effect heeft op de (ziektevrije-) overleving. Deze conclusie blijft controversieel door mogelijke selectie bias (*healthy mother* fenomeen) en het retrospectieve karakter van de studies.

Risico's voor het kind

Indien een zwangerschap optreedt binnen 6 maanden na radiotherapie bestaat theoretisch de mogelijkheid dat mutaties in rijpe eicellen aanleiding geven tot congenitale afwijkingen. Dit risico is dosisafhankelijk en te berekenen [ICRP 2001, Valentin 2003]. In het geval van bestraling is dit meestal te verwaarlozen laag. Of chemotherapie een dergelijk effect op rijpe eicellen kan hebben is niet bekend. Een eerdere behandeling met chemotherapie, bestaande uit CMF of doxorubicine leidt niet tot een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen, echter wel tot een verhoogde kans op vroeggeboorten (10-29%, HR 1,7) [Del Mastro, 2006]. Betrouwbare gegevens over late effecten van behandeling met taxanen bevattende chemotherapie of met trastuzumab ontbreken nog.

Er zijn 7 gevallen beschreven van zwangerschappen die zijn ontstaan tijdens gebruik van tamoxifen. In twee hiervan traden ernstige congenitale afwijkingen op, éénmaal een craniofaciaal defect en éénmaal congenitale afwijkingen aan de tractus urogenitalis [Cullings 1994, Tewari 1997, Koca, 2010]. In dat laatste geval is een causaal verband tussen tamoxifen gebruik tijdens de conceptie en de eerste weken van de zwangerschap zeker niet uitgesloten [Tewari 1997]. Tijdens hormonale behandeling moet zwangerschap ontraden worden, en indien een zwangerschap tijdens tamoxifen gebruik optreedt moet dit gestaakt worden en moeten de risico's met patiënte besproken worden.

Andere overwegingen

Als aandachtspunt voor patiënte en haar partner geldt de geschatte prognose van de mammacarcinoom. Immers, bij een slechte prognose van een aanstaande moeder loopt haar kind kans om op jonge leeftijd haar moeder te verliezen. Minder relevant maar ook niet verwaarloosbaar is de verhoogde kans op andere maligniteiten, zoals bijvoorbeeld ovariumcarcinoom, na behandeling van mammacarcinoom, zeker bij vrouwen uit belaste families voor deze ziekte (HR 1,21-1,64) [Prochazka, 2006; Hoening, 2006].

Borstvoeding

Over de wenselijkheid van het geven van borstvoeding indien een vrouw een kind heeft gekregen na de behandeling van mammacarcinoom bestaan bij artsen en patiënten onduidelijkheden. Voor zover uit de literatuur blijkt is er door borstvoeding geen verhoogd risico op recidief mammacarcinoom of het verslechteren van de prognose. In een serie van 94 patiënten die na hun mammacarcinoom behandeling één of meer kinderen hadden gehad met gematchte controles, kwam naar voren dat de verdere prognose beter was onder de vrouwen die kinderen hadden gehad dan onder de controles [Gelber, 2001]. In dat cohort was de prognose onder de 27 vrouwen die borstvoeding hadden gegeven beter dan die van de 25 vrouwen die dat niet hadden gedaan en de 42 van wie het onbekend was [Azim, 2009]. De auteurs merken op dat deze resultaten gebiased kunnen zijn, maar concluderen dat borstvoeding geen negatieve invloed op de prognose heeft. De resultaten sluiten aan bij het beschermende effect van (langdurige) borstvoeding op de a priori kans op mammacarcinoom. Vrouwen kunnen bezorgd zijn dat ze met één borst niet genoeg voeding kunnen leveren, of dat ze met de behandelde borst schadelijke voeding zouden kunnen produceren. Tijdens of binnen enkele weken na chemotherapie kan de borstvoeding vetoplosbare medicatie (bijvoorbeeld taxanen) bevatten, en wordt het afgeraden. Na mastectomie bestaat er uit de aard der zaak slechts één borst en deze kan voldoende voeding produceren. Na MST is borstvoeding uit de behandelde borst mogelijk in ongeveer 30-40% van de vrouwen, en is niet schadelijk voor de zuigeling, maar het kan pijnlijk zijn [Azim, 2010; Freund, 2009].

Conclusies:

Niveau 3	Zwangerschap na behandeling voor mammacarcinoom lijkt geen nadelige invloed op de prognose van de ziekte te hebben. C Blakely, 2004; Gelber, 2001; Mueller, 2003; Upponi, 2003
-----------------	---

Niveau 3	
-----------------	--

	Borstvoeding na behandeling voor mammacarcinoom lijkt geen nadelige invloed op de prognose van de ziekte te hebben. C Azim, 2009; Gelber, 2001
--	--

Fertiliteit na behandeling van het mammacarcinoom

Literatuurbespreking:

Onvruchtbaarheid door chemotherapie wordt door patiënten ervaren als ernstige bijwerking met verlies van kwaliteit van leven tot gevolg [Rodriguez-Wallberg, 2010]. In een retrospectieve studie van 657 premenopauzale patiënten met een mammacarcinoom, bleek dat 26% niet was geïnformeerd over het risico op vruchtbaarheidsverlies door de behandeling [Partridge, 2004]. Volgens Jenninga (2008) moet de kwaliteit van leven na de behandeling - waaronder het kunnen stichten van een gezin - opgenomen worden in het behandelplan voor mammacarcinoom patiënten. Informatie over de invloed van de behandeling op de vruchtbaarheid en de mogelijkheden tot fertiliteitspreservatie dient zo vroeg mogelijk aan patiënten te worden verstrekt, zodat de patiënt goed geïnformeerd kan worden door een fertiliteitspecialist en er tijd is om alle opties zoals het invriezen van eicellen, embryo's of ovariumweefsel, open te houden.

Oorzaken onvruchtbaarheid na mammacarcinoom

Aanbevelingen:

Premenopauzale vrouwen met een mammacarcinoom dienen zo vroeg mogelijk geïnformeerd te worden over mogelijke onvruchtbaarheid na de kankerbehandeling, en de mogelijkheden daar iets aan te doen.

Indien sprake is van de wens tot behoud van fertiliteit dient vroegtijdig te worden verwezen naar een centrum met expertise in fertiliteitspreserverende technieken (te vinden op www.nnf.nl). In dat geval dient eventuele orale anticonceptie te worden gecontinueerd ten behoeve van tijds winst voor IVF of eicelcryopreservatie.

Literatuurbespreking:

Chemotherapie

De belangrijkste determinanten van verlies van de ovariële functie door chemotherapie zijn de leeftijd waarop patiënten met chemotherapie worden behandeld, de dosis en het aantal cycli van de toegediende chemotherapie [Petrek, 2006; Lee, 2006]. Alkylerende therapie, met name cyclofosfamide, heeft een negatief effect op de vruchtbaarheid. Mogelijk hebben ook antracyclines, taxanen en platinumanalogen negatieve effecten [Tham, 2007; Perez-Fidalgo, 2010]. Premenopauzale patiënten die worden behandeld met cyclofosfamide hebben na deze behandeling een verminderde ovariële functie overeenkomend met fysiologische afname over een periode van 10 jaar. Verminderde ovariële reserve na chemotherapie hoeft niet gepaard te gaan met amenorroe [Petrek, 2006; Walshe, 2006; Gerber, 2008].

Hormonale behandeling

Bij 60% van de premenopauzale patiënten wordt een hormoonreceptor positief mammacarcinoom vastgesteld, waarvoor langdurige adjuvante hormonale behandeling (tamoxifen, LHRH-analogen) wordt geadviseerd. Gedurende deze behandeling wordt een zwangerschap afgeraden. Vanaf 35 jaar neemt de ovariële reserve exponentieel af [Faddy, 2000]. Vrouwen lopen door uitstel van de kinderwens een extra risico op infertiliteit door toegenomen leeftijd.

Radiotherapie

De radiotherapie dosis bij de behandeling van mammacarcinoom is in het algemeen niet zo hoog dat daarvan onvruchtbaarheid te verwachten is [Wallace, 2005; Wo, 2009].

Fertiliteitspreservatie

In de richtlijn "[Cryopreservatie van ovariumweefsel](#)" wordt geconcludeerd dat voorafgaand aan

chemotherapie, kan worden gekozen voor een laparoscopische oöphorectomie met cryopreservatie daarvan, of het invriezen van eicellen dan wel embryo's na een IVF-behandeling [NVOG, 2007]. Gecontroleerde ovariële stimulatie tijdens een IVF-behandeling is afhankelijk van de cyclus van patiënt. Patiënten die ten tijde van de diagnose mammacarcinoom orale anticonceptie (OAC) gebruiken, moet worden geadviseerd deze te continueren vanwege de tijdswinst voor een IVF-behandeling. Indien er sprake is van een oestrogeenreceptor positieve tumor dient een alternatief stimulatieprotocol met behulp van tamoxifen of andere middelen te worden overwogen [Huang, 2007].

Voor alledrie de mogelijkheden (IVF, eicelvitricatie en ovariumcryopreservatie) is een goede ovariële reserve een voorwaarde. Voor vrouwen met een mannelijke partner lijkt IVF te verkiezen en voor vrouwen zonder partner eicelcryopreservatie. De procedure om eicellen te kunnen oogsten duurt 2/4 weken mits de vrouw niet met OAC gestopt is. Een laparoscopische ovariëctomie voor cryopreservatie behoeft geen hormonale voorbereiding zoals de andere twee methoden.

Een vroegtijdige verwijzing naar een gespecialiseerd fertiliteitspreservatiecentrum is een voorwaarde voor een voorspoedig klinisch traject. Gespecialiseerde centra zijn te vinden onder www.nnf.nl.

Overige interventies

Over de mogelijkheid om de ovariële functie tijdens chemotherapie te beschermen door middel van ovariële suppressie (GnRH-analogen of LHRH-analogen) bestaan twee diametraal tegengestelde meningen [Blumenfeld, 2007; Lawrenz, 2010; Oktay, 2007]. De meeste studies gebruiken het optreden van chemotherapie geïnduceerde amenorrhoe (CIA) als uitkomstmaat, in plaats van de vruchtbaarheid en de daarmee samenhangende kans op een kind. De Zoladex Rescue of Ovarian Function (ZORO) studie liet geen verschil in CIA zien [Gerber, 2011]. De PROMISE GIM6 studie toonde aan dat tijdelijke ovariële suppressie door triptoreline (GnRH-analoog) bij premenopauzale vrouwen met vroeg-stadium mammacarcinoom een afname geeft op het risico op CIA [Del Mastro, 2011]. Echter, de gemiddelde leeftijd van deze studiepopulatie was relatief oud (39 jaar) en de patiënten zijn slechts tot 1 jaar na chemotherapie geobserveerd. Concluderend kan op basis van de momenteel beschikbare gegevens niet worden aanbevolen om GnRH analogen toe te dienen als bescherming van de ovariële functie, zeker niet als fertiliteitspreservatie.

Conclusies:

<u>Niveau 3</u>	Door chemotherapie geïnduceerde onvruchtbaarheid tast de kwaliteit van leven aan. C Partridge, 2004; Rodriguez Wallberg, 2010
<u>Niveau 3</u>	Voorafgaand aan chemotherapie, ter bescherming tegen onvruchtbaarheid, is het mogelijk IVF, eicelcryopreservatie of ovariumcryopreservatie te verrichten C Lee, 2006, Gerber 2008, NVOG 2007*

Nazorg en nacontrole

Literatuurbespreking:

In de praktijk worden de begrippen nazorg en nacontrole niet altijd duidelijk van elkaar onderscheiden. Ook de term *follow-up* wordt voor beide situaties gebruikt. In het rapport van de Gezondheidsraad "Nacontrole in de oncologie" (2007) worden de begrippen nazorg en nacontrole gedefinieerd met de volgende kanttekening:

De term nazorg zou de suggestie kunnen wekken dat er altijd een duidelijk moment is waarop de behandeling eindigt en de nazorg begint. Steeds vaker bestaat de behandeling uit een reeks verschillende vormen van therapie: chirurgie, bestraling en medicinale therapie. Elk van die modaliteiten komt in aanmerking voor controle. Het is dan ook niet ongewoon dat de nazorg na de ene behandeling overlapt met de actieve uitvoering van de andere. Dit compliceert uiteraard de systematische onderbouwing van de nazorg, maar is wel de realiteit.

Daar doorheen spelen de fysieke en psychosociale problemen, die vanaf het moment van vermoeden op mammacarcinoom, tijdens de primaire behandeling en in de controlefase een rol kunnen spelen, vooral in het begin.

De gezondheidsraad adviseerde ook de mogelijkheden te onderzoeken om de eerste lijn meer te betrekken bij de nazorg en nacontrole, zie hiervoor [Organisatie van zorg](#).

In dit hoofdstuk worden zowel de medische, paramedische als psychosociale aspecten besproken.

Nazorg is een essentieel onderdeel van de individuele patiëntenzorg tijdens en na behandeling voor kanker. Het behelst drie elementen.

- Het detecteren van nieuwe manifestaties van het behandelde mammacarcinoom of nieuwe daarmee geassocieerde maligniteiten.
- Voorlichting, begeleiding, ingaan op klachten en symptomen, signaleren van directe of late effecten van ziekte en behandeling en aandacht voor sociale gevolgen.
- Evaluatie van het medisch handelen en de gevolgen daarvan. Het initiatief voor een contact met dit doel kan zowel uitgaan van de arts als van de patiënt.

Nazorg heeft als eerste doel om ziektelast te beperken door verbetering van de kwaliteit van leven en verlenging van de levensduur. Nazorg is ook voorzorg: fysieke en psychosociale gevolgen van kanker en de behandeling daarvan kunnen reeds direct na diagnose en tijdens behandeling optreden. Tijdige behandeling van klachten door vroegsignalering, startend direct na diagnose kan ziektelast verminderen en erger voorkomen. Mede naar aanleiding van het rapport van het Institute of Medicine (IOM, 2008), benadrukt Ganz (2011) het belang van aandacht voor de 3 P's: *palliatie* van aanwezige en voortdurende symptomen, preventie van de late effecten van de behandeling van kanker of het optreden van tweede tumoren en het *promoten* van gezondheidsgedrag.

Naar aanleiding van het rapport van de Gezondheidsraad is ondertussen de richtlijn *Herstel na kanker* geschreven: <http://www.oncoline.nl/herstel-na-kanker> [IKNL, 2011]. Deze richtlijn bevat voornamelijk aanbevelingen hoe de nazorg in het ziekenhuis in het eerste jaar na afloop van de behandeling vorm te geven. Aan de hand van een individueel nazorgplan worden, in samenspraak met de patiënt, keuzes gemaakt voor verdere begeleiding, gericht op het beperken van lichamelijke en psychosociale schade ten gevolge van de ziekte.

Nacontrole is gedefinieerd als de programmatische aanpak van nazorg die bestaat uit terugkerende contacten tussen de patiënt en zijn behandelaren en die verband houdt met de behandelde vorm van kanker.

Detectie nieuwe carcinoommanifestaties

Literatuurbespreking:

Detectie heeft tot doel vroegtijdige opsporing van het locoregionaal recidief of een tweede primaire tumor teneinde te streven naar een betere overleving van patiënten met een eerder doorgemaakt mammacarcinoom.

Locoregionaal recidief

Literatuurbespreking:

Factoren bepalend voor een verhoogde kans op een lokaal recidief na MST en mastectomie

Bij vrouwen boven de 40 jaar bedraagt het risico op een lokaal recidief minder dan 10% na 10 jaar [Elkhuizen, 1998; Bartelink, 2007]. In een niet gerandomiseerde retrospectieve analyse van EORTC trialdata werd een locoregionaal recidief bij 5,9% van de patiënten die een mastectomie ondergingen gedocumenteerd tegenover 10,8% van de patiënten die mammasparend werden behandeld [van der Hage, 2003]. Als in eerdere meta-analyses werd geen verschil in overleving gezien tussen MST en mastectomie [Morris, 1997; van der Hage, 2003].

Een factor die zowel na MST als na mastectomie tot een verhoogde kans op een locoregionaal recidief leidt is de aanwezigheid van angioinvasieve groei; het risico is in beide groepen ongeveer tweemaal hoger wanneer hiervan sprake is [Voogd, 2001].

Zowel na mastectomie als na MST is de kans op een recidief omgekeerd evenredig met de leeftijd ten tijde van de primaire diagnose, na het 75e levensjaar is het zeer zeldzaam. Voor vrouwen die voor hun 40e levensjaar een eerste mammacarcinoom hadden is de kans twee tot vier keer zo groot in vergelijking met vrouwen die mammacarcinoom kregen boven het 50e jaar [Elkhuizen, 1998; Bartelink, 2007; van der Leest, 2007; De Bock, 2006; van der Sangen, 2010]. Er is niet duidelijk een periode aan te geven wanneer de meeste recidieven optreden na MST: de kans is de eerste 10 jaar constant, ongeveer 0,5-1% per jaar [Bartelink, 2007]. Adjuvante systemische therapie reduceert de kans met circa 30-50% [Rose, 1989; Haffty, 1991; Levine, 1992; Haffty, 1994; EBCTCG, 1998; Park, 2000; Buchholz, 2001; van der Leest, 2007]. Zowel na MST als na mastectomie treedt tweederde van de locoregionale recidieven geïsoleerd op; dat wil zeggen: zonder gelijktijdige metastasering op afstand [Jager, 1999; Rangan, 2000]. Ondanks een adequate behandeling manifesteren zich echter bij 60% van de patiënten op termijn toch metastasen op afstand [Recht, 1988; van Tienhoven, 1999].

Factoren bepalend voor een verhoogd risico op een lokaal recidief na MST

Factoren die uitsluitend na MST bepalend zijn voor een verhoogde kans op een locoregionaal recidief zijn de aanwezigheid van een uitgebreide in situ component, in het bijzonder bij een irradicale verwijdering van de tumor, en een leeftijd beneden de 40 jaar bij diagnose [Voogd, 2001; Arriagada, 2005].

Locally advanced mammacarcinoom

Het vijfjaars locoregionaal recidiefpercentage voor het locally advanced mammacarcinoom na behandeling met een combinatie van chemotherapie, radiotherapie en vrijwel altijd ook met chirurgie is 20-30% [Piccart, 1988; Merajver, 1997]. Ongeveer 60% van de locoregionale recidieven na een mastectomie treedt op binnen drie jaar, hoewel recidieven ook na vele jaren nog worden waargenomen [Jager, 1999].

Waarde van detectie van het lokaal recidief in relatie tot prognose

Aanvankelijk werd gedacht dat de prognose van een recidief in de mamma na MST beter was dan die van een thoraxwandrecidief na mastectomie, maar dit is niet het geval [Whelan, 1994; van Tienhoven, 1999]. Een langer interval tussen de oorspronkelijke behandeling en het optreden van het recidief is positief gecorreleerd met een gunstige prognose van salvagebehandeling [van der Sangen, 2006]. Daarnaast wordt ook de grootte/uitbreiding als prognostische factor genoemd [Haffty, 1991; van Tienhoven, 1999]. In een meta-analyse van 2.263 patiënten vond Lu (2009) een betere overleving als het recidief ontdekt was door mammografie of klinisch borstonderzoek, of bij patiënten zonder symptomen, dan als de patiënt zelf met symptomen kwam (HR 2,44; 95%CI 1,78-3,35 vs. HR 1,56; 95%CI 1,36-1,79). Deze gegevens pleiten voor een beleid dat streeft naar detectie van het locoregionale recidief in een zo vroeg mogelijke fase. Echter in hoeverre een langdurige routinematige controle (na vijf jaar jaarlijks een klinisch onderzoek en mammografie) hiertoe een garantie biedt is niet bekend. Er zijn verschillende studies gedaan om te onderzoeken welk onderdeel van de huidige controle het meest effectief is met betrekking tot het detecteren van het locoregionale recidief: routine lichamelijk onderzoek door de arts, mammografie, of borstzelfonderzoek/breast awareness door de patiënt zelf [McCready, 2005].

Methodes van detectie

In een systematische review en meta-analyse van 5.045 patiënten, vond de Bock (2004) dat ongeveer 40% van de recidieven ontdekt werd door mammografie en/of lichamelijk onderzoek. Er kon in deze studie geen onderscheid gemaakt worden tussen de bijdrage betreffende ontdekking door respectievelijk lichamelijk

onderzoek of door mammografie. Andere series vonden dat het percentage recidieven dat door de mammografie alleen ontdekt wordt na MST tussen de 15% en 42% ligt [Grosse, 1997; Rutgers, 1989; Montgomery, 2007]. Daarbij vond Montgomery dat in de oudere studies (voor 2000) slechts 15% door mammografie werd ontdekt en 46% door routine lichamelijk onderzoek. Door verbeterde mammografische technieken lagen deze verhoudingen in de nieuwere studies (na 2000) andersom: daar werd 40% ontdekt door mammografie en slechts 15% door routine lichamelijk onderzoek. De auteurs concludeerden dat er geen bewijs is dat routine lichamelijk onderzoek tot een overlevingsvoordeel leidt. Ook andere studies hebben laten zien dat de bijdrage van het lichamelijk onderzoek door de arts een dalende tendens heeft [Drew, 1998; Kramer, 1998]. Een studie van Lu (2010) liet echter zien dat het bij vrouwen onder de 60 mogelijk kan leiden tot een eerder opsporen van een recidief, er kon echter niet aangetoond worden of dit ook leidde tot een betere overleving. 30 tot 40% van de potentieel behandelbare recidieven wordt door de patiënt zelf bemerkt, ondanks het feit dat na MST het lichamelijk onderzoek van de mamma problematisch kan zijn als gevolg van littekenretractie of bestraling [Montgomery, 2007].

Samengevat wordt met de huidige kwaliteit mammografie ongeveer 40% van de recidieven door de mammografie opgespoord, ongeveer 40-50% wordt door de patiënt zelf bemerkt, en 10-20% door periodiek lichamelijk onderzoek. Een meta-analyse heeft laten zien dat het vroeg ontdekken van een recidief bij een asymptomatische patiënt tot een betere overleving leidt. Bij dit vroeg ontdekken speelt mammografie duidelijk een grotere rol dan periodiek lichamelijk onderzoek.

De vroegdetectie van een thoraxwandrecidief na mastectomie is afhankelijk van lichamelijk onderzoek door de arts of patiënt zelf. Specifieke beeldvorming of laboratoriumonderzoek heeft geen toegevoegde waarde in de vroegdetectie [Rutgers, 1989]. Een axillair recidief wordt meestal door de arts gevonden, en niet door de patiënt [Montgomery, 2007].

Detectie van een 2e primaire tumor

Literatuurbespreking:

De kans op het ontstaan van een contralateraal mammacarcinoom varieert in de hele groep patiënten van 4 tot 8 per 1.000 vrouwen per jaar (0,4-0,8%). Bij patiënten met een BRCA1/2 mutatie is de kans op een tweede contralaterale tumor veel hoger en in de orde van ongeveer 2-3% per jaar [Malone, 2010; Metcalfe, 2011]. In het algemeen kan gesteld worden dat de kans hoger is 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 en/of genetische predispositie [Storm, 1986; Vaittinen, 2000]. Als het eerste mammacarcinoom wordt vastgesteld voor het 45e levensjaar is er een kans van 25% dat er voor het 75e levensjaar een contralaterale tumor manifest wordt. De risicofactoren hiervoor zijn grotendeels conform de risicofactoren voor een eerste primaire tumor (zie [Risicofactoren](#)). Moderne radiotherapietechnieken lijken de kans op contralateraal mammacarcinoom niet te verhogen [Obedian, 2000].

Zowel chemotherapie [Bernstein, 1992; Broet, 1995] als hormonale therapie (tamoxifen, aromataseremmers) reduceren de kans op een tweede primaire tumor met ongeveer 30%-50% [Rose, 1989; Haffty, 1991; Levine, 1992; Haffty, 1994; EBCTCG, 1998; Park, 2000; Buchholz, 2001; van der Leest, 2007]. Een dergelijke risicoreductie geldt ook voor mutatie draagsters, hoewel er geen data uit grote prospectieve studies beschikbaar zijn.

In aanvulling op het klinisch onderzoek draagt jaarlijks mammografie bij aan de vroegtijdige diagnose en een betere prognose van het tweede primaire carcinoom [Mellink, 1991; Kaas, 2001]. Bij oudere patiënten (> 60 jaar) lijkt het gerechtvaardigd om na een ziektevrij interval van ten minste 10 jaar het mammografie-interval te verruimen naar twee jaar [Kaas, 2001]. Als de primaire chirurgische behandeling bestond uit mastectomie kan die mammografische controle via het BOB worden georganiseerd. Bij patiënten boven de 75 jaar met een ziektevrij interval van ten minste 5 jaar kan bij bestaande 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 [Boer, 1995].

Nieuwe ontwikkelingen: MRI

Over de rol van routinematige MRI van de mamma in de detectie van recidief ziekteactiviteit is nog weinig bekend. In een retrospectieve studie in een patiëntenpopulatie van 476 patiënten met primair mammacarcinoom stelde Gorechlad (2008) vast, dat waarschijnlijk geen van de patiënten met een lokaal recidief of 2e primaire tumor overlevingsvoordeel zou hebben gehad van een controle MRI, gezien de

kleine afmeting van de lokaal recidieven en tweede primaire tumoren en de zeer goede ziektevrije overleving van degenen met recidieftumor (10 van de 11). De lokaal recidieven waren klein en onafhankelijk van de detectiemethode van de eerste tumor (ook hoge densiteit op het mammogram). Opgemerkt dient te worden dat de gemiddelde follow-up in deze studie met 5,4 jaar relatief kort is en dat het hier een patiëntenpopulatie betreft met een gemiddeld risico. De American Society of Clinical Oncology is geen voorstander van nacontrole met MRI [Khatcheressian, 2006]. MRI speelt wel een rol bij probleem solving, als het litteken niet met zekerheid van een recidief kan worden onderscheiden, bij ongebruikelijke postirradiatieverschijnselen, indien het tumorbed niet op de mammografie is af te beelden, en bij autologe borstreconstructies kan MRI een additionele rol spelen, omdat in deze situaties de negatief voorspellende waarde hoog is [Preda, 2006; Rieber, 2003].

Conclusies:

<u>Niveau 1</u>	Het is aangetoond dat een combinatie van diverse tumorgerelateerde voorspellers voor locoregionaal recidief (jonge leeftijd, N-status, angioinvasieve groei) een verhoging geeft van het risico op locoregionaal recidief. A2 Wallgren 2003, Voogd 2005, Jagsi 2005
<u>Niveau 1</u>	Factoren die uitsluitend na MST bepalend zijn voor een verhoogde kans op een locoregionaal recidief zijn de aanwezigheid van een uitgebreide in situ component, in het bijzonder bij een irradicale verwijdering van de tumor, en een leeftijd beneden de 40 jaar bij diagnose. A2 Voogd 2001, Arriagada 2005
<u>Niveau 3</u>	Er is niet duidelijk een periode aan te geven wanneer de meeste recidieven optreden na MST: de kans op een lokaal recidief is de eerste 10 jaar constant, ongeveer 0,5-1% per jaar. A2 Bartelink 2007
<u>Niveau 2</u>	Ofschoon tweederde van de locoregionale recidieven zich presenteert als geïsoleerde ziekte, blijkt dat ondanks een in opzet curatieve behandeling ervan bij 60% van de patiënten alsnog metastasen op afstand optreden. B Recht 1988, van Tienhoven 1999
<u>Niveau 2</u>	Mammografie en mogelijk ook klinisch onderzoek dragen bij aan een vroegtijdige diagnose van tweede primaire mammatumoren (geldend voor de algemene populatie). B Mellink 1991, Robinson 1993, Roubidoux 1995, Kaas 2001
<u>Niveau 3</u>	Het ontdekken van een recidief door mammografie of lichamelijk onderzoek, bij asymptomatische patiënten leidt tot een overlevingsvoordeel. B Lu 2009
<u>Niveau 3</u>	Ongeveer 40% van de recidieven na MST wordt door jaarlijkse mammografie opgespoord, ongeveer 40-50% wordt door de patiënt zelf bemerkt, en 10-20% door routine lichamelijk onderzoek. C de Bock 2004, Montgomery 2007, Lu 2010

Nieuwe ontwikkelingen: MRI

<u>Niveau 3</u>	Gezien het lage risico op een lokaal recidief of een 2e primaire tumor, en gezien de goede overleving van een 2e primaire tumor in de huidige, algemene populatie wordt van controle met MRI geen verbetering in overleving verwacht.
-----------------	---

Metastasen op afstand

Literatuurbespreking:

Het risico op het ontwikkelen van afstandsmetastasen is gecorreleerd aan het primaire ziektestadium (T- en N-stadium) en wordt in gunstige zin beïnvloed door de behandeling van het primaire mammacarcinoom (chirurgie, radiotherapie, adjuvante systemische therapie). Het manifest worden van metastasen op afstand betekent dat de ziekte niet meer gecureerd kan worden [Harris, 1986]. De overleving van patiënten met detecteerbare asymptomatische afstandsmetastasen bleek gelijk aan die van een groep patiënten die symptomatische ziekte had [Joseph, 1998]. Er zijn 2 grote gerandomiseerde studies gedaan die de overleving vergeleken tussen patiënten die gevolgd werden met standaard controle vs. Patiënten die gevolgd werden met intensieve controle. De standaard controle bestond uit mammografie en lichamelijk onderzoek; bij de intensieve controle werd regelmatig volledig gestadiëerd skeletscintigrafie, X-thorax, met of zonder echo van de lever en laboratoriumonderzoek [Roselli del Turco, 1994; GIVIO investigators, 1994]. Beide studies lieten geen verschil in overleving zien. In de studie van de GIVIO investigators werd ook geen verschil gevonden in de kwaliteit van leven; in de studie van Roselli del Turco werd ook geen verschil gevonden in ziektevrije overleving. Deze twee RCT's maakten deel uit van de Cochrane review van Rojas (2005). De conclusie was ook dat controles bestaande uit mammografie en lichamelijk onderzoek even effectief zijn als veel intensievere controles met laboratoriumonderzoek en extra beeldvorming, zowel wat betreft overleving, ziektevrije overleving en kwaliteit van leven. Deze bevindingen werden nog eens bevestigd in een recentere review door Hayes (2007).

De Cochrane review liet ook zien dat controle uitgevoerd door een getraind huisarts even effectief is als controle door de medisch specialist, met betrekking tot kwaliteit van leven en op tijd ontdekken van afstandsmetastasen.

De aanbevelingen en de nacontrole schema's zijn aan het einde van dit hoofdstuk geplaatst.

Conclusies:

Niveau 1	Van intensieve controle (middels laboratorium- en standaard beeldvormend onderzoek) met de bedoeling asymptomatische afstandsmetastasen op te sporen is geen overlevingsvoordeel te verwachten. A1 Rojas 2005, Hayes 2007 A2 Roselli del Turco 2004, GIVIO investigators 2004
------------------------	--

Signalering en behandeling van gevolgen mammacarcinoom

Literatuurbespreking:

In deze paragraaf zullen de gevolgen van (de behandeling) van het mammacarcinoom besproken worden, die niet direct gerelateerd zijn aan manifestaties van het mammacarcinoom zelf. De begeleiding tijdens de adjuvante therapie met Trastuzumab wordt behandeld in [Adjuvante systemische therapie](#).

Signalering

Literatuurbespreking:

Nazorg begint met het systematisch signaleren van klachten. In de richtlijn Detecteren behoefte psychosociale zorg (www.oncoline.nl/detecteren-behoefte-psychosociale-zorg) wordt de Lastmeter als signaleringsinstrument aanbevolen voor (psychosociale) klachtensignalering [IKNL, 2010]. De Lastmeter

helpt hulpverleners zicht krijgen op de ernst en de aard van de door de patiënt ervaren problemen op fysiek, emotioneel, sociaal, spiritueel en praktisch gebied. Aanvullend kunnen signalerings- en diagnostische instrumenten worden ingezet voor specifieke klachten (bijvoorbeeld voedingsproblemen, depressie, verminderde belastbaarheid).

Locoregionale gevolgen

Aanbevelingen:

Verminderde schouderfunctie

Het wordt aanbevolen om patiënten die een okselbehandeling (okselklierdissectie en/of radiotherapie van de oksel) hebben ondergaan 5-7 dagen na behandeling voor een poliklinisch consult te verwijzen naar de fysiotherapie.

Het wordt aanbevolen om na één week postoperatief normale bewegingsactiviteiten weer op te pakken met in acht neming van het wondgenezingsproces. Bewegingsangst moet worden voorkomen.

In het kader van oncologische revalidatie wordt geadviseerd om bij elke patiënt het onderwerp fysieke training tijdens de behandeling te bespreken. Er zijn geen algemene medische redenen om terughoudend te zijn met fysieke training tijdens de behandeling voor kanker. Krachttraining kan zinvol zijn als onderdeel van deze training, waarbij de training zo kan worden ingericht, dat een toename of ten minste behoud van spiermassa wordt bereikt.

Lymfoedeem

Het wordt aanbevolen tijdens de eindevaluatie van de fysiotherapeutische behandeling met patiënt de risicofactoren te bespreken en bij functieklasten of tekenen van lymfoedeem opnieuw contact op te nemen met de behandelend fysiotherapeut.

Het wordt aanbevolen bij oedeem te verwijzen naar een fysiotherapeut die is opgeleid in oedeemfysiotherapie. Voor behandeling van lymfoedeem wordt het levenslang dragen van een therapeutisch elastische kous geadviseerd.

Postmastectomie Pijnsyndroom (PMPS)

Bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker wordt het gebruik van unidimensionele meetinstrumenten aanbevolen, zowel ter signalering van de pijn als ter evaluatie van het effect van de behandeling.

De werkgroep is van mening dat naast het gebruik van meetinstrumenten, tevens een zorgvuldige pijnanamnese en lichamelijk onderzoek plaats moet vinden, om een totaal beeld te krijgen van de pijn van de patiënt. Aanvullende diagnostiek wordt verricht indien dit noodzakelijk is voor een betere analyse.

Het meten van pijn is een gezamenlijke verantwoordelijkheid van zowel artsen, verpleegkundigen als van de patiënt zelf. De keuze voor een van de verschillende behandelmethoden moet plaatsvinden na uitleg en overleg met de patiënt. Patiënten kunnen hiervoor terecht bij de contactpersonen op de polikliniek, de (oedeem)fysiotherapeut en (bij onbegrepen klachten en geen resultaat van de oedeemtherapie) de pijnpoli's.

Literatuurbespreking:

Fysiotherapeutische behandeling bij locoregionale gevolgen van mammacarcinoom en de wetenschappelijke onderbouwing hiervan worden uitgebreid beschreven in de Evidence Statement Borstkanker, te vinden op www.kngfrichtlijnen.nl [KNGF, 2011]. Onderstaande teksten en conclusies zijn hierop gebaseerd.

Verminderde schouderfunctie

Patiënten die okselklierdissectie en/of radiotherapie van de oksel ondergingen hebben het meeste risico op mobiliteitsbeperkingen van de bovenste extremiteit, krachtsvermindering, sensibiliteitsstoornissen, lymfoedeem en seroom. Patiënten die een okselklierdissectie ondergingen hebben na twee jaar meer mobiliteitsbeperkingen en meer lymfoedeem dan patiënten die een SWK kregen. Er werd geen verschil in

kracht meer gevonden tussen de twee groepen na twee jaar [Kootstra, 2010]. Starten met oefentherapie op dag 5-7 postoperatief heeft een positief effect op het voorkomen van seroom. Oefenen onder begeleiding van een fysiotherapeut geeft een significant betere schouderfunctie en een betere kwaliteit van leven dan zelfstandig oefenen.

Oefentherapie (waaronder ook weerstandsoefeningen) veroorzaakt geen exacerbatie van lymfoedeem en stimuleert de lymfatische afvoer.

Lymfoedeem

Onderzoekers hebben aangetoond dat, wanneer patiënten postoperatief fysiotherapie krijgen en er gescreend wordt op lymfoedeem, er snel gestart kan worden met de combinatietherapie van manuele lymfedrainage, compressietherapie, oefentherapie en huidzorg (Complex Decongestieve Therapie, CDT). Het oedeem is dan minder ernstig dan bij latere detectie en behandeling. Er is geen bewijs gevonden dat preventieve behandeling met manuele lymfedrainage een effectieve interventie is ter preventie van lymfoedeem. Bij een subklinisch lymfoedeem (volumetoename 5%-10%) bleek een therapeutisch elastische kous gedurende drie maanden een effectief hulpmiddel om het oedeem te reduceren. Compressie is een essentieel onderdeel van de behandeling van lymfoedeem. Onderzoek naar compressietherapie (korte rekwachtels) bij patiënten met matig (20%-40%) en ernstig lymfoedeem (> 40%) liet zien, dat compressie leidde tot significantie oedeemreductie (OR 6,4). CDT is een effectieve behandelingsmethode bij lymfoedeem van de arm. Door het dragen van een therapeutisch elastische kous kan het oedeem stabiliseren of mogelijk licht verbeteren. De therapeutisch elastische kous moet wel levenslang gedragen worden.

Postmastectomie Pijn Syndroom (PMPS)

Postmastectomie Pijn Syndroom (PMPS) wordt gedefinieerd als pijn in het geopereerde gebied of de ipsilaterale arm, minimaal 4 dagen per week aanwezig, met een intensiteit van > 3 op de numerieke pijnschaal. De n. intercostobrachialis is hier meestal bij betrokken. De pijnklachten kunnen meteen na de operatie of na maanden optreden: knellende, brandende sensatie aan achterzijde arm, voorzijde thoraxwand en oksel, gepaard gaande met anesthesie. Secundair bestaat de kans op beperking van de schouderfunctie door immobiliteit. Volgens onderzoek van Vilholm (2008) is de prevalentie van PMPS 23,9% en de OR om PMPS na chirurgie te ontwikkelen 2,88. Risicofactoren voor het ontstaan van chronische pijn zijn eerdere behandeling voor mammacarcinoom (OR 8,12), tumorlocatie in het bovenste laterale kwadrant (OR 6,48), jongere leeftijd (OR 1,04), OKD (OR 1,99). Er werd meer pijn gerapporteerd na radiotherapie supraclaviculair of in de oksel.

De klachten kunnen variëren van storend tot zeer hevig. Bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker wordt in de landelijke multidisciplinaire richtlijn pijn bij kanker (www.oncoline.nl/pijn-bij-kanker) het gebruik van unidimensionele gevalideerde meetinstrumenten als de VAS [Gracely, 1978], NRS [Jensen, 2003] en VRS [Caraceni, 2002] aanbevolen, zowel ter signalering van de pijn als ter evaluatie van het effect van de behandeling. Naast het gebruik van meetinstrumenten moet tevens een zorgvuldige pijnanamnese en lichamelijk onderzoek plaatsvinden, om een totaal beeld te krijgen van de pijn van de patiënt.

De behandeling is symptomatisch.

Conclusies:

Niveau 1	Okselklierdissectie en/of radiotherapie van de oksel verhogen het risico op mobiliteitsbeperkingen van de bovenste extremiteit, krachtvermindering, sensibiliteitsverlies, lymfoedeem en seroom. Dit stabiliseert na 2 jaar. A1 Kootstra 2010, KNGF Evidence Statement Borstkanker 2011
Niveau 1	Het beperkt uitvoeren van schouderbewegingen in de eerste week postoperatief geeft minder wondvocht en seroom. Oefentherapie heeft een positief effect op het voorkomen van lymfoedeem en het uitvoeren van ADL. A1 KNGF Evidence Statement Borstkanker 2011

Niveau 1	Bij patiënten met een verhoogd risico leidt regelmatig meten van beide armen in het eerste jaar postoperatief tot een vroege detectie van lymfoedeem. Bij volumetoename tussen 5 en 10% is een therapeutisch elastische kous gedurende 3 maanden een effectief hulpmiddel. A1 KNGF Evidence Statement Borstkanker 2011
Niveau 1	Compressietherapie – als onderdeel van CDT - leidt tot een significante volumereductie bij lymfoedeem van de arm. A1 KNGF Evidence Statement Borstkanker 2011 B Damstra, 2009
Niveau 1	De behandeling van lymfoedeem moet worden afgesloten met het levenslang dragen van een therapeutisch elastische kous. A1 KNGF Evidence Statement Borstkanker 2011
Niveau 3	Risicofactoren voor het ontwikkelen van postmastectomie pijnsyndroom zijn eerdere behandeling voor mammacarcinoom, tumorlocatie in laterale bovenkwadrant, jongere leeftijd en okselklierdissectie. B Vilholm 2008

Overwegingen:Lymfoedeem

Als er geen ADL beperkingen met onderliggende stoornissen in spier- en gewrichtsfunctie zijn, kan ook worden overwogen om de patiënt door te verwijzen naar een huidtherapeut in plaats van naar de fysiotherapeut.

Gevolgen vervroegde menopauze, (neo)adjuvante hormonale therapie**Aanbevelingen:**

Alle patiënten met mammacarcinoom die adjuvante systemische behandeling ondergaan wordt geadviseerd:

- voldoende lichaamsbeweging, met name lopen en vooral voorkomen van immobiliteit, én
- voldoende inname van calcium (1.000 - 1.200 mg dd.), dat wil zeggen naast basisvoeding vier eenheden zuivel of plakken kaas, dan wel suppletie met calciumtabletten.

De Gezondheidsraad adviseert voor vrouwen > 50 jaar met een lichte huidskleur die voldoende buiten komen extra vitamine D (vitamine D2 = ergocalciferol of D3 = colecalciferol) gebruik van 10 microgram dd. = 400 IE. Voor vrouwen > 50 jaar met een donkere huidskleur of met lichaamsbedekkende kleding is dit 20 microgram dd. = 800 IE. Hiermede wordt de huidige streefwaarde voor de vitamine D spiegel in bloed (25 OH vitamine D spiegel = calcidiolspiegel) van 50 - 75 nMol/L bereikt.

Botdichtheidmeting (BMD) door middel van een DEXA-scan wordt aanbevolen bij:

- niet-traumatische (wervel-)fracturen
- postmenopauzale vrouwen die behandeld worden met aromataseremmers,
- vrouwen na een premature menopauze < 45 jaar.
- vrouwen die tamoxifen gebruiken gedurende de premenopauze
- Bij (combinaties van) andere risicofactoren zoals genoemd in tabel 1

Tijdstip van meting van BMD

- Bij postmenopauzale vrouwen in de beginfase van de behandeling met aromataseremmers

- Bij premenopauzale vrouwen rond een jaar na de ovariële uitval cq behandeling met alleen tamoxifen

Vervolgmetingen tijdens de hormonale behandeling:

- Bij een T-score van -1 tot -2,5 zonder doorgemaakte fracturen en/of zonder behandeling met botresorptieremmers wordt naast bovengenoemde stimulering van lichamelijke activiteit, en suppletie van calcium en vitamine D herhaling van het onderzoek na (telkens) 1 tot 2 jaar geadviseerd. Bij een T-score > -1 (normaal) kan deze termijn langer zijn.
- Bij het optreden van niet traumatische fracturen
- Tijdens gebruik van botresorptieremmers om de 2-3 jaar

Behandeling met botresorptieremmers

- Behandeling met bisfosfonaten gedurende 2 tot 5 jaren wordt geadviseerd bij een T-score van $\leq -2,5$ (= osteoporose)
- Behandeling met bisfosfonaten gedurende 2 tot 5 jaren wordt geadviseerd bij een T-score van -2 tot -2,5 indien er sprake is van:
 - ♦ fracturen
 - ♦ een premature menopauze
 - ♦ tamoxifen gebruik tijdens de premenopauze
 - ♦ gebruik van aromataseremmers in de postmenopauze
- Bij een T score van -1 tot -2,5 kan een inschatting van het fractuurrisico gedurende de komende 10 jaren door middel van de WHO Fracture Risk Assessment Tool (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) de betreffende patiënt en artsen helpen bij de indicatiestelling voor behandeling met bisfosfonaten
- Patiënten > 50 jaar met recente niet traumatische wervelfracturen komen, ongeacht de T score, voor behandeling in aanmerking
- Langdurig (> 3 maanden, > 7,5 mg dd) gebruik van corticosteroïden is een indicatie voor behandeling met botresorptieremmers
- Bij orale therapie met bisfosfonaten (en andere behandelingen) is motiverende ondersteuning vereist voor goede compliance

Welke Botresorptieremmer?

- Alle moderne beschikbare bisfosfonaten hebben een bewezen gunstig effect op de BMD en op preventie van wervelfracturen en meestal ook op niet-wervelfracturen. Voor fractuurpreventie bij vrouwen (zonder therapeutische oestrogeendepletie) als eerste keuze de oraal toe te passen middelen alendronaat en risedronaat genoemd met als goede, ook i.v. toepasbare alternatieven ibandronaat en zoledronaat.
- Bij patiënten met mammacarcinoom kan verlies van botdichtheid worden gecorrigeerd met zoledronaat, risedronaat of ibandronaat en clodronaat.
- Bij postmenopauzale vrouwen met mammacarcinoom die aromataseremmers gebruiken kan botdichtheid ook worden gecorrigeerd met denosumab (s.c. injectie).

Literatuurbespreking:

Hormonale suppletie therapie

Hormonale suppletie therapie (HST) is logischerwijs de doeltreffendste methode om klachten van een vervroegde menopauze te bestrijden, echter HST wordt sterk ontraden bij patiënten die in opzet curatief behandeld zijn voor mammacarcinoom. De motivering hiervoor is gelegen in de bevindingen dat HST bij gezonde vrouwen het risico op het ontstaan van mammacarcinoom verhoogt, met name wanneer oestrogeen-progestageen combinaties worden gebruikt [Chlebowski, 2003]. Het hardste argument tegen het gebruik van HST is de bevinding uit gerandomiseerd onderzoek dat voor vrouwen die in opzet curatief werden behandeld voor mammacarcinoom HST de kans op een recidief verhoogt [Holmberg, 2004]. In de gerandomiseerde (Liberate) studie bij ruim 3.000 patiënten, bleek eveneens dat tibolone weliswaar de vasomotore klachten en osteoporose verminderde, maar de kans op een recidief verhoogde [Kenemans, 2009]. Dit laat onverlet dat menopauzale klachten een aanzienlijke inbreuk kunnen maken op de kwaliteit van leven. Zorgvuldige afweging, met de patiënte, van de ernst van de klachten en de voor de betrokken situatie specifieke risico's van interventies moeten tot oplossingen leiden die toegesneden kunnen zijn op

de specifieke klacht. HST is overigens in combinatie met tamoxifen niet effectief in het beteugelen van menopauzale klachten. Het gebruik van niet hormonale alternatieve medicatie is effectief en veelbelovend: serotonine heropnameremmers (SSRI's: venlafaxine (low dose 37,5-75 mg), paroxetine en fluoxetine) of GABA (low dose 300-900 mg).

Er werd een Cochrane review uitgevoerd van 16 gerandomiseerde studies, waaruit blijkt dat clonidine, gabapentine en bepaalde antidepressiva effectief lijken om de frequentie en ernst van opvliegers te verminderen. Echter, de resultaten kunnen een overschatting zijn door hoge uitval van patiënten in de studies [Rada, 2010]. In combinatie met tamoxifen moet gebruik van paroxetine en fluoxetine vermeden worden.

Slijmvliesproblemen kunnen lokaal behandeld worden met niet hormonale vochtinbrengende crèmes en glijmiddel (KY gel, Hyaluronzuur, estriol crème kortdurend). Als een jonge vrouw na een doorgemaakt mammacarcinoom hormonale therapie krijgt en zwanger wil worden, kan dit de hormonale therapie doorkruisen.

Preventie van botverlies en osteoporose

De richtlijn osteoporose en fractuurpreventie [CBO, 2010] beschrijft risicofactoren voor de aanwezigheid van osteopenie, osteoporose en daarmee samenhangende fracturen. Een samenvatting van de aspecten die van belang zijn bij patiënten die behandeld worden voor een mammacarcinoom wordt hieronder weergegeven.

Hormonale therapie en osteoporose

Bij vrouwen met mammacarcinoom kunnen vooral hormonale effecten van adjuvante behandeling de kans op botverlies vergroten. Dit komt door (toegenomen) depletie van oestrogenen, van belang voor een optimale conditie van trabeculair- en in mindere mate corticaal bot. Vervroegde (tijdelijke) uitval van de ovariële functie door ovariectomie, LHRH analogen of ten gevolge van chemotherapie leidt tot een afname van de botmineraaldichtheid (BMD) van 4-10% gedurende de eerste jaren [Bruning, 1990; Delmas, 1997; Saarto, 1997; Shapiro, 2001; Greenspan, 2007; Gnant, 2008; Hershman 2010]. Na terugkeer van de menstruele cyclus herstelt de botdichtheid zich weer (deels) [Gnant, 2008]. Bij gebruik van aromataseremmers bij postmenopauzale vrouwen is de kans op extra botverlies en fracturen significant hoger dan bij gebruik van tamoxifen of placebo [Coleman, 2007; Perez, 2006; Eastell, 2006; Confravreux, 2007; Forbes, 2009; Rabaglio, 2009]. Daarentegen is het effect van selectieve oestrogenreceptor modulatoren (SERM's) op het botmetabolisme minder eenduidig: bij premenopauzale vrouwen wordt door tamoxifen beperkt (tot 4% na 3 jaren) botverlies geïnduceerd [Powels, 1996; Vehmanen, 2006]. Bij gebruik van een LHRH analoog plus tamoxifen is het botverlies (-11,6% na 3 jaren) kleiner dan tijdens de combinatie LHRH en aromataseremmer (-14% na 3 jaren) [Gnant, 2008]. Bij postmenopauzale vrouwen hebben de meeste SERM's een beschermend effect op het bot met ook een reductie in de kans op heupfracturen [Powles, 1996; Vehmanen, 2006; Vestergaard, 2008, Cooke 2008].

Maatregelen voor patiënten met een verhoogd risico op botverlies en fracturen betreffen een advies voor voldoende lichaamsbeweging [Schwartz, 2007; Martyn-St James, 2008] en voldoende inname van calcium en vitamine D. Daarnaast kunnen medicamenteuze interventies aan de orde komen. Toediening van zoledronaat aan patiënten die werden behandeld met LHRH analogen plus tamoxifen of anastrozol kan het vastgestelde botverlies als gevolg van de endocriene behandeling (maximaal ruim 1 SD in T score (10% verlies) na 3 jaren) voorkomen [Gnant, 2008; Hershman, 2010]. Greenspan (2007) vond bij een kleine groep patiënten (n=87) dat behandeling met risedronaat botverlies als gevolg van door chemotherapie geïnduceerde uitval van de ovariële functie significant verminderde. Bisfosfonaten zijn bewezen effectief bij de preventie van botverlies tijdens gebruik van aromataseremmers bij postmenopauzale vrouwen zoals aangetoond door Confravreux met risedronaat (2007), Brufsky met zoledronaat (2008), en Lester met ibandronaat (2008). Maar de effecten van bisfosfonaten op preventie van fracturen bij patiënten met mammacarcinoom zijn minder eenduidig. Valachis (2010) vond in een meta analyse van 14 gerandomiseerde trials dat behandeling met bisfosfonaten bij patiënten die adjuvante hormonale therapie kregen niet leidde tot een significante reductie van fracturen.

Denosumab remt de door ligand geactiveerde Receptor Activator van de Nucleaire factor Kappa B (RANK-L) op (pre-)osteoclasten, en daarmee de osteoclasten activiteit en botverlies. Bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose of met een botdichtheid van T -1 tot < T -2,5 en gebruik van aromataseremmers nam tijdens gebruik van denosumab, 60 mg s.c. per half jaar, de botdichtheid in de wervelkolom of daarbuiten statistisch significant toe met 7-9% respectievelijk 3-6% [Ellis, 2008; Smith, 2009; Cummings, 2009]. Daarbij daalde bij het aantal fracturen met ongeveer 70% [Smith, 2009; Cummings, 2009]. De registratie voor denosumab betreft vrouwen met osteoporose en ook postmenopauzale vrouwen die aromataseremmers gebruiken. Denosumab is dus een alternatief voor bisfosfonaten, zeker indien daartegen contra-indicaties of andere beperkingen bestaan. Een belangrijk bezwaar is nog dat mogelijke

langetermijn implicaties van langdurige remming van RANK-L onbekend zijn.

Men dient zich te realiseren dat de meeste van deze aanbevelingen in de doelgroep (patiënten met mammacarcinoom) niet prospectief op effectiviteit zijn onderzocht.

Diagnostiek

De botmineraaldichtheid (Bone Mineral Density, BMD) wordt meestal gemeten door middel van Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) ter plaatse van de laagthoracale wervelkolom en/of de heup. Men spreekt van osteopenie respectievelijk osteoporose indien de BMD, ongeacht de lokalisatie, > 1 respectievelijk > 2,5 SD lager is dan de gemiddelde BMD van jong volwassenen (T-score).

Het opsporen van wervelfracturen kan met gestandaardiseerde beeldvormende technieken van de laterale wervelkolom.

Indicaties voor meting van de BMD

De richtlijn voor osteoporose en fractuurpreventie [CBO, 2010] geeft adviezen voor de indicatie voor het verrichten van een bepaling van de BMD en voor therapeutische interventies, deze zijn uitgewerkt in de aanbevelingen.

Indicaties voor therapie

De ASCO richtlijn voor vrouwen met primair mammacarcinoom [Hillner, 2003] adviseert behandeling met bisfosfonaten bij een T-score van $\leq -2,5$, ongeacht de aanwezigheid van fracturen, maar is bij T-scores van -1 tot -2,5 veel terughoudender dan de richtlijn osteoporose en fractuurpreventie [CBO, 2010]. Er is voor gekozen om de therapieadviezen van deze laatste richtlijn in de aanbevelingen op te nemen.

Duur van de behandeling met botresorptieremmers, controle en compliance.

In de richtlijn osteoporose en preventie van fracturen wordt een behandelduur van 1,5-5 jaar genoemd. Bij de meeste vrouwen met mammacarcinoom werd de bisfosfonaat behandeling gedurende de periode van adjuvante hormonale therapie voortgezet. Evaluatie van de BMD tijdens behandeling met bisfosfonaten wordt in de osteoporoserichtlijn terughoudend geadviseerd, en dan om de 2 tot 3 jaar. Bijzondere aandacht dient te worden geschonken aan de compliance van orale behandeling met bisfosfonaten. Deze bedroeg in de fractuurstudies gemiddeld slechts 50% na 1-2 jaar [Kothawala, 2007]. Voor denosumab gelden overeenkomstige adviezen.

Conclusies:

<u>Niveau 1</u>	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. A2 Chlebowski 2003, Holmberg 2004, Kenemans 2009
<u>Niveau 1</u>	Clonidine, gabapentine en bepaalde antidepressiva lijken effectief om de frequentie en ernst van opvliegers te verminderen. A1 Rada 2010
<u>Niveau 1</u>	Vroeg ingetreden menopauze, premenopauzaal gebruik van tamoxifen en postmenopauzaal gebruik van aromataseremmers zijn risicofactoren voor het optreden van osteoporose. A2 Delmas 1997, Saarto 1997, Shapiro 2001, Greenspan 2007, Gnani 2008, Coleman 2007, Perez 2006, Eastell 2006, Hershman 2010, Forbes 2009, Rabaglio 2009 B Confavreux 2007 C Bruning 1990
<u>Niveau 1</u>	Bij alle vrouwen met een verhoogd risico op botverlies dient optimalisering van de calcium en vitamine D inname te worden nagestreefd. Daarbij geldt tevens het advies voor voldoende lichaamsbeweging.

	A1 CBO 2010
Niveau 1	Het is voldoende aangetoond dat gebruik van bisfosfonaten het botverlies als gevolg van oestrogeendepletie door behandeling van mammacarcinoom significant beperkt. Voor denosumab is dit ook aangetoond voor postmenopauzale vrouwen die aromataseremmers gebruiken. A2 Delmas 1997, Saarto 1997, Greenspan 2007, Gnant 2008, Brufsky 2007, Lester 2008, Ellis 2008 B Confavreux 2007
Niveau 1	Het is niet eenduidig aangetoond dat behandeling met bisfosfonaten bij hormonale adjuvante therapie ook tot preventie van fractures leidt. A1 Valachis 2010, Ellis 2008

Overwegingen:

Het gebruik van hormonale anticonceptie wordt ontraden op grond van dezelfde argumenten als bij HST. Een Mirenaspiraal kan worden overwogen bij hormoonreceptor negatieve tumoren. Onderbouwende literatuur ontbreekt vooralsnog.

Psychosociale klachten en vermoeidheid**Aanbevelingen:**Interventies bij psychosociale problemen en vermoeidheid

Medisch specialisten en gespecialiseerde verpleegkundigen dienen klachten en vroege gevolgen van kanker en de behandeling actief op te sporen middels systematische vroegsignalering. Bij de uitvoering hiervan kunnen ze andere professionals inschakelen. Het wordt aanbevolen hier taakafspraken over te maken.

Er wordt aanbevolen om patiënten tijdens de gehele behandeling – en ook in de nazorg - regelmatig te informeren over sociale steungroepen en lotgenotencontact.

Er wordt aanbevolen om leefstijladviezen een vast onderdeel van de nazorg te laten zijn, omdat een gezonde leefstijl het risico op een recidief en andere gezondheidsklachten verlaagt en een positief effect heeft op vermoeidheid, angst en depressie.

Literatuurbespreking:Symptomen bij patiënt, partners en kinderen

25-33% van de mammacarcinoom patiënten blijkt klinisch relevante distress te ervaren [Kootstra 2008, Ganz 2002, Ganz 2003, Burgess 2005].

Problemen die zoal gerapporteerd worden zijn:

- pijn, vermoeidheid en seksuele problemen in het fysieke domein,
- angst, depressie, onzekerheid, posttraumatische stresssymptomen en controleverlies in het emotionele domein
- verlies van contacten en werk in het sociale domein
- vragen over “waarom ik” en “waarom nu” en angst te overlijden in het existentiële/spirituele domein
- moeite met huishouden en opvang van kinderen in het praktische domein.

De psychosociale en verwerkingsproblematiek bij de meerderheid van de patiënten kan optreden vanaf het moment van diagnose, maar vooral in het eerste jaar na de behandeling: in de loop van het eerste jaar neemt bij kanker-survivors de prevalentie van depressie en angst weer af tot niveaus die vergelijkbaar zijn met de algemene bevolking [Ganz, 1996]. Een kleine subgroep heeft na enkele jaren nog steeds

aantoonbaar meer symptomen [Ganz, 1996]. Andere psychosociale klachten kunnen echter veel langer duren, zoals de angst dat de kanker terugkomt, een negatief lichaamsbeeld of problemen in de seksualiteit. Deze klachten vertalen zich in onderzoek echter niet zonder meer in een slechtere beoordeling van de eigen kwaliteit van leven [Ganz, 1996; Gulliford, 1997].

Meer risico lopen jonge borstkankerpatiënten, patiënten die radio- en/of chemotherapie kregen, zij die al emotioneel kwetsbaar waren vóór de diagnose, patiënten met comorbiditeit, patiënten die onvoldoende sociale steun ervaren, en patiënten met een laag inkomen. Confrontatie met borstkanker laat ook positieve effecten zien zoals posttraumatische groei en “benefit finding” [Mols, 2005].

Inmiddels lijkt de vroeger gedocumenteerde verhoogde kans op hart- en vaataandoeningen, geassocieerd met radiotherapie, minder groot bij de radiotherapietechnieken die tegenwoordig worden gebruikt. De late bijwerkingen van radiotherapie hebben consequenties voor de nazorg: radiofibrose heeft invloed op bewegen en vergroot het risico op lymfoedeem [Collette, 2008]. De kwaliteit van leven vertoont dan ook grote onderlinge verschillen [Vaithinen, 2000; Hayes, 2007; Montazeri, 2008].

De literatuur laat zien dat partners, net als patiënten, reageren met verhoogde angst en depressie op de diagnose kanker. Tussen de 20% en 40% geeft aan klinisch verhoogde psychologische stress te ervaren. In de loop van de tijd nemen angst en depressie af tot normale proporties.

Een 20-25% van de kinderen, een substantieel deel daarvan zijn kinderen van een moeder met borstkanker, geeft aan klinisch gezien meer emotionele en gedragsproblemen te hebben en 29% geeft aan posttraumatische stresssymptomen te ervaren wanneer ze horen dat een ouder kanker heeft. Ook bij kinderen nemen de problemen af in de loop van het eerste jaar na diagnose wanneer de behandeling positieve effecten heeft maar ongeveer een derde blijft langdurig emotionele en gedragsproblemen en/of posttraumatische stresssymptomen houden. Vooral adolescente dochters en zonen in de lagerschoolleeftijd lopen risico. De ouders zelf blijken niet altijd goed op de hoogte van de problemen die kinderen ervaren door de confrontatie met kanker [Pitceathly 2003, Hagedoorn 2007, Visser 2004, Huizinga, 2005, Gazendam 2011].

Interventies bij psychosociale problemen en vermoeidheid

Begeleiding binnen de programmatische nazorg

Van oudsher worden patiënten vooral poliklinisch vervolgd mbv controle bezoeken. Uit een Engels onderzoek kwam naar voren, dat patiënten vooral tevreden zijn over de controlebezoeken vanwege de geruststelling die hen dit verschafte. Wel bleek dat bij artsen de toon soms overmatig positief was en gericht op de korte termijn, terwijl de verpleegkundigen actiever waren in het detecteren van onbegrepen aspecten en het geven van mondelinge en schriftelijke informatie [Beaver, 2005]. De behoefte aan meer informatie en de voorkeur voor additionele onderzoeken hangt samen met het angstniveau van de patiënt [de Bock, 2004]. Het feit dat patiënten verwachten meer kans te hebben op een langere overlevingsduur wanneer metastasen in een vroeger stadium worden ontdekt leidt tot een hogere vraag naar testen om metastasen op te sporen. Dit duidt erop dat patiënten niet voldoende geïnformeerd zijn over de primaire doelstellingen van de nazorg [de Bock, 2004].

Er zijn diverse studies die hebben laten zien dat frequente routinematige polibezoeken onvoldoende zijn om psychosociale steun te bieden [Allen, 2002]. Pennery (2000) beschreef zelfs dat de polibezoeken vooral een bron van angst en ongerustheid zijn. Omdat de polikliniekbezoeken bovendien wel veel dure tijd vergen van de medisch specialisten, zijn er verschillende studies gedaan naar alternatieve vormen. Telefonische controles door een gespecialiseerd verpleegkundige [Koinberg, 2004] of nazorg door de huisarts [Grunfeld, 1996; Grunfeld, 2006; Gulliford, 1997] zijn bijvoorbeeld tenminste even effectief gebleken als nazorg door de medisch specialist, zowel wat betreft patiënttevredenheid, kwaliteit van leven, als tijd tot ontdekken van recidief. Uit de gerandomiseerde MaZorg studie [Kimman, 2010; Kimman 2011 (1)(2)], en een vergelijkbare studie in de UK [Beaver, 2009], is gebleken dat het vervangen van de 3 maandelijkse polibezoeken door telefonische controle door de gespecialiseerd verpleegkundige tot een even hoge kwaliteit van leven en patiënttevredenheid leidde als frequente poliklinische controle.

Psychologische interventies

De literatuur is niet eenduidig over de effectiviteit van psychologische interventies. Van sommige psychosociale interventies is enig bewijs gevonden, soms betreft dat een positief effect van de interventie voor een bepaald probleem zoals bijvoorbeeld een reductie van depressie, angst, pijn of vermoeidheid. Het gaat om cognitieve gedragstherapie, psycho-educatie, problem solving therapie, relaxatie en professioneel geleide sociale steungroepen. De review van Gottlieb (2007) (bestaande uit 44 empirische studies, waaronder 32 RCT's en waarvan 20 bij mammacarcinoompatiënten) laat positieve gevolgen zien voor het psychosociaal functioneren van kankerpatiënten van door professionele hulpverleners geleide sociale steungroepen [Newell, 2002; Osborn, 2006; Gielissen, 2006; Rowland, 2009; Bloom, 2008; Gottlieb, 2007].

Zowel partners als kinderen die aangeven last te hebben van klinisch verhoogde problematiek zouden voordeel kunnen hebben van een psychologische interventie. Deze interventie kan individueel, echtbaar of systeem-/gezinsgericht zijn [Pitceathly, 2003; Hagedoorn, 2007; Visser, 2004; Huizinga, 2005; Gazendam, 2011]

De meest effectieve component van de groepsinterventies bleek het informatieve en educatieve aspect te zijn [Helgeson, 2000]. Daarom werd voor de MaZorg studie een educatie groepsprogramma samengesteld, waarin de volgende aspecten besproken werden:

- de normale gevolgen van de diagnose en behandeling
- coping strategieën
- symptomen waar patiënten zelf op kunnen letten
- bij wie ze terecht kunnen bij eventuele problemen.

Een economische evaluatie van de MaZorg studie toonde aan dat de telefonische controle in combinatie met een educatief groepsprogramma < 3 maanden na het einde van de behandeling een kosteneffectieve strategie was, vergeleken met telefonische controles zonder het groepsprogramma, of poliklinische controles met of zonder het groepsprogramma. Dit gold voor alle patiënten, die in opzet curatief behandeld waren [Kimman, 2010; Kimman 2011 (1)(2)].

Oncologische revalidatie

Naast begeleiding door de verpleegkundig specialisten en informatieve groepsprogramma's, is oncologische revalidatie effectief gebleken in het reduceren van en omgaan met restklachten. Het meeste onderzoek naar deze revalidatie betreft patiënten met een mammacarcinoom. Oncologische revalidatie wordt in de betreffende richtlijn omschreven op basis van de definitie van het College van Zorgverzekeringen: zorg die gericht is op de functionele, fysieke, psychische en sociale problemen verbonden met kanker, inclusief nazorg en revalidatie. Zie voor meer informatie de richtlijn Oncologische revalidatie op www.oncoline.nl/oncologische-revalidatie [IKNL, 2011].

Lotgenotencontact

Het effect van niet-professioneel geleide steungroepen is slechts in enkele studies onderzocht. De redenen voor mammacarcinoompatiënten om deel te nemen aan steungroepen is om 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 [Samarel, 1997; Helgeson, 1999]. Over de effectiviteit ervan in het bereiken van die doelen is geen zekere uitspraak 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.

[Borstkankervereniging Nederland](http://www.bvnl.nl) (BVN) en [Stichting de Amazones](http://www.amazones.nl) zijn de belangrijkste steungroepen voor patiënten met mammacarcinoom. Voor vrouwen met erfelijk mammacarcinoom is er de werkgroep erfelijke borst-eierstokkanker (www.BRCA.nl). De BVN heeft Kwaliteitscriteria voor onderzoek en behandeling vanuit patiëntenperspectief vastgelegd [BVN, 2003]. Met de Monitor borstkankerszorg combineert BVN ervaringen van patiënten met informatie over het zorgaanbod van verschillende ziekenhuizen. Zij ondersteunen hiermee patiënten in hun keuze voor het ziekenhuis van behandeling. Stichting de Amazones richt zich op jonge vrouwen met mammacarcinoom. Zij geven specifieke informatie voor deze patiëntengroep en bieden hen de mogelijkheid te zoeken naar lotgenoten met eenzelfde soort diagnose of behandeltraject. [Stichting Mammarosa](http://www.mammarosa.nl) heeft tot doel het geven van voorlichting over mammacarcinoom aan allochtone vrouwen, en het bevorderen van de communicatie bij deze groep.

Werkhervatting

Het inzicht wint terrein dat werk voor de meeste mensen, naast een belasting, ook een belangrijke stabiliserende factor in hun leven is en voor velen ook een bron van plezier en een vorm van zingeving aan het bestaan [Blauwdruk Kanker en Werk, 2009 www.nvab-online.nl].

Leefstijladviezen

Leefstijl wordt gedefinieerd als: handelingen die men uitvoert om zijn/haar gezondheid te verbeteren/op peil te houden door bijvoorbeeld regelmatig te bewegen en gezond te eten. Er is nog relatief weinig bekend over de relatie tussen leefstijl en fysieke en psychosociale klachten in de periode na beëindiging van de behandeling. De resultaten die bekend zijn lijken een prominentere rol aan leefstijl toe te kennen dan veelal wordt aangenomen. Een gezond dieet en regelmatige lichaamsbeweging blijken klachten van vermoeidheid, angst en depressie te verminderen. Tevens verlaagt een gezonde leefstijl het risico op een

recidief, cardiovasculaire ziekten, diabetes, osteoporose en een vroegtijdig (zowel kanker als niet-kanker gerelateerd) overlijden. De resultaten laten vooral voor overgewicht/obesitas bij mammacarcinoompatiënten een negatief effect zien: vrouwen met overgewicht hebben een slechtere prognose. Veel patiënten zijn zich niet bewust van de belangrijke rol die een gezonde leefstijl speelt in latere gezondheidsklachten. Bij deze groep is verbetering van leefstijl echter zeer belangrijk gezien hun grotere kans op het ontwikkelen van fysieke en psychosociale klachten [Kellen, 2009; Stull, 2007; McTeirnan, 2010; Azambuja, 2010; Toles, 2008; Muraca, 2010].

Conclusies:

<u>Niveau 2</u>	25-33% van de patiënten behandeld voor een mammacarcinoom blijven klinisch relevante distress te ervaren tot enkele jaren na de diagnose en blijven bepaalde problemen zoals pijn, lymfoedeem, menopauzale problemen, vermoeidheid en seksuele klachten langer bestaan. B Kootstra 2008, Ganz 2002, Ganz 2003, Burgess 2005
<u>Niveau 2</u>	Het is aangetoond dat vermoeidheid, slechter fysiek functioneren, verstoord lichaamsbeeld en een lagere kwaliteit van leven de meest beschreven klachten zijn ten gevolge van radio- en chemotherapie. B Vaittinen 2000, Hayes 2007, Montazeri 2008
<u>Niveau 3</u>	Patiënten, hun partners en kinderen kunnen langdurig last hebben van problemen op verschillende gebieden ten gevolge van de diagnose kanker bij de ouder. C Pitceathly 2003, Hagedoorn 2007, Visser 2004, Huizinga 2005, Gazendam 2011
<u>Niveau 3</u>	Routinematige frequente poliklinische controle levert aan de ene kant geruststelling op, maar aan de andere kant induceert het ook angst en stress. C Pennery 2000, Beaver 2009
<u>Niveau 1</u>	Alternatieve vormen, zoals telefonische controles door de verpleegkundig specialist/gespecialiseerde verpleegkundige mammacare, naast een jaarlijkse mammografie, leidt tot een tenminste even hoge patiëntentevredenheid en kwaliteit van leven als poliklinische nazorg door de medisch specialist. A2 Kimman 2010, Kimman 2011 (1)(2) Beaver 2009
<u>Niveau 3</u>	De literatuur is niet eenduidig over het effect van psychologische interventies voor mensen met kanker. Wel blijken sommige therapievormen een effect te hebben op het verminderen van specifieke klachten, zoals vermoeidheid en angst. C Newell 2002, Lepore 2006
<u>Niveau 2</u>	Deelname aan een sociale steungroep/lotgenotencontact kan een belangrijke bron van steun en informatie voor de patiënt betekenen. B Samarel 1997, Helgeson 1999
<u>Niveau 2</u>	De rol van leefstijl is groter dan veelal wordt aangenomen. Van een gezond dieet en regelmatige lichaamsbeweging zijn positieve effecten vastgesteld. B Kellen 2009, Stull 2007, McTeirnan 2010, Azambuja 2010, Toles 2008, Muraca, 2010

Zorg voor de patiënt met gemetastaseerde ziekte

Literatuurbespreking:

Door de sterk verbeterde behandeling van het mammacarcinoom en van de metastasen is de levensverwachting van patiënten met een mammacarcinoom toegenomen. De behandelingen en de symptomen van voortgeschreden ziekte hebben tot gevolg, dat er sprake kan zijn van een breed scala aan niet-tumorspecifieke klachten. Via www.pallialine.nl - de database met richtlijnen voor de palliatieve zorg van het IKNL - is een uitgebreide set van landelijk opgestelde multidisciplinaire richtlijnen te vinden. Zowel richtlijnen op [symptoomgebied](#), [levenseinde](#), als [overige](#) richtlijnen voor de palliatieve zorg zijn op Pallialine te vinden.

Aanbevelingen nacontrole

Literatuurbespreking:

Schema 1: Nazorg in de eerste 5 jaar na diagnose/laatste mammografie voor operatie

	Patiënten zonder BRCA1/2 mutatie		Patiënten met BRCA1/2 mutatie		
	Klinisch onderzoek	Mammografie	Klinisch onderzoek	Mammografie	MRI
Plaats	ziekenhuis		ziekenhuis / P.E.T.		
	1 jaar	jaarlijks	1 jaar	jaarlijks	jaarlijks

NB1: De eerste mammografie en/of MRI na de behandeling moet ongeveer 1 jaar plaatsvinden na de laatste mammografie/MRI voor de operatie.

NB2: Controle met MRI in de algemene populatie wordt niet aanbevolen

NB3: Met name in het eerste jaar moet er aandacht zijn voor psychosociale begeleiding. Voor individueel nazorgplan, zie [Organisatie van zorg](#).

Schema 2: Nazorg (tenminste) 5 jaar na diagnose/laatste mammografie voor operatie

	Patiënten zonder BRCA1/2 mutatie		Patiënten met BRCA1/2 mutatie
≤ 60 jaar ten tijde van controle	na mastectomie	na MST	na mastectomie of MST
Plaats	Ziekenhuis		ziekenhuis / P.E.T.*
Klinisch onderzoek	-	jaarlijks	jaarlijks
Mammografie	jaarlijks	jaarlijks	jaarlijks
MRI	-	-	jaarlijks

60-75 jaar ten tijde van controle			
Regie	BOB	huisarts	ziekenhuis / P.E.T.
Klinisch onderzoek	-	jaarlijks	jaarlijks
Mammografie	2-jaarlijks**	2-jaarlijks	afhankelijk van de beoordeelbaarheid van de mammografie, 1- of 2-jaarlijks

> 75 jaar ten tijde van controle	controle overwegen te staken
----------------------------------	------------------------------

*: Polikliniek Erfelijke Tumoren

** : éénmaal per twee jaar

NB 1: Als de patiënt een mastectomie heeft ondergaan, kan zij na 5 jaar en indien ouder dan 60 jaar terugkeren naar het bevolkingsonderzoek (BOB). De specialist moet haar actief terugverwijzen naar het BOB, omdat zij anders geen oproep krijgt.

NB 2: Als de patiënt een MST heeft ondergaan, kan zij na 5 jaar en indien ouder dan 60 jaar, worden terugverwezen naar de huisarts voor jaarlijks klinisch onderzoek, waarbij het mammografisch onderzoek om de 2 jaar gebeurt via het ziekenhuis waar patiënt tot dan toe werd gecontroleerd, in verband met positionerings- en beoordelingsproblemen van de geopereerde en bestraalde borst. De specialist moet haar actief terugverwijzen naar de huisarts.

NB 3: De duur van de nacontrole dient in overleg tussen arts en patiënt te worden bepaald. De terugverwijzing moet vergezeld gaan met duidelijke instructies voor nazorg en hoe te handelen in geval van klachten, zie [Organisatie van zorg](#).

Evaluatie van medisch handelen

Literatuurbespreking:

De belangrijkste parameters om de kwaliteit van zorg op de lange termijn te evalueren bestaan uit overleving en locoregionaal recidief. Deze beide parameters zijn te achterhalen via burgerlijke stand en PALGA - respectievelijk. Als iets meer geëvalueerd dient te worden (bijvoorbeeld Kwaliteit van leven, cosmetiek, lymfoedeem, schouderfunctie) kunnen verschillende strategieën gekozen worden, zoals:

- patiënten vragen éénmaal per 5 à 10 jaar langs te komen - en een zogenaamde late effecten poli opzetten, ofwel
- alleen evalueren binnen een geprotocolleerde onderzoekssetting.

Voor deze richtlijn volstaat het te zeggen dat er aandacht moet zijn voor het evalueren van eigen handelen en opleiding, maar dat daar nog een efficiënte strategie voor ontwikkeld moet worden.

Organisatie van zorg

Literatuurbespreking:

Er zijn de laatste jaren een aantal rapporten uitgekomen, die van belang zijn voor de zorg aan patiënten met mammacarcinoom, zoals Doorbraakproject mammacarcinoom, VBOC-advies, [NPK rapport](#), [NFK-advies](#), [IGZ rapport project zichtbare zorg](#) en [Nacontrole in de oncologie](#). Al deze veranderingen hebben geleid tot behoefte aan overzicht en duidelijkheid/structurering. Vanuit alle rapporten is er een toenemende vraag naar het beschrijven van het zorgpad mammacarcinoom en naar een casemanager, een vast aanspreekpunt binnen dit zorgpad. Gezien de benodigde competenties lijkt in de tweedelijngeneeskunde de verpleegkundig specialist mammacare samen met de behandelend specialist en de verpleegkundig specialist oncologie hiervoor het meest geschikt (zie voor functieomschrijvingen en bevoegdheden van verpleegkundig specialist en mammacareverpleegkundige de website van de Special Interest Group (SIG) Mammacare: [Mammacare in perspectief](#)).

Het KWF heeft naar aanleiding van het rapport van de Gezondheidsraad (2007) een signaleringsrapport gepubliceerd: [Nazorg bij kanker: de rol van de eerste lijn](#). Hierin is de rol van de eerste lijn aan de orde gesteld. In het algemeen wordt in de fase na de primaire behandeling voor kanker ook vaak een beroep gedaan op de huisarts. Dit geldt vooral voor kankers met een lange overlevingsduur, zoals het mammacarcinoom en voor patiënten met co-morbiditeit. Er bestaat behoefte aan een pro-actieve opstelling van de huisarts en aan hulp bij de coördinatie van de nazorg. De huisarts kan hier vaak niet aan voldoen, hierbij blijkt gebrekkige communicatie tussen eerste en tweede lijn en tijdgebrek een rol te spelen. Het KWF adviseert ook hier de introductie van casemanagers en het uitwerken van scenario's, waarbij de huisarts het medische deel en de praktijkondersteuner huisarts (POH) of praktijkverpleegkundige het niet-medische deel bewaken. Uitbreiding van de capaciteit van de eerste lijn, verbetering van de informatieoverdracht, het vergroten van het draagvlak door deskundigheidsbevordering zijn de voorwaarden waaraan moet worden voldaan om de bijdrage van de eerste lijn aan de kankerzorg substantieel te verbeteren.

De diagnostische fase

Aanbevelingen:

Mammazorg dient uitgevoerd te worden door een mammateam.

Het mammateam heeft minimaal eenmaal per week een multidisciplinair overleg (MDO).

Tijdens het pre-behandeling MDO worden de diagnostische bevindingen gezamenlijk besproken. Aanwezig zijn minimaal chirurg, patholoog, radioloog, radiotherapeut, internist-oncoloog en verpleegkundig specialist/gespecialiseerd verpleegkundige mammacare. Op afroep dienen ook plastisch chirurg en klinisch geneticus ingeschakeld te kunnen worden.

Doel van het pre-behandeling MDO is:

- Het opstellen van een zo goed mogelijk behandelplan en harmonisatie van de begeleiding van de patiënt in geval er sprake is van een mammacarcinoom.
- Het opstellen van het beleid in geval er onzekerheid is over de diagnose: bepalen of er nog nadere diagnostiek noodzakelijk is of dat met grote zekerheid gezamenlijk vastgesteld kan worden dat het geen maligniteit betreft.

Literatuurbespreking:

De diagnostiek en begeleiding van patiënten met mammapathologie dient plaats te vinden door het mammateam. De behandeling en begeleiding van patiënten bij wie een mammacarcinoom wordt vastgesteld, wordt uitgevoerd door dit zelfde team. Dit team bestaat ten minste uit een chirurg, radioloog, patholoog, radiotherapeut, internist-oncoloog en verpleegkundig specialist/gespecialiseerd verpleegkundige mammacare. Ook moeten zonodig een klinisch geneticus of een plastisch chirurg ingeschakeld kunnen worden.

De diagnostiek van mammapathologie dient bij voorkeur plaats te vinden op een multidisciplinaire mammapolikliniek met een beperkte toegangstijd (maximaal 5 werkdagen). De polikliniek is op een dergelijke wijze georganiseerd, dat alle diagnostische onderzoeken (palpatie door de chirurg of verpleegkundig specialist/gespecialiseerd verpleegkundige mammacare, beeldvormend onderzoek en cytologie of histologie) op één dag kunnen worden uitgevoerd. Dit geldt met name voor de palpabele tumoren.

In alle gevallen geldt, dat het aantal bezoeken aan de mammapolikliniek tot een minimum beperkt dient te blijven. Vaak kan dezelfde dag nog de uitslag verteld worden. Dit geldt met name voor patiënten bij wie geen afwijkingen worden aangetoond of met een benigne afwijking. Steeds wordt gestreefd naar het minimaliseren van het interval tussen de diagnostische tests en het geven van de uitslagen (ten minste 90% van de uitslag dient binnen 5 werkdagen te worden verteld).

Wekelijks belegt het mammateam een multidisciplinair overleg (MDO). Tijdens dit overleg worden de diagnostische bevindingen gezamenlijk besproken. Hierbij dient de verpleegkundig specialist/gespecialiseerd verpleegkundige mammacare structureel aanwezig te zijn. Voorafgaand aan dit overleg hebben zij onafhankelijk van elkaar een oordeel geformuleerd. Het doel van het overleg is: Het opstellen van een zo goed mogelijk behandelplan en harmonisatie van de begeleiding in geval er sprake is van een mammacarcinoom.

- Het opstellen van het nadere diagnostisch beleid wanneer onzekerheid over de diagnose bestaat dan wel met grote zekerheid gezamenlijk vaststellen dat het geen maligniteit betreft.
- Het bespreken van patiënten waarbij metastasen zijn vastgesteld.
- Andere situaties op gebied van mammapathologie, waarbij multidisciplinaire afstemming gewenst is.

Zie voor meer informatie de [NABON-Nota](#) [NABON, 2008].

Begeleiding

De diagnose *maligniteit* dient op professionele wijze door de chirurg of verpleegkundig specialist mammacare aan de patiënt te worden verteld. Het verdient aanbeveling om patiënten een naaste mee te laten nemen, wanneer de uitslagen besproken worden. Hierna wordt een gesprek met een gespecialiseerd verpleegkundige mammacare aangeboden. Deze geeft tijdens dit gesprek voorlichting, steun en begeleiding bij het nemen van een beslissing over de behandeling. Tijdens een tweede gesprek met de chirurg, eventueel in aanwezigheid van de gespecialiseerd verpleegkundige mammacare, wordt met de patiënt tot het uiteindelijke behandelbeleid besloten. Vervolgafspraken worden gemaakt en de patiënt dient te weten hoe en bij welke vragen of problematiek betrokken professionals van het mammateam te bereiken zijn.

Structurele bereikbaarheid

Conform de Wet op Geneeskundige Behandeling Overeenkomst moet er voldoende tijd uitgetrokken worden om de verschillende pre-behandeling onderzoeken met de patiënt te bespreken, waarom men wel of niet voor bepaalde onderzoeken in aanmerking komt en het moet de patiënt duidelijk zijn, waar zij zich kan vervoegen als zij nog vragen heeft. Uit onderzoek blijkt dat een verpleegkundig specialist mammacare bij uitstek geschikt is als coördinator van de diagnostiek op de mammapolikliniek. In deze rol kan zij samen met de gespecialiseerd verpleegkundige mammacare als aanspreekpunt optreden, hetgeen een verbetering geeft van de continuïteit en kwaliteit van zorg [Braithwaite, 2005; Burnet, 2004; Raatgever, 2002]. Het diagnostisch traject is complex, in het bijzonder voor patiënten die tijdens het traject multidisciplinaire zorg behoeven, zoals in geval van een familiair mammacarcinoom of een locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom. Dit betreft niet alleen de organisatie maar ook de daadwerkelijke begeleiding van de patiënten. Een random evaluatie van 72 mammateams in Engeland toonde aan, dat de belangrijkste factoren die bijdragen aan een goed functionerend mammateam bestaan uit een team waarin de leden gezamenlijk verantwoordelijkheid dragen, de werklust acceptabel is ($p=0,009$) en als er een verpleegkundig specialist/gespecialiseerde verpleegkundige mammacare is opgenomen in het team ($p=0,003$) [Haward, 2003].

Conclusies:

Niveau 3	
----------	--

	De aanwezigheid van een verpleegkundig specialist/gespecialiseerd verpleegkundige mammacare draagt bij tot de kwaliteit van functioneren van het mammateam.
B	Haward 2003

De behandelfase

Aanbevelingen:

De werkgroep adviseert de organisatie van zorg rond de operatieve behandeling zo in te richten, dat

- herhaalde en op de fase van behandeling toegesneden voorlichting wordt gegeven
- deze mondelinge voorlichting met schriftelijke informatie en/ of een website wordt ondersteund

Als een sluitend pakket van zorg kan worden samengesteld, ook in overleg met de patiënt, thuiszorg, fysiotherapeut en huisarts, kan mammachirurgie in een kort opnameprogramma aanbevolen worden. Voorwaarden zijn:

- bij de planning van de operatie wordt de thuiszorg betrokken
- bij de operatie wordt het gebruik van opiaten vermeden
- er zijn helder geformuleerde criteria voor de beschrijving van herstel, en daarmee voor ontslag
- deze informatie is ook schriftelijk of met behulp van een website aanwezig
- de postoperatieve fase kent een besluitmoment voor ontslag, waarin de patiënt zelf een belangrijke inbreng heeft
- de verpleegkundig specialist/gespecialiseerd verpleegkundige mammacare onderhoudt postoperatief regelmatig (telefonisch) contact met de patiënt

Als dit pakket niet kan worden gegarandeerd kan dagopname of 24-uursopname niet worden geadviseerd.

Literatuurbespreking:

De keuze van behandeling wordt bepaald door de patiënt die volledig geïnformeerd is over de voordelen (behoud van de mamma) en de nadelen (bijwerkingen) van de voorgestelde behandeling, bij voorkeur in combinatie met schriftelijke en/of internetinformatie. De leeftijd en de algemene conditie worden bij de overwegingen betrokken. Het verhoogde risico op een tweede primaire tumor bij een mutatie van het BRCA1/2 gen of een sterk belaste familieanamnese moet, indien van toepassing, met de patiënt besproken worden. Hierbij moet ook aan de orde komen dat de keuze voor een mastectomie in combinatie met OKD de kans op een contralateraal carcinoom en de overleving niet beïnvloedt. Duidelijk moet zijn dat radiotherapie een inherent onderdeel is van de MST (zie [Mammasparende therapie](#)).

Voorafgaand aan de behandeling dienen mogelijkheden voor directe of secundaire reconstructie met de patiënt besproken te worden. Bij vrouwen onder de 40 jaar zijn de gevolgen van de behandelingen voor fertiliteit en de mogelijkheden in geval van kinderwens een vast item bij het bespreken van de behandeling (zie [Zwangerschap en fertiliteit](#)).

Diverse studies [Kellen, 2009; Swenson, 2009; McLaughlin, 2005; Box, 2002; Chlebowski, 2002; Harris, 2001] lieten het belang zien van pre-behandeling risico-inschatting en/of het signaleren van eventuele al bestaande klachten. Aanbevolen wordt om pre-behandeling eventuele al bestaande schouderklachten, comorbiditeit, BMI en pijn in kaart te brengen. Monitoring van lymfoedeem is effectief met omvangsmeting van beide armen om de 10 cm. Bij een omvangverschil van meer dan 5% wordt verwijzing naar een oedeemfysiotherapeut aanbevolen.

Voorlichting is een essentieel onderdeel van de behandeling. Voorlichting binnen een multidisciplinaire setting moet eenduidig worden gegeven, zodat iedere professional weet wanneer welke informatie aan de patiënt gegeven wordt en wie hiervoor verantwoordelijk is. Het is van belang patiënten te wijzen op gezond beweeg- en voedingsgedrag, maar ook op risicofactoren die gezondheidsproblemen kunnen veroorzaken of verergeren. Ook leefstijl en beroep/werk moeten aan de orde worden gesteld. De verzorging van de wond, het litteken en de huid is belangrijk, omdat infecties en trauma's risicofactoren zijn voor het ontstaan van lymfoedeem. Om bewegingsangst te voorkomen is het belangrijk voorlichting over lymfoedeem los te

koppelen van bewegingsgedrag. Er wordt uitleg gegeven over de werking van het lymfatisch systeem, voorlichting over vroege signalering en risicoreducerende strategieën.

Mammachirurgie in een kort opnameprogramma

In het Maastricht Universitair Medisch Centrum werd een kort opnameprogramma opgezet, waarbij een dagopname of 24-uursopname gecombineerd werd met een zorgprogramma, waarin de patiënt zorgvuldig en herhaalde voorlichting kreeg en postoperatief de zorg, met inbreng van de patiënt en zo nodig in samenwerking met thuiszorginstanties, werd georganiseerd [de Kok, 2007]. Dit programma is veilig, kosteneffectief en patiëntvriendelijk. Het resulteerde in een reductie van de gemiddelde opnameduur van 3,6 tot 1,1 dag. Voor meer dan 90% van de voor mammachirurgie geprogrammeerde patiënten werd dagbehandeling mogelijk geacht en uiteindelijk bij 65% van de patiënten de operatie in dagbehandeling gerealiseerd. Omdat de omvang van het chirurgisch trauma, zelfs van een GRM, beperkt is, is de noodzaak om klinische zorg te leveren beperkt [Bundred, 1998; Purushotham, 2002].

De druk op het sociale netwerk van de patiënt neemt toe door mammachirurgie in een kort opnameprogramma. Ook hebben deze patiënten een grotere behoefte aan informatie over thuisgebruik en verwijdering van drains, prothesen, oefeningen en fysiotherapie [de Kok, 2010]. Een sluitend pakket van zorg moet worden samengesteld, ook in overleg met de patiënt, thuiszorg, fysiotherapeut en huisarts, voordat deze zorg standaard ingevoerd zal kunnen worden.

Conclusies:

<u>Niveau 1</u>	Het is zinvol om, pre-behandeling al bestaande schouderklachten, comorbiditeit, hoge BMI en pijn in kaart te brengen. A1 Chlebowski 2002 A2 Box 2002, Harris 2001, Kellen 2009 B Swenson 2009, McLaughlin 2005
<u>Niveau 1</u>	Het geven van voorlichting na een okselklierdissectie over het gebruik van de aangedane arm is belangrijk om het herstel te bevorderen en ter preventie van lymfoedeem. Voorlichting met betrekking tot fysieke activiteiten, gezonde voeding en gewichtsbeheersing geeft een positieve leefstijlverandering. Een leefstijl met matig intensief bewegen geeft een langere overleving. A2 Harris 2001, Kellen 2009 B Swenson 2009, McLaughlin 2005, Box 2002
<u>Niveau 2</u>	Een zorgprogramma, waarvan zorgvuldige en herhaalde voorlichting van de patiënt, nauwe samenwerking met de thuiszorginstanties en een dagopname of 24-uursopname t.b.v. de chirurgische interventie onderdeel uitmaken, is veilig, kosteneffectief en patiëntvriendelijk. A2 Bundred 1998 B de Kok 2007, de Kok 2010

De nazorgfase

Aanbevelingen:

Ketenzorg

De werkgroep adviseert voor elke patiënt een individueel [nazorgplan](#) te maken, dat ter beschikking komt van de patiënt, de huisarts en andere betrokken partijen.

De werkgroep is van mening, dat samen met de huisartsen en mammateams gekeken moet worden of en

wanneer de nazorg het beste door de huisarts of door de casemanager in het ziekenhuis gecoördineerd kan worden. Indien besloten wordt de huisarts hierin een grotere rol te laten spelen, zijn een snelle, complete informatieoverdracht en deskundigheidsbevordering bij de huisarts inclusief de professionele ondersteuners essentieel. Gedeeltelijke overname van oncologische nazorg door de huisarts betekent een lastenverzwaring en maakt uitbreiding van de capaciteit van de eerste lijn noodzakelijk.

In iedere fase van en na de behandeling moet het voor de patiënt, de huisarts en alle behandelaars duidelijk zijn wie de hoofdbehandelaar is, wie de nazorg coördineert, en wie het aanspreekpunt is.

Welke zorgverlener dat is, kan in het mammateam afgesproken worden.

De verpleegkundig specialist/gespecialiseerd verpleegkundige mammacare werkt conform functieomschrijving en bevoegdheden onder supervisie van de medisch specialist die de hoofdbehandelaar is in het nazorgtraject.

Er kan bijvoorbeeld voor een volgende opzet gekozen worden:

1. patiënten die alleen chirurgisch zijn behandeld, worden gevolgd door de chirurg of een verpleegkundig specialist
2. patiënten die chirurgie en radiotherapie hebben gehad worden ofwel alleen door de chirurg gevolgd, ofwel alleen door de radiotherapeut-oncoloog (of door een verpleegkundig specialist).
3. patiënten die chemotherapie krijgen of hebben gekregen worden gecontroleerd door de medisch oncoloog of een verpleegkundig specialist
4. patiënten die hormonale therapie krijgen of hebben gekregen worden gecontroleerd door de medisch oncoloog of een verpleegkundig specialist
5. patiënten die HER2 blokkade krijgen of hebben gekregen worden bij voorkeur gecontroleerd door de medisch oncoloog, die voor de duur van de behandeling dan ook de nazorg op zich neemt.
6. voor patiënten met een BRCA1/2 mutatie die behandeld zijn voor mammacarcinoom kan het wenselijk zijn ook het spreekuur Erfelijke Tumoren te blijven bezoeken, om adequaat in te kunnen springen op nieuwe ontwikkelingen.

Nazorginterventies

- Met name in het eerste jaar moet aandacht zijn voor psychosociale begeleiding.
- Werkhervatting dient bespreekbaar te worden gemaakt en te worden gestimuleerd.
- Artsen en verpleegkundig specialist/gespecialiseerd verpleegkundige mammacare dienen op de hoogte te zijn van verwijsmogelijkheden voor psycho-oncologische zorg, sociale steungroepen/lotgenotencontact en revalidatieprogramma's.
- Patiënten die hiervan gebruik willen maken dienen hierover te worden geïnformeerd.

Duur van de nazorg

De duur van de nazorg dient in overleg tussen arts en patiënt te worden bepaald. Er dient te worden afgesproken wie de contactpersoon blijft en dit dient ook aan de huisarts te worden doorgegeven

Literatuurbespreking:

In [Nazorg en nacontrole](#) staat beschreven welke aspecten in de nazorgfase aan de orde dienen te komen, hoe vaak de patiënt gecontroleerd moet worden en wat er bij die controles moet gebeuren met betrekking tot lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek. Het volstaat echter niet in de routine van de schema's genoemd in hoofdstuk 12 te vervallen, enerzijds omdat belangrijke aspecten in de zorg hierin onderbelicht blijven, maar anderzijds omdat onnodige belasting van de gezondheidszorgstructuren achterwege dient te blijven.

Ketenzorg en individueel nazorgplan

Ketenzorg is het samenhangend geheel van zorginspanningen dat door verschillende zorgaanbieders onder een herkenbare regiefunctie wordt geleverd, waarbij het cliëntproces centraal staat en waarbij zoveel mogelijk aansluiting wordt gezocht met diens omgeving. Er wordt een sluitende keten gevormd van diagnostiek, behandeling en begeleiding, maar ook van preventie, vroeg opsporen en selfassessment. Het is een pleidooi voor het aanstellen van een regiefunctionaris om te zorgen voor een goed gecoördineerd vangnet, het individueel nazorgplan [Gezondheidsraad, 2007; IGZ, 2009].

Het [individueel nazorgplan](#) bevat op zijn minst informatie over:

- lichamelijke en psychosociale gevolgen van ziekte en behandeling,
- de wenselijkheid en inrichting van de nazorg,
- het moment van heroverweging en blijvende aandachtspunten:
- mogelijk late gevolgen van de behandeling,
- signalen die aanleiding moeten zijn om een arts te raadplegen en
- afspraken over coördinatie en taakverdeling tussen hulpverleners.

Met het nazorgplan is goede overdracht naar de meer integrale zorg mogelijk [Institute of Medicine, 2005]. Aanvullende hulpprogramma's zijn te vinden op www.oncoline.nl/oncologische-revalidatie, www.herstellenbalans.nl en www.oncoline.nl/herstel-na-kanker. Het verdient aanbeveling terugkeer naar werk bespreekbaar te maken en in de behandeldoelen te integreren. Zie www.oncoline.nl/kanker-en-werk [NVAB, 2009].

Zorg na afronden nazorg in het ziekenhuis

De duur van de nazorg in het ziekenhuis dient in overleg tussen arts en patiënt te worden bepaald. De keuze voor de duur kan niet worden gemaakt zonder invulling te geven aan primaire aspecten van nazorg, zoals voorlichting en zorg voor de patiënt. Des te meer, omdat de patiënt na afsluiting van de controles het contact met de behandelaars in het ziekenhuis verliest en patiënt en huisarts niet altijd weten wat de gevolgen op lange termijn zijn van de kanker en de behandeling [KWF, 2011]. Bij afronding van de nazorg in het ziekenhuis dient afgesproken te worden wie de contactpersoon blijft, dit moet worden doorgegeven aan de huisarts.

Conclusies:

Niveau 4	Een individueel nazorgplan zorgt voor systematische identificatie van problemen, geeft richting aan de nazorg, geeft duidelijkheid over taken en verantwoordelijkheden van betrokken hulpverleners en ondersteunt de onderlinge communicatie. D Institute of Medicine, 2005
--------------------------	---

Overwegingen:

Het effect van nazorgplannen op een reductie van kanker gerelateerde morbiditeit en mortaliteit, op een verbetering in kennis over de ziekte en behandeling en kwaliteit van leven, en op het naleven van een gezondere leefstijl is nog niet onderzocht.

TNM

Aanbevelingen:

De TNM-classificatie staat in [bijlage 2](#)

Referenties

1 - Aapro MS

Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. [Eur J Cancer. 2006; 42: 2433-43](#)

2 - Aberizk WJ

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](#).

3 - Abner AL

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](#).

4 - Agarawal JP

Agarawal JP, Swangsilpa T, van der Linden Y, Rades D, Jeremic B, Hoskin PJ. The role of external beam radiotherapy in the management of bone metastases. [Clin Oncol \(R Coll Radiol\) 2006;18\(10\):747-60](#).

5 - Agarwal T

Agarwal T, Patel B, Rajan P, Cunningham DA, Darzi A, Hadjiminis DJ. Core biopsy versus FNAC for palpable breast cancers. Is image guidance necessary? [Eur J Cancer 2003; 39: 52-6](#).

6 - AHRQ

Agency for Healthcare Research and Quality Effectiveness of non-invasive diagnostic tests for breast abnormalities. AHRQ Publication No.06-EHC005-EF, 2006. (<http://www.ahrq.gov/>)

7 - Ahern V

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](#).

8 - Ahn P.H.

Ahn P.H., H.t. Vu, D. Lannin, et al. Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates. [J Clin Oncol. 2005;23:17-23](#).

9 - Aiello EJ

Aiello EJ, Buist DS, White E, Seger D, Taplin SH. Rate of breast cancer diagnoses among postmenopausal women with self-reported breast symptoms. [J Am Board Fam Pract 2004; 17: 408-15](#).

10 - Akyurek S

Akyurek S, Chang EL, Mahajan A, Hassenbusch SJ, Allen PK. Stereotactic radiosurgical treatment of cerebral metastases arising from breast cancer. [Am J Clin Oncol 2007;30\(3\):310-4](#).

11 - Alagaratnam TT

Alagaratnam TT, Wong J. Tamoxifen versus chemotherapy as adjuvant treatment in stage III breast cancer. [Aust N Z J Surg 1986; 56: 39-41](#).

12 - Albain K.

Albain K., Barlow W., O'Malley F. et al., Concurrent CAFT versus sequential CAF-Tchemohormonal therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen) versus T alone for postmenopausal, node-positive, estrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer: mature outcomes and new biologic correlates on phase III intergroup trial 0100 (SWOG-8814), Proc [SABCS 88 \(2004\)](#)

13 - Alderman AK

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](#).

14 - Al-Ghazal SK

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.](#)

15 - AACE

American Association of clinical endocrinologists. Medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. [Endocrine Practice 2003; 9: 544.](#)

16 - ACR

American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). 4th ed. Reston: American College of Radiology; 2003 (<http://www.acr.org/>)

17 - Anderson BO

Anderson BO, Petrek JA, Byrd DR, Senie RT, Borgen PI. Pregnancy influences breast cancer stage at diagnosis in women 30 years of age and younger. [Ann Surg Oncol 1996;3:204-11](#)

18 - Andersson BO

Andersson BO, Masetti R, Silverstein MJ. Oncoplastic approaches to partial mastectomy: an overview of volume displacement techniques [Lancet Oncol 2005;6:145-57](#)

19 - Andrieu N

Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J, Rookus MA, Brohet R, Cardis E, et al. Epidemiological Study of BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers (EMBRACE). Gene Etude Prospective Sein Ovaire (GENEPSO); Gen en Omgeving studie van de werkgroep Hereditair Borstkanker Onderzoek Nederland (GEO-HEBON); International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS) Collaborators' Group. Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. [J Clin Oncol 2006; 24: 3361-6.](#)

20 - Apestequia L

Apestequia L, Pina L, Inchusta M, Mellado M, Franquet T, De Miquel C, et al. Nonpalpable, well-defined, probably defined benign breast nodule: management by fine-needle aspiration biopsy and long-interval follow-up mammography. [Eur Radiol 1997; 7: 1235-9.](#)

21 - Armstrong K

Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening mammography in women 40-49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. [Ann Intern Med 2007; 146: 516-26.](#)

22 - Arpino G

Arpino G, Allred DC, Mohsin SK, Weiss HL, Conrow D, Elledge RM. Lobular neoplasia on core-needle biopsy--clinical significance. [Cancer. 2004 Jul 15;101\(2\):242-50.](#)

23 - Arpino G

Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. [Breast Cancer Res 2004; 6: R149-56.](#)

24 - Arriagada R

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.](#)

25 - Arriagada

Arriagada, R. et al. (2005). "Results of two randomized trials evaluating adjuvant anthracycline-based chemotherapy in 1146 patients with early breast cancer." [Acta Oncol 44\(5\): 458-66.](#)

26 - Arriola E

Arriola E, Hui E, Dowsett M, Smith IE. Aromatase inhibitors and male breast cancer. [Clin Transl Oncol. 2007 Mar;9\(3\):192-4.](#)

27 - Asgeirsson KS

Asgeirsson KS, Rasheed T, McCulley SJ, Macmillan R. Oncological and cosmetic outcome of oncoplastic breast conserving therapy. [Eur. J. Surg. Oncol.2005;31:817-23](#)

28 - ADASP

Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of breast carcinoma. [Am J Clin Pat 1995; 104: 614.](#)

29 - Auvinen A

Auvinen A, Curtis RE, Ron E. Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. [J Natl Cancer Inst. 2002 Sep 4;94\(17\):1330-2.](#)

30 - Averette HE

Averette HE, Mirhashemi R, Moffat FL. Pregnancy after breast cancer: the ultimate medical challenge. [Cancer 1999;85:2301-4](#)

31 - Aviles A

Aviles A, Neri N. Hematologic malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. [Clin Lymphoma 2001;2:173-7](#)

32 - Ayers M

Ayers M, Symmans WF, Stec J, Damokosh AI, Clark E, Hess K, et al. Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. [J Clin Oncol 2004;22\(12\):2284-93.](#)

33 - Baak JP

Baak JP, van Diest PJ, Voorhorst FJ, van der Wall E, Beex LV, Vermorken JB, et al. Prospective multicenter validation of the independent prognostic value of the mitotic activity index in lymph node-negative breast cancer patients younger than 55 years. [J Clin Oncol 2005;23\(25\):5993-6001.](#)

34 - Bagchi S

Bagchi S. Men with breast cancer have high risk of second cancer. [Lancet Oncol. 2007 Mar;8\(3\):198.](#)

35 - Baldini E

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.](#)

36 - Bancej C

Bancej C, Decker K, Chiarelli A, Harrison M, Turner D, Brisson J. Contribution of clinical breast examination to mammography screening in the early detection of breast cancer. [J Med Screen 2003; 10: 16-21.](#)

37 - Barlow WE

Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y, Ballard-Barbash R, Yankaskas BC, Cutter GR, et al. Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. [J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1151-9.](#)

38 - Barnes DM

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: 1445-51](#)

39 - Barranger E

Barranger E, Coutant C, Flahault A, Delpech Y, Darai E, Uzan S. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. [Breast Cancer Res Treat 2005; 91\(2\):113-119.](#)

40 - Bartelink H

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.](#)

41 - [Bartelink H](#)

Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M, Collette L. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. [J Clin Oncol. 2007 Aug 1;25\(22\):3259-65](#)

42 - [Bartelink H](#)

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.](#)

43 - [Bartelink H](#)

Bartelink H. 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.](#)

44 - [Bartelink](#)

Bartelink, H., J. C. Horiot, et al. (2007). "Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial." [J Clin Oncol 25\(22\): 3259-65.](#)

45 - [Barthelmes L](#)

Barthelmes L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. [Breast 2004;13:446-51](#)

46 - [Barton MB](#)

Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does the patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? [JAMA 1999; 282: 1270-80.](#)

47 - [Bartsch R](#)

Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, Pluschnig U, Rudas M, Mader RM Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. [J Clin Oncol. 2007 ;25: 3853-8.](#)

48 - [Baselga J](#)

Baselga J. Monoclonal antibodies directed at growth factor receptors. [Ann Oncol 2000; 11: 187-90](#)

49 - [Basen-Engquist K](#)

Basen-Engquist K, Taylor CL, Rosenblum C, Smith MA, Shinn EH, Greisinger A, Gregg X, Massey P, Valero V, Rivera E. Randomized pilot test of a lifestyle physical activity intervention for breast cancer survivors. [Patient Educ Couns. 2006 Dec;64\(1-3\):225-34.](#)

50 - [Baum M](#)

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](#)

51 - [Baum M](#)

Baum M, Hackshaw A, Houghton J, Rutqvist T, Fornander T, Nordenskjöld B, et al. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: Results from the ZIPP study. [Eur J Cancer 2006; 42: 895-904.](#)

52 - [Baum M](#)

Baum M, Hackshaw A, Houghton J, Rutqvist T, Fornander T, Nordenskjöld B, Nicolucci A, Sainsbury R; ZIPP International Collaborators Group. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: Results from the ZIPP study. [Eur J Cancer. 2006 May;42\(7\):895-904](#)

53 - Baumeister RG

Baumeister RG, Suida S. Treatment of lymphedema by microsurgical lymphatic grafting: what is proved: [Plast Reconstr Surg 1990; 64-76.](#)

54 - Baz E

Baz E, Madjar H, Reuss C, Vetter M, Hackeloer B, Holz K. The role of enhanced Doppler ultrasound in differentiation of benign vs. malignant scar lesion after breast surgery for malignancy. Ultrasound Obstet. [Gynecol 2000; 15: 377-82.](#)

55 - Bear HD

Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr, Mamounas EP, Fisher B, Brown AM, Robidoux A, Margolese R, Kahlenberg MS, Paik S, Soran A, Wickerham DL, Wolmark N. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. [J Clin Oncol. 2006 May 1;24\(13\):2019-27](#)

56 - Beaver

Beaver, K. and K. A. Luker (2005). "Follow-up in breast cancer clinics: reassuring for patients rather than detecting recurrence." [Psychooncology 14\(2\): 94-101.](#)

57 - Bedrosian I

Bedrosian I, Bedi D, Kuerer HM, Fornage BD, Harker L, Ross MI, et al. Impact of clinicopathological factors on sensitivity of axillary ultrasonography in the detection of axillary nodal metastases in patients with breast cancer. [Ann Surg Oncol 2003; 10: 1025-30.](#)

58 - Bedrosian I

Bedrosian I, Mick R, Orel SG, Schnall M, Reynolds C, Spitz FR, et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. [Cancer 2003; 98: 468-73.](#)

59 - Beemsterboer PM

Beemsterboer PM, Warmerdam PG, Boer R, de Koning HJ. Radiation Risk of Mammography related to benefit in Screeningprogrammes: a favourable balance? [J Med Screen 1998; 5: 81-7.](#)

60 - Belli P

Belli P, Costantini M, Romani M, Marano P, Pastore G. Magnetic Resonance imaging in breast cancer recurrence. [Breast Cancer Res Treat 2002; 73: 223-35.](#)

61 - Bellon J.R.

Bellon J.R. , S.E. Come, R.S. Gelman, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. [J Clin Oncol. 2005; 23: 1934-40.](#)

62 - Berg WA

Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB. Operator dependence of physician-performed whole breast US: Lesion Detection and Characterization. [Radiology 2006; 241: 355-65.](#)

63 - Berg WA

Berg WA, Campassi CI, Ioffe OB. Cystic lesions of the breast: sonographic-pathologic correlation. [Radiology 2003; 227: 183-91.](#)

64 - Berg WA

Berg WA, D'Orsi CJ, Jackson VP, Bassett LW, Beam CA, Lewis RS, et al. Does training in the breast imaging reporting and data system (BI-RADS) improve biopsy recommendations or feature analysis agreement with experienced breast imagers at mammography? [Radiology 2002; 224: 871-80.](#)

65 - Berg WA

Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. [Radiology 2004; 233: 830-49.](#)

66 - Berg WA

Berg WA. Rationale for a Trial of screening breast ultrasound: American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) 6666. [Am J Roentgenology 2003; 180: 1225-8.](#)

67 - Berg WA

Berg WA. Sonographically depicted breast clustered microcysts: is follow-up appropriate? [Am J Roentgenol 2005; 185: 952-9.](#)

68 - Berger K

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.](#)

69 - Berns

Berns, E. M., et al. (2001). "Molecular profiles of BRCA1-mutated and matched sporadic breast tumours: relation with clinico-pathological features." [British Journal of Cancer 85\(4\): 538-45.](#)

70 - Bernstein

Bernstein, J. L., et al. (1992). "Risk factors predicting the incidence of second primary breast cancer among women diagnosed with a first primary breast cancer." [Am J Epi 136\(8\): 925-36.](#)

71 - Berrington de Gonzalez A

Berrington de Gonzalez A, Reeves G. Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits. [Br J Cancer 2005; 93: 590-6.](#)

72 - Berry D.A.

Berry D.A. , C. Cirincione, I.C. Henderson, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. [Jama, 2006;295:1658-67.](#)

73 - Berry DL

Berry DL, Theriault RL, Holmes F, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. [J Clin Oncol 1999;17:855-61](#)

74 - Bezjak A

Bezjak A, Adam J. Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases. [Eur J Cancer 2002;38\(487\):496.](#)

75 - Biganzoli L

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.](#)

76 - Bijker N

Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP, Gennaro M, Rouanet P, Avril A, Fentiman IS, Bartelink H, Rutgers EJ. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. [J Clin Oncol. 2006 Jul 20;24\(21\):3381-7.](#)

77 - Bijker N

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.](#)

78 - Bijker N

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.](#)

79 - Blakely LJ

Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, Shullaih SA, Hoy E, Smith TL et al. Effects of pregnancy after treatment

for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. [Cancer 2004;100:465-9](#)

80 - Blanchard DK

Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, Grant CS. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. [Arch Surg 2003; 138\(5\):482-487](#).

81 - Blichert-Toft M

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](#).

82 - Blichert-Toft M

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](#).

83 - Bloom HJG

Bloom HJG, Richardson WW, Harries EJ. Natural history of untreated breast cancer (1805-1933); comparison of untreated and treated cases according to histological grade of malignancy. [BMJ 1962;2:213](#).

84 - Bluemke DA

Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. [JAMA 2004; 292: 2735-42](#).

85 - Bluemke

Bluemke, D. A., C. A. Gatsonis, et al. (2004). "Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy." [Jama 292\(22\): 2735-42](#).

86 - Blumenfeld Z

Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries. [Oncologist 2007;12:1044-54](#).

87 - Bobo JK

Bobo JK, Lee NC, Thames SF. Findings from 752.081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. [J Natl Cancer Inst 2000; 92: 971-6](#).

88 - Boccardo F

Boccardo F, Rubagotti A, puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. [J Clin Oncol. 2005;23:5138-47](#)

89 - Bock GH de

Bock GH de, Beusmans GHMI, Hinloopen R, Roelfsema WJ, Wiersma Tj. NHG-Standaard Diagnostiek van mammacarcinoom. Huisarts Wet 2002; 45: 466-72.

90 - Body JJ

Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, Lazarev A, Pecherstorfer M, Bell R, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomized, placebo-controlled phase III studies. [Br J Cancer. 2004;90:1133-7](#)

91 - Boer R

Boer R, de Koning HJ, van Oortmarssen GJ, van der Maas PJ. In search of the best upper age limit for breast cancer screening. [Eur J Cancer 1995; 31A: 2040-3](#).

92 - Boer

Boer, R., H. J. de Koning, et al. (1995). "In search of the best upper age limit for breast cancer screening." [Eur J Cancer 31A\(12\): 2040-3](#).

93 - Boerner S

Boerner S, Fornage BD, Singletary E, Sneige N. Ultrasound-guided fine-needle aspiration (FNA) of nonpalpable breast lesions: a review of 1885 FNA cases using the National Cancer Institute-supported recommendations on the uniform approach to FNA. [Cancer 1999; 87: 19-24.](#)

94 - Boetes C

Boetes C, Veltman J, van Die L, Bult P, Wobbes T, Barentsz JO. The role of MRI in invasive lobular carcinoma. [Breast Cancer Res Treat 2004; 86: 31-7.](#)

95 - Bolster MJ

Bolster MJ, Peer PG, Bult P et al. Risk factors for non-sentinel lymph node metastases in patients with breast cancer. The outcome of a multi-institutional study. [Ann Surg Oncol 2007; 14\(1\):181-189.](#)

96 - Bonadonna G.

Bonadonna G., M. Zambetti, A. Moliterni et al. Clinical relevance of different sequencing of doxorubicin and cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in operable breast cancer. [J Clin Oncol 2004; 22:1614.](#)

97 - Bone B

Bone B, Szabo BK, Perbeck LG, Veress B, Aspelin P. Can contrast-enhanced MR imaging predict survival in breast cancer? [Acta Radiol 2003; 44: 373-8.](#)

98 - Bonnema J

Bonnema J, van Geel AN, van Ooijen B, Mali SP, Tjiam SL, Henzen-Logmans SC, et al. Ultrasound-guided aspiration biopsy for detection of nonpalpable axillary node metastases in breast cancer patients: new diagnostic method. [World J Surg 1997; 21: 270-4.](#)

99 - Bonneterre J

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.](#)

100 - Bonneterre J.

Bonneterre J., H. Roché and P. Kerbrat, et al. Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French adjuvant study group 05 randomized trial, [J Clin Oncol 2005; 23:2686–2693.](#)

101 - Bonneterre J.

Bonneterre J., H. Roche, P. Kerbrat, et al. Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer; French Adjuvant Study Group. [J Clin Oncol 2004; 22:3070-79.](#)

102 - Bontenbal M

Bontenbal M, Creemers GJ, Braun HJ, de Boer AC, Janssen JT, Leys RB Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group of the Comprehensive Cancer Centre. [J Clin Oncol. 2005;23:7081-8](#)

103 - Bontenbal M

Bontenbal M, de Wit R, Klijn JGM, Seynaeve C. Chemotherapie bij het gemetastaseerde mammacarcinoom. [Ned Tijdschr Geneesk 1998; 30: 1709-13.](#)

104 - Borger J

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.](#)

105 - Borger JH

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.](#)

106 - Borgstein PJ

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.](#)

107 - Borgstein PJ

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.](#)

108 - Borner M

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.](#)

109 - BVN

[BorstkankerVereniging Nederland](#). Kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief voor onderzoek en behandeling van vrouwen en mannen met borstkanker. BVN, Utrecht, 2003.

110 - BVN

[Borstkankervereniging Nederland](#). Zenuwpijn na een operatie wegens borstkanker

111 - Botelho F

Botelho F, Clark DA. How might pregnancy immunize against breast cancer? [Am J Reprod Immunol 1998;39:279-83](#)

112 - Box RC

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.](#)

113 - Boyages J

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\(6\):789-96.](#)

114 - Boyages J

Boyages J, Taylor R, Chua B, Ung O, Bilous M, Salisbury E, et al. A risk index for early node-negative breast cancer. [Br J Surg 2006;93\(5\):564-71.](#)

115 - Boyd NF

Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. [NEJM 2007; 356: 227-36.](#)

116 - Boyd NF

Boyd NF, Martin LJ, Yaffe M, Minkin S. Mammographic density: a hormonally responsive risk factor for breast cancer. [Menopause International 2006; 4: 186-93.](#)

117 - Braithwaite D

Braithwaite D, Sutton S, Mackay J, Stein J, Emery J. Development of a risk assessment tool for woman with family history of breast cancer. [Cancer Detect Prev 2005; 29: 433-9.](#)

118 - Braun S

Braun S, Cevatli BS, Assemi C, Janni W, Kantenich CR, Schindlbeck C, et al. Comparative analysis of micrometastasis to the bone marrow and lymph nodes of node-negative breast cancer patients receiving no adjuvant therapy. [J Clin Oncol 2001;19\(5\):1468-75.](#)

119 - Braun S

Braun S, Pantel K, Muller P, Janni W, Hepp F, Kantenich CR, et al. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer. [N Engl J Med 2000;342\(8\):525-33.](#)

120 - Brekelmans CT

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.](#)

121 - Brekelmans

Brekelmans, C. T., M. M. Tilanus-Linthorst, et al. (2007). "Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2-, BRCA1- and non-BRCA1/2 families as compared to sporadic breast cancer cases." [Eur J Cancer 43\(5\): 867-76.](#)

122 - Brett J

Brett J, Austoker J. Women who are recalled for further investigation for breast screening: psychological consequences 3 years after recall and factors affecting reattendance. [J.Public Health Med 2001; 23: 292-300.](#)

123 - Broers CJM

Broers CJM, Smulders J, Ploeg TJ van der, Arnold AER, Umans VAWM. Nurse practitioners even bekwaam als assistent-geneeskundigen voor de behandeling van stabiele patiënten na een recent myocardiinfarct, maar met meer tevredenheid bij patiënten. [Ned Tijdschr Geneesk 2006; 150: 2544-8.](#)

124 - Broët P

Broët P, Scholl SM, de la Rochefordière A, Fourquet A, Moreau T, De Rycke Y, Asselain B, Pouillart P. Short and long-term effects on survival in breast cancer patients treated by primary chemotherapy: an updated analysis of a randomized trial. [Breast Cancer Res Treat. 1999 Nov;58\(2\):151-6.](#)

125 - Broet

Broet, P., A. de la Rochefordiere, et al. (1995). "Contralateral breast cancer: annual incidence and risk parameters." [J Clin Oncol 13\(7\): 1578-83.](#)

126 - Brufsky A

Brufsky A, Harker WG, Beck JT et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. [J Clin Oncol 2007; 25: 3194-7.](#)

127 - Bruning PF

Bruning PF, Pit MJ, de Jong-Bakker M et al. Bone mineral density after adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer. [Br J Cancer 1990; 61: 308-10.](#)

128 - Buchholz TA

Buchholz TA, et al. Statement of the science concerning loco-regional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute Conference. [Journal of Clinical Oncology, Vol 26, No 5 \(February 10\), 2008: pp. 791-797](#)

129 - Buchholz TA

Buchholz TA, Hunt KK, Whitman GJ, Sahin AA, Hortobagyi GN. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma: multidisciplinary considerations of benefits and risks. [Cancer. 2003 Sep 15;98\(6\):1150-60.](#)

130 - Buchholz

Buchholz, T. A. et al. "Impact of systemic treatment on local control for patients with lymph node-negative breast cancer treated with breast-conservation therapy." [J Clin Onc 2001;19\(8\): 2240-6.](#)

131 - Budette-radoux s

Budette-radoux s, muss H. Optimizing the use of anthracyclines in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer. [Clin Breast Cancer 2003;4:264-272](#)

132 - Budman D.R.

Budman D.R., D.A. Berry and C.T. Cirincione. et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. [J Natl Cancer Inst 1998; 90:1205-1211.](#)

133 - Burgerlijk Wetboek 7

Burgerlijk Wetboek 7, titel 7, Afdeling 5 (art.446-68): De overeenkomst inzake geneeskundige behandeling

([WGBO](#)), 1994.

134 - [Burnell M.](#)

Burnell M., M. Levine, J. Chapman, et al. A phase III adjuvant trial of sequenced EC + epoetin-alpha followed by paclitaxel compared to sequenced AC followed by paclitaxel compared to CEF in women with node-positive or high-risk node-negative breast cancer ([NCIC CTG MA 21. J Clin Oncol 2007; vol 25, suppl, abstract 550.](#)

135 - [Burnet K](#)

Burnet K, Chapman D, Wishart G, Purushotham A. Nurse specialists in breast care: a developing role. [Nurs Stand 2004; 18: 38-42.](#)

136 - [Burnside ES](#)

Burnside ES, Ochner JE, Fowler KJ, Fine JP, Salkowski LR, Rubin DL, et al. Use of microcalcification descriptors in BI-RADS 4th Edition to stratify risk of malignancy. [Radiology 2007; 242: 288-95.](#)

137 - [Burststein HJ](#)

Burststein 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](#)

138 - [Buyse M](#)

Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. [J Natl Cancer Inst 2006;98\(17\):1183-92.](#)

139 - [Buzdar A.U.](#)

Buzdar A.U., S.E. Singletary, V. Valero, 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.](#)

140 - [Buzdar AU](#)

Buzdar AU, et al. Neoadjuvant Therapy with Paclitaxel followed by 5-Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide Chemotherapy and Concurrent Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer: An Update of the Initial Randomized Study Population and Data of Additional Patients Treated with the Same Regimen Clinical Cancer Research [2007;13:228-233.](#)

141 - [Cairns W](#)

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.](#)

142 - [Calderon-Margalit R](#)

Calderon-Margalit R, Paltiel O. Prevention of breast cancer in women who carry BRCA1 or BRCA2 mutations: a critical review of the literature. [Int.J Cancer 2004; 112: 357-64.](#)

143 - [Calhoun KE](#)

Calhoun KE, Hansen NM, Turner RR, Giuliano AE. Nonsentinel node metastases in breast cancer patients with isolated tumor cells in the sentinel node: implications for completion axillary node dissection. [Am J Surg 2005; 190\(4\):588-591.](#)

144 - [Caplan LS](#)

Caplan LS, Blackman D, Nadel M, Monticciolo DL. Coding mammograms using the classification probably benign finding-short interval follow-up suggested. [Am J Roentgenol 1999; 172: 339-42.](#)

145 - [Cardonick E](#)

Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. [Lancet Oncol 2004;5:283-291](#)

146 - [Carrick S](#)

Carrick S, Parker S, Wilcken N, Ghera D, Marzo M, Simes J. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. [Cochrane Database Syst Rev. 2005;\(2\):CD003372.](#)

147 - Carty NJ

Carty NJ, Carter C, Rubin C, Ravichandran D, Royle GT, Taylor I. Management of fibroadenoma of the breast. [Ann R Coll Surg Engl 1995; 77: 127-30.](#)

148 - Caruso F

Caruso F, Ferrara M, Casiglione G, Trombetta G, De Meo L, Catanuto G, Carillio G Nipple sparing subcutaneous mastectomy: sixty-six months follow up. [Eur. J Surg. Oncol 2006; 32: 937-40](#)

149 - Casper ES

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.](#)

150 - Casper RF

Casper RF. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation. [J Ster Biochem Mol Biol 2007;106:71-5.](#)

151 - Katz A

Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Thames HD, Smith CD, Jhingran A, Hortobagyi G, Buzdar AU, Theriault R, Singletary SE, McNeese MD. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. [J Clin Oncol. 2000 Aug;18\(15\):2817-27](#)

152 - Cawson JN

Cawson JN, Malara F, Kavanagh A, Hill P, Balasubramaniam G, Henderson M. Fourteen gauge needle core biopsy of mammographically evident radial scars. [Cancer 2003; 97: 345-51.](#)

153 - Chamness GC

Chamness GC, Bannayan LA, Landry JR. Abnormal reproductive development in rats after neonatally administered antiestrogen (tamoxifen). [Biol Reprod 1979;21:1087-90](#)

154 - Chan A

Chan A. A review of the use of trastuzumab (Herceptin®) plus vinorelbine in metastatic breast cancer Ann Oncol. [2007; 18: 1152-8](#)

155 - Chan S

Chan S, Romieu G, Huober J et al. Gemcitabine plus docetaxel (GD) versus capecitabine plus docetaxel (CD) for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): Results of a European phase III study. [J Clin Oncol 2005;23 \(suppl 16\):581](#)

156 - Chang JC

Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, Hilsenbeck SG, Gutierrez MC, Elledge R, et al. Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer. [Lancet 2003;362\(9381\):362-9.](#)

157 - Chen AM

Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Outlaw ED, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Ross MI, Singletary SE, Ames FC, Feig BW, Sahin AA, Perkins GH, Babiera G, Hortobagyi GN, Buchholz TA.. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy; A prognostic index for clinical decision-making. [Cancer 2005;103:689-95.](#)

158 - Chen L

Chen L, Chantra PK, Larsen LH, Barton P, Rohitopakarn M, Zhu E, et al. Imaging characteristics of malignant lesions of the male breast. [Radiographics 2006; 26: 993-1006.](#)

159 - Chen SL

Chen SL, Hoehne FM, Giuliano AE. The Prognostic Significance of Micrometastases in Breast Cancer: A SEER Population-Based Analysis. [Ann Surg Oncol 2007.](#)

160 - Chetty U

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 2000; 87: 163-9.](#)

161 - Chevallier B

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.](#)

162 - Chlebowski

Chlebowski, R. T., S. L. Hendrix, et al. (2003). "Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial." [Jama 289\(24\): 3243-53.](#)

163 - Choueiri TK

Choueiri TK, Alenay CA, Abou-Jawde RM, Budd GT. Role of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. [Clin Ther 2004; 26: 1199-1214.](#)

164 - Chung MA

Chung MA, Steinhoff MM, Cady B. Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy. [Am J Surg 2002; 184\(4\):310-314.](#)

165 - Chuo CB

Chuo CB, Corder AP. Core biopsy vs fine needle aspiration cytology in a symptomatic breast clinic. [Eur J Surg Oncol 2003; 29: 374-8.](#)

166 - Ciatto S

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.](#)

167 - Ciatto S

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.](#)

168 - Cid JA

Cid JA, Rampaul RS, Ellis IO, Wilson AR, Burrell HC, Evans AJ, et al. Woman feels breast lump--surgeon cannot: the role of ultrasound in arbitration. [Eur J Cancer 2004; 40: 2053-5.](#)

169 - Citron M.L.

Citron M.L., D.A. Berry, C. Cirincione, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. [J Clin Oncol 2003; 21:1431.](#)

170 - Clark GM

Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. [Semin Oncol 1988; 15\(suppl 1\): 20-5.](#)

171 - Clark RM

Clark RM, Chua T. Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge. [Clin Oncol R Col Radiol 1989 ;1:11-18](#)

172 - Clarke D

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.](#)

173 - Clavarezza M.

Clavarezza M., L Delmastro, M Venturini et al. Taxane-containing chemotherapy in the treatment of early breast cancer patients. [Ann Oncol 2006;17 \(suppl 7\):22-](#)

174 - Clemons M

Clemons M, Danson S, Hamilton T, Goss P. Locoregionally recurrent breast cancer: incidence, risk factors and survival. [Cancer Treat Rev. 2001;27:67-82](#)

175 - Cobb CJ

Cobb CJ, Raza AS. Obituary: 'Alas poor FNA of breast-we knew thee well!' [Diagn Cytopathol 2004; 32: 1-4.](#)

176 - Cobleigh MA

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](#)

177 - Cocconi G

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.](#)

178 - Cocconi G

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.](#)

179 - Cochrane R

Cochrane R, Valasiadou P, Wilson A, Al-Ghazal SK, Macmillan RD Cosmesis and satisfaction after breast conserving surgery correlates with the percentage of breast volume excised. [Br. J.Surg 2003;90\(12\):1505-9](#)

180 - Coldman A

Coldman A, Philips N, Warren L, Kan L. Breast cancer mortality after screening mammography in British Columbia women. [Int J Cancer 2006; 102: 1076-80.](#)

181 - Coleman EA

Coleman EA, Coon SK, Fitzgerald AJ, Cantrell MJ. Breast cancer screening education: comparing outcome skills of nurse practitioners students and medical residents. [Clin Excell Nurse Pract 2001; 5: 102-7.](#)

182 - Coleman RE

Coleman RE, Banks LM, Girgis SI et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES) : a randomized controlled study. [Lancet Oncol 2007; 8: 119-27](#)

183 - Colleoni M.

Colleoni M., S. Li, R. Gelber, et al. Timing of CMF chemotherapy in combination with tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer : role of endocrine responsiveness of the tumor. [Ann Oncol 2005; 16:716-25.](#)

184 - Collins

Collins, R. F., H. L. Bekker, et al. (2004). "Follow-up care of patients treated for breast cancer: a structured review." [Cancer Treat Rev 30\(1\): 19-35.](#)

185 - Colomer R

Colomer R, Vinas G, Beltran M, Izquierdo A, Lluch A, Llombart-Cussac A, et al. Validation of the 2001 St Gallen risk categories for node-negative breast cancer using a database from the Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM). [J Clin Oncol 2004;22\(5\):961-2.](#)

186 - Confravreux CB

Confravreux CB, Fontana A, Guastalla JP et al. Estrogen-dependent increase in bone turnover and bone loss in postmenopausal women with breast cancer treated with anastrozole. Prevention with bisphosphonates. [Bone 2007; 41: 346-52.](#)

187 - Contant CME

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.](#)

188 - Conte PF

Conte PF, Guarneri V, Bruzzi P, Prochilo T, Salvadori B, Bolognesi A, Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in metastatic breast carcinoma: results for the Gruppo Oncologico Nord Ovest randomized trial. [Cancer. 2004;101:704-12](#)

189 - Coombes RC

Coombes RC, Bliss JM, Hall E, Safety of exemestane in the Intergroup Exemestane Study. [J Clin Oncol. 2005 May 1;23\(13\):3171-2](#)

190 - Coombes RC

Coombes RC, Kilburn S, Snowdon C, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): randomized controlled trial [Lancet 2007;369:559-70](#)

191 - Coördinatiecommissie Borstkankeronderzoek

Coördinatiecommissie Borstkankeronderzoek, Ziekenfondsraad. Regeling Taken en Verantwoordelijkheden, 1998. www.cvz.nl

192 - Cox C.E.

Cox C.E., Vrcel V, Riker A. Significance of sentinel lymph node micrometastasis on survival for patients with invasive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 94, S12-S13. 2005.

193 - Crew KD

Crew KD, Neugut AI, Wang X, Jacobson JS, Grann VR, Raptis G. Racial disparities in treatment and survival of male breast cancer. [J Clin Oncol. 2007 Mar 20;25\(9\):1089-98.](#)

194 - Cserni G

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.](#)

195 - Cserni G

Cserni G, Bianchi S, Vezzosi V et al. Sentinel lymph node biopsy in staging small (up to 15 mm) breast carcinomas. Results from a European multi-institutional study. [Pathol Oncol Res 2007; 13\(1\):5-14.](#)

196 - Cserni G

Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. [Br J Surg 2004; 91\(10\):1245-1252.](#)

197 - Cserni G

Cserni G. What is a positive sentinel lymph node in a breast cancer patient? [A practical approach. Breast 2007; 16\(2\):152-160.](#)

198 - Cullins SL

Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. [J Am Med Assoc 1994;271:1905-6](#)

199 - Dahl-Iversen E

Dahl-Iversen E, Tobiasen T. Radical Mastectomy with parasternal and Supraclavicular Dissection for Mammary Carcinoma. [Ann Surg 1963; 157: 170-3.](#)

200 - Dalberg K

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.](#)

201 - DBCCG

Danish Breast Cancer Cooperative Group, Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. [J Clin Oncol. 2006;24:2268-75](#)

202 - Danoff BF

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.](#)

203 - Darby C

Darby C, McGale P, Taylor CW and Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. [Lancet Oncol \(2005\). 6, pp. 557-565.](#)

204 - Davidson N

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.

205 - Davidson NE

Davidson NE. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. [J. Natl Cancer Inst Monogr 2001; 30: 67-71.](#)

206 - Dawson I

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](#)

207 - De Bock GH

De Bock GH, van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, van de Velde CJ. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. [Eur J Cancer 2006; 42: 351-6.](#)

208 - de Bock

de Bock, G. H., J. Bonnema, et al. (2004). "Patient's needs and preferences in routine follow-up after treatment for breast cancer." [Br J Cancer 90\(6\): 1144-50.](#)

209 - de Boer R

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\(1\):118-122.](#)

210 - De Boer RH

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](#)

211 - de Kanter AY

de Kanter AY, Menke-Pluymers MM, Wouters MW, Burgmans I, van Geel AN, Eggermont AM. 5-Year follow-up of sentinel node negative breast cancer patients. [Eur J Surg Oncol 2006; 32:282-286.](#)

212 - de Kanter AY

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.](#)

213 - de Korte MA

de Korte MA, EG de Vries, MN Lub-deHooge et al. (111) Indium-trastuzumab visualises myocardial human epidermal growth factor receptor 2 expression shortly after anthracycline treatment but not during heart failure: A clue to uncover the mechanisms of trastuzumab-related cardiotoxicity. [Eur J cancer 2007; 14:2046-51](#)

214 - De la Rochefordiere A

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](#).

215 - De la Rochefordiere A

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](#).

216 - De Lena M

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](#).

217 - de Rezende LF

de Rezende LF, Franco RL, de Rezende MF, Beletti PO, Morais SS, Gurgel MS: Two exercise schemes in postoperative breast cancer: comparison of effects on shoulder movement and lymphatic disturbance. [Tumori. 2006 Jan-Feb;92\(1\):55-61](#).

218 - De Wilde JP

De Wilde JP, Rivers AW, Price DL. A review of the current use of magnetic resonance imaging in pregnancy and safety implications for the fetus. [Prog Biophys Mol Biol 2005;87:335-353](#)

219 - Deane KA

Deane KA. The role of the breast clinic nurse. [AORN J 1997; 66: 304-10](#).

220 - Del Mastro L

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](#).

221 - Delmas PD

Delmas PD, Balena R, Contravreux E et al. Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double blind, placebo-controlled study. [J Clin Oncol 1997; 15: 955-62](#).

222 - den Bakker MA

den Bakker MA, van WA, de Kanter AY 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\(12\):932-935](#).

223 - Dennis MA

Dennis MA, Parker SH, Klaus AJ. Breast biopsy avoidance: the value of normal mammograms and normal sonograms in the setting of a palpable lump. [Radiology 2001; 219: 186-91](#).

224 - Derman DP

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](#).

225 - Dershaw DD

Dershaw DD, McCormick B, Osborne MP Detection of local recurrence after conservative therapy for breast carcinoma. [Cancer 1992; 70: 493-6](#).

226 - Desmedt C

Desmedt C, Piette F, Loi S, Wang Y, Lallemand F, Haibe-Kains B, et al. Strong time dependence of the

76-gene prognostic signature for node-negative breast cancer patients in the TRANSBIG multicenter independent validation series. [Clin Cancer Res 2007;13\(11\):3207-14.](#)

227 - Deurloo EE

Deurloo EE, Klein Zeggelink WF, Teertstra HJ, Peterse JL, Rutgers EJTh, Muller SH, et al. Contrast-enhanced MRI in breast cancer patients eligible for breast conserving therapy: complementary value for subgroups of patients. [Eur Radiol 2006;16:692-701.](#)

228 - Deurloo EE

Deurloo EE, Peterse JL, Rutgers EJ, Besnard AP, Muller SH, Gilhuijs KG. Additional breast lesions in patients eligible for breast-conserving therapy by MRI: impact on preoperative management and potential benefit of computerised analysis. [Eur J Cancer 2005; 41: 1393-401.](#)

229 - Deurloo EE

Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, Muller SH, Kroger R, Peterse JL, et al. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. [Eur J Cancer 2003; 39: 1068-73.](#)

230 - Deutsch M

Deutsch M, Parsons JA, Mittal BB. Radiation therapy for local-regional recurrent breast carcinoma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12: 2061-5.](#)

231 - Dewar JA

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.](#)

232 - Dewar JA

Dewar JA. Postmastectomy radiotherapy. [Clin Oncol \(R Coll Radiol\). 2006 Apr;18\(3\):185-90](#)

233 - Diaz LK

Diaz LK, Wiley EL, Venta LA. Are malignant cells displaced by large-needle core biopsy of the breast? [Am J Roentgenol 1999; 173: 1303-13.](#)

234 - Dickson RB

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.

235 - Diel IJ

Diel IJ, Kaufmann M, Costa SD, Holle R, von Minckwitz G, Solomayer EF, et al. Micrometastatic breast cancer cells in bone marrow at primary surgery: prognostic value in comparison with nodal status. [J Natl Cancer Inst 1996;88\(22\):1652-8.](#)

236 - Diratzouian H

Diratzouian H, Freedman GM, Hanlon HL, Eisenberg DF, Anderson PR. Importance of physical examination in the absence of a mammographic abnormality for the detection of early-stage breast cancer. [Clin Breast Cancer 2005; 6: 330-3.](#)

237 - Diwan BA

Diwan BA, Anderson LM, Ward JM. Proliferative lesions of oviduct and uterus in CD-1 mice exposed prenatally to tamoxifen, [Carcinogenesis 1997;18:2009-20](#)

238 - Dixon JM

Dixon JM, Dobie V, Lamb J, Walsh JS, Chetty U. Assessment of the acceptability of conservative treatment of fibroadenoma of the breast. [Br J Surg 1996; 83: 264-5.](#)

239 - Djulbegovic B

Djulbegovic B, Lyman GH. Screening mammography at 40-49 years: regret or no regret? [Lancet 2006; 368: 2035-7.](#)

240 - Doll DC

Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. [Semin Oncol 1989;16:337-46](#)

241 - Dombernowsky P

Dombernowsky 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.](#)

242 - Domenech A

Domenech A, Benitez A, Bajen M. Patients with breast cancer and negative sentinel node biopsy without additional axillary dissection: evolution after a 5-year follow-up. [Oncology. 2007;72\(1-2\):27-32.](#)

243 - Donnez J

Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A, Demylle D, Dolmans MM: Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. [Hum.Reprod.Update. 2006;12:519-35](#)

244 - Dor J

Dor J, Lerner-Geva L, Rabinovici J, Chetrit A, Levran D, Lunenfeld B, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization. [Fertil Steril 2002; 77: 324-7.](#)

245 - Dornfeld JM

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.](#)

246 - Dorum A

Dorum A, Heimdal K, Lovslett K, Kristensen G, Hansen LJ, Sandvei R, et al. Prospectively detected cancer in familial breast/ovarian cancer screening. [Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78: 906-11.](#)

247 - Dowsett M

Dowsett M, Allred DC, Relationship between quantitative ER and PgR expression and HER2 status with recurrence in the ATAC trial, Breast Cancer Research and Treatment 2006, vol 100 supplement 1; abstract 48

248 - Drew PJ

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 MRI of the breast. [Annals Surg Oncol 1998; 5: 265-70.](#)

249 - Dubey A.

Dubey A., A. Recht, S.E. Come, 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.](#)

250 - Dumitrescu RG

Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk - where do we stand in 2005? [J Cell Mol Med 2005; 9: 208-21.](#)

251 - EBCTCG

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. [Lancet \(2005\), 366, pp. 2087-2106.](#)

252 - EBCTCG

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. [Lancet 2005;365\(9472\):1687-717.](#)

253 - EBCTCG

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.](#)

254 - Eastell R

Eastell R, Hannon RA, Cuzick J et al. Effect of an aromatase inhibitor on bmd and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). [J Bone Miner Res 2006; 21: 1215-23.](#)

255 - EBCN

EBCN: European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis", 4th Edition, European Communities, 2006 ISBN 92-79-01258-4.

256 - EBCTCG

EBCTCG. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. [Lancet 351\(9114\): 1451-67.](#)

257 - Ebeling FC

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.](#)

258 - Ebert U

Ebert U, Loeffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. [Pharmacol Ther 74:207-20, 1997](#)

259 - Eekhoff EMW

Eekhoff EMW, Pinedo HM, Lips P. Osteoporose bij patiënten die worden behandeld wegens kanker en de mogelijkheden voor preventie en behandeling. [Ned Tijdschr Geneesk 2007; 151: 1388-92](#)

260 - Eiermann W et al

Eiermann W et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. [Ann Oncol 2001; 12: 1527-32.](#)

261 - Eisen A

Eisen A, Trudeau M, Shelley W, Messersmith H, Pritchard K. Aromatase inhibitors in adjuvant therapy for hormone receptor positive breast cancer: A systematic review. [Cancer Treat Rev. 2008 Apr;34\(2\):157-74](#)

262 - Ejlersen B

Ejlersen B, Mouridsen HT, Langkjer ST, Andersen J, Sjöström J, Kjaer M; Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403. Phase III study of intravenous vinorelbine in combination with epirubicin versus epirubicin alone in patients with advanced breast cancer: a Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403). [J Clin Oncol. 2004;22: 2313-20.](#)

263 - Elkhuizen PH

Elkhuizen 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.](#)

264 - Elkhuizen PHM

Elkhuizen PHM, van de Vijver MJ, Hermans J, Zonderland HM, van de Velde CJH, Leer JWH. Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breastcancer: high incidence in young patients and association with poor survival. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40: 859-67.](#)

265 - Elkhuizen

Elkhuizen, P. H., M. J. van de Vijver, et al. (1998). "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 40\(4\): 859-67.](#)

266 - Ellis MJ

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 Ed., 2000; 749-97.

267 - Elmore JG

Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. [JAMA 2005; 293:1245-56.](#)

268 - Elmore JG

Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. [N Engl J Med 1998; 338: 1089-96.](#)

269 - Elston CW

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.](#)

270 - Eltahir A

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.](#)

271 - Emens

Emens, L. A. and N. E. Davidson (2003). "The follow-up of breast cancer." [Semin Oncol 30\(3\): 338-48.](#)

272 - EORTC

EORTC Breast Cancer Cooperative Group; EORTC Radiotherapy Group, Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP, Gennaro M, Rouanet P, Avril A, Fentiman IS, Bartelink H, Rutgers EJ. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853-a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. [J Clin Oncol 2006;20:3381-7](#)

273 - Epstein RJ

Epstein RJ. Adjuvant breast cancer chemotherapy during late-trimester pregnancy: not quite a standard of care. [BMC Cancer 2007;7:92](#)

274 - Estevez LG

Estevez LG, Seidman a. HER2-positive breast cancer. Incidence, prognosis, and treatment options. Am J. Cancer 2003; 2:169-79.

275 - Estourgie SH

Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. Lymphatic drainage patterns from the breast. [Ann Surg 2004; 239:232-237.](#)

276 - European Commission

[European Commission](#). Radiation protection 100; Guidance for protection of unborn children and infants irradiated due to parental medical exposures. Directorate General Environment, Nuclear Safety and Civil Protection, 1998

277 - Eusebi V

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.](#)

278 - Fabry HF

Fabry HF, Mutsaers PG, Meijer S, Torrenza H, Pijpers R, van Leeuwen PA et al. Clinical relevance of parasternal uptake in sentinel node procedure for breast cancer. [J Surg Oncol 2004; 87:13-18.](#)

279 - Fahrback K

Fahrback K, Sledge I, Cella C, Linz H, Ross SD. A comparison of the accuracy of two minimally invasive breast biopsy methods: a systematic literature review and meta-analysis. [Arch Gynecol Obstet 2006; 274: 63-73.](#)

280 - Fajardo LL

Fajardo LL, Pisano ED, Caudry DJ, Gatsonis CA, Berg WA, et al. Stereotactic and sonographic large-core-biopsy of nonpalpable breast lesions: results of the Radiologic Diagnostic Oncology Group V

Study. [Acad Radiol 2004; 11: 292-308.](#)

281 - Falkson G

Falkson G, Gelman R, Falkson CI, Glick J, Harris J. Factors predicticy 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.](#)

282 - Falkson G

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.](#)

283 - Fargeot P.

Fargeot P., J. Bonnetterre, H. Roché, et al. Disease-free survival advantage of weekly Epirubicin plus Tamoxifen versus Tamoxifen alone as adjuvant treatment of operable, node-positive, elderly breast cancer patients: 6-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 08 trial. [J Clin Oncol 2004; 22:4622-30.](#)

284 - Farquhar C

Farquhar C, Marjoribanks J, Bassier R, Hetrick S, Lethaby A High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer [Cochrane Database Syst Rev. 2005::CD003142.](#)

285 - Feigin KN

Feigin KN, Keating DM, Telford PM, Cohen MA. Clinical breast examination in a comprehensive breast cancer screening program: contribution and cost. [Radiology 2006; 240: 650-5.](#)

286 - Fein DA

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.](#)

287 - Fenig E

Fenig E, Mishaeli M, Kalish Lishner M. Pregnancy and radiation. [Cancer treatment reviews 2001;27:1-7](#)

288 - Fetting J.H.

Fetting J.H., R. Gray, D.L. Fairclough, et al. Sixteen-week multidrug regimen versus cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil as adjuvant therapy for node-positive, receptor-negative breast cancer: an Intergroup study. [J Clin Oncol 1998; 16:2382.](#)

289 - Fields JN

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.](#)

290 - Fiets W.E.

Fiets W.E., R.P. van Helvoirt, J.W. Nortier, et al. 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.](#)

291 - Finch A

Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B, et al. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. [JAMA 2006; 296: 185-92.](#)

292 - Fisher B

Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomised trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. [N Engl J Med 2002; 347: 1233-41.](#)

293 - Fisher B

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.](#)

294 - Fisher B

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.](#)

295 - Fisher B

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.](#)

296 - Fisher B

Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, Wickerham DL, Begovic M, DeCillis A, Robidoux A, Margoless RG, Cruz AB Jr, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV, Bear HD. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. [J Clin Oncol. 1998 Aug;16\(8\):2672-85](#)

297 - Fisher B

Fisher B, Costantino J, Redmond CPH, Fisher E, Margoless 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.](#)

298 - Fisher B

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.](#)

299 - Fisher B

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.](#)

300 - Fisher B

Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. [Semin Oncol. 2001;28:400-18](#)

301 - Fisher B

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.](#)

302 - Fisher B

Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margoless 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.](#)

303 - Fisher B.

Fisher B. , S. Anderson, E. Tan-Chiu, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. [J Clin Oncol 2001; 19:931.](#)

304 - Fisher B.

Fisher B., A.M. Brown, N.V. Dimitrov, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. [J Clin Oncol 1990; 8:1483.](#)

305 - Fisher B.

Fisher B., J. Dignam and N. Womark, et al., Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer, [J Natl Cancer Inst 1997; 89:1673-82.](#)

306 - Fisher B.

Fisher B., J. Jeong, J. Bryant, et al. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from national surgical adjuvant breast and bowel project randomised clinical trials. [Lancet 2004; 364:858-68.](#)

307 - Fisher B.

Fisher B., S. Anderson and D.L. Wickerham, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. [J Clin Oncol 1997;15:1858-1869.](#)

308 - Fisher ER

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.](#)

309 - Fishman JE

Fishman JE, Milikowski C, Ramsinghani R, Velasquez MV, Aviram G. US-guided core-needle biopsy of the breast: how many specimens are necessary? [Radiology 2003; 226: 779-82.](#)

310 - Fleissig A

Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM. Post-operative arm morbidity and quality of life: Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. [Breast Cancer Research and Treatment. 2006. 95:279-293.](#)

311 - Fleming RY

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.](#)

312 - Flew TJ

Flew TJ. Wound drainage following radical mastectomy: The effect of restriction of shoulder movement. [Brit J Surg 1979; 66:302-5](#)

313 - Flobbe K

Flobbe K, Bosch AM, Kessels AG, Beets GL, Nelemans PJ, von-Meyenfeldt MF, et al. The additional diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer. [Arch Intern Med 2003; 163: 1194-9.](#)

314 - Foekens JA

Foekens JA, Atkins D, Zhang Y, Sweep FC, Harbeck N, Paradiso A, et al. Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer. [J Clin Oncol 2006;24\(11\):1665-71.](#)

315 - Fossati R

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](#)

316 - Fourquet A

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.](#)

317 - Fourquet A

Fourquet A, de la Rochefordiere A, Campana A. Occult primary cancer with axillary metastasis. In: Harris JR. [Diseases of the breast](#). Lippincott 2004; 1047-58

318 - Fowble B

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.](#)

319 - Fowble B

Fowble B. et al. 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.](#)

320 - Foxcroft L

Foxcroft L, Evans E, Hirst C. Newly arising fibroadenomas in women aged 35 and over. [Aust N Z J Surg 1998; 68: 419-22.](#)

321 - Fracheboud J

Fracheboud J, Groenewoud JH, Boer R, Draisma G, de Bruijn AE, Verbeek AL, et al. Seventy-five years is an appropriate upper age limit for population-based mammography screening. [Int J Cancer 2006; 118: 2020-5.](#)

322 - Fracheboud J

Fracheboud J, Otto SJ, van Dijck JA, Broeders MJ, Verbeek AL, de Koning HJ; National Evaluation Team for Breast cancer screening (NETB). Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands. [Br J Cancer 2004; 91: 861-7.](#)

323 - Fraser JL

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.](#)

324 - Frederick MG

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.](#)

325 - Fredriksson I

Fredriksson I, Liljegren G, Arnesson LG, Emdin SO, Palm-Sjovall M, Fornander T et al. Consequences of axillary recurrence after conservative breast surgery. [Br J Surg 2002; 89\(7\):902-908.](#)

326 - Freedman G

Freedman G, Fowble B, Hanlon A, Nicolaou N, Fein D, Hoffman J, et al. Patients with early stage invasive cancer 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.](#)

327 - FASG

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: 602-611.](#)

328 - Fumoleau P.

Fumoleau P., P. Kerbrat, P. Romestaing, et al. 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.](#)

329 - Fyles AW

Fyles AW, McCreedy 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](#)

330 - Gaarenstroom KN

Gaarenstroom KN, van der Hiel B, Tollenaar RA, Vink GR, Jansen FW, van Asperen CJ, et al. Efficacy of screening women at high risk of hereditary ovarian cancer: results of an 11-year cohort study. [Int J Gynecol Cancer 2006; 16 Suppl 1: 54-9.](#)

331 - Gail MH

Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. [J Natl Cancer Inst 1989; 81: 1879-86.](#)

332 - Galea MH

Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. [Breast Cancer Res Treat 1992;22\(3\):207-19.](#)

333 - Galligioni E.

Galligioni E. , G. Cetto, D. Crivellari, et al. High dose epirubicin and cyclophosphamide (EC) vs cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil (CMF) in high risk premenopausal breast cancer patients; 5-year results of a prospective randomised trial. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 60: 63. abstr 230.

334 - Gallowitsch HJ

Gallowitsch HJ, Kresnik E, Gasser J, Kumnig G, Igerc I, Mikosch P, Lind P. F-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in the diagnosis of tumor recurrence and metastases in the follow-up of patients with breast carcinoma: a comparison to conventional imaging. [Invest Radiol. 2003;38:250-6](#)

335 - Galper S

Galper S, Blood E, Gelman R, Abner A, Recht A, Kohli A, Wong JS, Smith D, Bellon J, Connolly J, Schnitt S, Winer E, Silver B, Harris JR. Prognosis after local recurrence after conservative surgery and radiation for early-stage breast cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61:348-57](#)

336 - Garg AK

Garg AK, Strom EA, McNeese MD, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Kuerer HM, Perkins GH, Singletary SE, Hunt KK, Sahin A, Schechter N, Valero V, Tucker SL, Buchholz TA; T3 disease at presentation or pathologic involvement of four or more lymph nodes predict for locoregional recurrence in stage II breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiotherapy; [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 May 1;59\(1\):138-45](#)

337 - Gazet JC

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.](#)

338 - Gazet JC

Gazet JC, Ford HT, Gray R, McConkey C, Sutcliffe R, Quilliam J, Makinde V, Lowndes S, Coombes RC. Estrogen-receptor-directed neoadjuvant therapy for breast cancer: results of a randomised trial using formestane and methotrexate, mitozantrone and mitomycin C (MMM) chemotherapy. [Ann Oncol. 2001;12:685-91](#)

339 - Gemignani ML

Gemignani ML, Petrek JA. Breast cancer during pregnancy: diagnostic and therapeutic dilemma's. [Advances in Surgery 2000;34: 273-286](#)

340 - Gentilini O

Gentilini O, Chagas E, Zurrada S, Intra M, De Cicco C, Gatti G, Silva L, Renne G, Cassano E, Veronesi U. Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. [Oncologist. 2007 May;12\(5\):512-5](#)

341 - Gentilini O

Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. [Ann Oncol 2004;15:1348-51](#)

342 - Gentilini O

Gentilini O, Trifiro G, Soteldo J, Luini A, Intra M, Galimberti V et al. Sentinel lymph node biopsy in

multicentric breast cancer. The experience of the European Institute of Oncology. [Eur J Surg Oncol 2006; 32:507-510.](#)

343 - [Georgiade GS](#)

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.](#)

344 - [Gerber B](#)

Gerber B, Krause A, Reimer T, Muller H, Kuchenmeister I, Makovitsky J, Kundt G, Friese K: Skin sparing mastectomy with conservation of the nipple areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. [Ann Surg \(2003\) 238: 120-127](#)

345 - [Geyer CE](#)

Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. [N Engl J Med. 2006;355 \(26\): 2733-43](#)

346 - [Gherzi D](#)

Gherzi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. [Cochrane Database Syst Rev. 2005 CD003366.](#) Review.Piccart metaA JCO in press).

347 - [Giacalone PI](#)

Giacalone PI, Laffargue F, Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A French national survey. [Cancer 1999;86:2266-72](#)

348 - [Gibbs P](#)

Gibbs P, Liney GP, Lowry M, Kneeshaw PJ, Turnbull LW. Differentiation of benign and malignant sub-1 cm breast lesions using dynamic contrast enhanced MRI. [Breast 2004; 13: 115-21.](#)

349 - [Gibson LJ](#)

Gibson LJ, Dawson CK, Lawrence DH, Bliss JM. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. [Cochrane Database Syst Rev. 2007;\(1\): CD003370](#)

350 - [Gilliland MD](#)

Gilliland MD, Larson DL, Copeland EM. Appropriate timing for breast reconstruction. [Plast Reconstr Surg 1983; 72: 335-7.](#)

351 - [Giordano SH](#)

Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, Kau SW, Yang Y, Hortobagyi GN. Is breast cancer survival improving? [Cancer. 2004; 100\(1\):44-52.](#)

352 - [Giordano SH](#)

Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. [Am J Clin Oncol. 2002; 25:235-7](#)

353 - [Giordano SH](#)

Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. [The Oncologist 2005; 10: 471-9.](#)

354 - [Gizienski TA](#)

Gizienski TA, Harvey JA, Sobel AH. Breast cyst recurrence after postaspiration injection of air. [Breast J 2002; 8: 34-7.](#)

355 - [Gnant MFX](#)

Gnant MFX, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: A report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. [J Clin Oncol 2007; 25: 820-28.](#)

356 - [Goldhirsch A](#)

Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD, Glick JH, Thurlimann B, Senn HJ. First--select the target: better

choice of adjuvant treatments for breast cancer patients. [Ann Oncol 2006;17\(12\):1772-6.](#)

357 - Goldhirsch A

Goldhirsch A, Gelber RD. Life with consequences of breast cancer: pregnancy during and after endocrine therapies. [Breast. 2004;13:443-5](#)

358 - Goldhirsch A

Goldhirsch A, M. Castiglione and R.D. Gelber, Adjuvant chemo-endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer and axillary-node metastases [letter]. [Lancet 1990; 335: 1099–1100.](#)

359 - Goldhirsch A

Goldhirsch A, W. Wood, R. Gelber, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. [Ann Oncol 2007; 18:1133-44.](#)

360 - Goldstein L.

Goldstein L., A. O'Neill, E. Sparano, et al. E 2197; phase III AT vs AC in the adjuvant treatment of node positive and high-risk node negative breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2005;23 (suppl 16):abstr 512.

361 - Gordon PB. Gagnon FA

Gordon PB. Gagnon FA, Lankowsky L. Solid breast masses diagnosed as fibroadenomas at FNAB: acceptable rates of growth at long-term follow-up. [Radiology 2003; 229: 233-8.](#)

362 - Goss P

Goss P, Ingle J, Martino S, Robert N, Muss H, Piccart M 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;349:1793-1802](#)

363 - Goss PE

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 yrs: 1955-1996. [Cancer 1999; 85: 629-39.](#)

364 - Goyal A

Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, Chetty U, Ell P, Fallowfield L, Kissin M, Sibbering M; ALMANAC Trialists Group. Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer; [Eur J Surg Oncol. 2004 Jun;30\(5\):475-9](#)

365 - Graf O

Graf O, Helbich TH, Fuchsjaeger MH, Hopf G, Morgun M, Graf C, et al. Follow-up of palpable circumscribed noncalcified solid breast masses at mammography and US: can biopsy be overtaken? [Radiology 2004; 233: 850-6.](#)

366 - Graves KD

Graves KD, Peshkin BN, Halbert CH, Demarco TA, Isaacs C, Schwartz MD. Predictors and outcomes of contralateral prophylactic mastectomy among breast cancer survivors. [Breast Cancer Res Treat 2006 Oct 26](#); [Epub ahead of print].

367 - Gray RJ

Gray RJ, Forstner-Barthell AW, Pockaj BA, Schild SE, Halyard MY. Breast-conserving therapy and sentinel lymph node biopsy are feasible in cancer patients with previous implant breast augmentation. [Am J Surg 2004; 188:122-125.](#)

368 - Gray RJ

Gray RJ, Pockaj BA, Conley CR. Sentinel lymph node metastases detected by immunohistochemistry only do not mandate complete axillary lymph node dissection in breast cancer. [Ann Surg Oncol 2004; 11\(12\):1056-1060.](#)

369 - Greenberg P

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.](#)

370 - Greenspan SL

Greenspan SL, Bhattacharya RK, Sereika SM, Brufsky A, Vogel VG. Prevention of bone loss in survivors of breast cancer: a randomised, double blind, placebo-controlled clinical trial. [J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 131-6.](#)

371 - Grigolato D

Grigolato D, Ballarin A, Franchini Z. Sentinel node biopsy: our clinical experience in 232 T1 breast cancers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33. 2006.

372 - Groenewoud JH

Groenewoud JH, Otten JD, Fracheboud J, Draisma G, van Ineveld BM, Holland R. Cost-effectiveness of different reading and referral strategies in mammographic screening in The Netherlands. [Breast Cancer Res Treat 2006, Sept 27 Epub.](#)

373 - Gross SW

Gross SW. A Practical Treatise on Tumors of the Mammary Gland. [London: Lewis HK., 1880](#)

374 - Gruber G

Gruber G, Bonetti M, Nasi ML, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Rudenstam CM, et al. Prognostic value of extracapsular tumor spread for locoregional control in premenopausal patients with node-positive breast cancer treated with classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: long-term observations from International Breast Cancer Study Group Trial VI. [J Clin Oncol 2005; 23: 7089-97.](#)

375 - Grunfeld

Grunfeld, E., D. Mant, et al. (1996). "Routine follow up of breast cancer in primary care: randomised trial." [Bmj 313\(7058\): 665-9.](#)

376 - Gufler H

Gufler H, Buitrago-Tellez CH, Madjar H, Allmann KH, Uhl M, Rohr-Reyes A. Ultrasound demonstration of mammographically detected microcalcifications. [Acta Radiol 2000; 41: 217-21.](#)

377 - Gwin J

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.](#)

378 - Gwyn K

Gwyn K, Theriault RL. Breast cancer during pregnancy. [Oncology 2001;15:39-45](#)

379 - Gwyn K

Gwyn K. Children exposed to chemotherapy in utero. [J Natl Cancer Inst Monogr 2005;34:69-71](#)

380 - Haagensen CD

Haagensen CD, Cooley E, Kennedy CS, et al. Treatment of Early Mammary Carcinoma, a Cooperative International Study. [Ann Surg 1963; 157, 157-79.](#)

381 - Haagensen CD

Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the breast: criteria for operability. [Ann Surg 1943;118:859-870](#)

382 - Haagensen CD

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.

383 - Haas JA

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.](#)

384 - Haffty BG

Haffty BG, Fischer D, Beinfeld M, McKhann C. Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21: 293-8.](#)

385 - Haffty BG

Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Pathare P, Smith TE, Turner BC, et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. [Lancet 2002; 359: 1471-7.](#)

386 - Haffty

Haffty, B. G. et al. (1994). "Adjuvant systemic chemotherapy and hormonal therapy. Effect on local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient." [Cancer 73\(10\): 2543-8.](#)

387 - Haid A

Haid A, Knauer M, Koberle-Wuhrer R, Ammann K, Koller L, Eiter H et al. Medium-term follow-up data after sentinel node biopsy alone for breast cancer. [Eur J Surg Oncol 2006; 32\(10\):1180-1185.](#)

388 - Haid A

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](#)

389 - Halpern J

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.](#)

390 - Hamaoka T

Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT. Bone imaging in metastatic breast cancer. [J Clin Oncol. 2004 Jul 15;22\(14\):2942-53.](#)

391 - Handel N

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.](#)

392 - Handel N

Handel N, Lewinski B, Jensen JA, Silverstein MJ. Breast conservation therapy after augmentation mammoplasty appropriate? [Plast Reconstr Surg 1996; 98: 1216-24.](#)

393 - Harris E.E.

Harris E.E. , V.J. Christensen, W.T. Hwang, et al. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. [J Clin Oncol. 2005; 23:11-6.](#)

394 - Harris L

Harris L, Fritsche H, Mennel R Norton R, Ravdin P, Taube S et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer [J Clin Oncol 2007; 33: 5287-312](#)

395 - Harris

Harris, J. R. and S. Hellman (1986). "Observations on survival curve analysis with particular reference to breast cancer treatment." [Cancer 57\(5\): 925-8.](#)

396 - Harrold EV

Harrold EV, Turner BC, Matloff ET, Pathare P, Beinfeld 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.](#)

397 - Harvey J

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.](#)

398 - Hassell PR

Hassell PR, Olivotto IA, Mueller HA, Kingston GW, Basco VE. Early breast cancer: detection of recurrence after conservative surgery and radiation therapy. [Radiology 1990; 176: 731-5.](#)

399 - Haward R

Haward R, Amir Z, Borrill C, Dawson J, Scully J, West M, et al. Breast cancer teams: the impact of constitution, new cancer workload, and methods of operation on their effectiveness. [Br JCancer 2003; 89: 15-22.](#)

400 - Hayes DF

Hayes DF, Henderson IC, Shapiro CL. Treatment of metastatic breast cancer: present and future prospects. [Semin Oncol 1995; 22: 5-19.](#)

401 - Hayes

Hayes, D. F. (2007). "Clinical practice. Follow-up of patients with early breast cancer." [N Engl J Med 356\(24\): 2505-13.](#)

402 - Haylock BJ

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.](#)

403 - Hehr T

Hehr T, Lamprecht U, Glocker S, Classen J, Paulsen F, Budach W, Bamberg M. Thermoradiotherapy for locally recurrent breast cancer with skin involvement. [Int J Hyperthermia. 2001;17:291-301](#)

404 - Helbich TH

Helbich TH, Matzek W, Fuchsjäger MH. Stereotactic and ultrasound-guided breast biopsy. [Eur Radiol 2004; 14: 383-93.](#)

405 - Helgeson

Helgeson, V. S., S. Cohen, et al. (1999). "Education and peer discussion group interventions and adjustment to breast cancer." [Arch Gen Psychiatry 56\(4\): 340-7.](#)

406 - Henderson I.C

Henderson I.C , D.A. Berry and G.D. Demetri, 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: 976-983](#)

407 - Henson DE

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.](#)

408 - Hermesen BB

Hermesen BB, Olivier RI, Verheijen RH, Beurden M van, Hullu JA de, Massuger LF, et al. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. [Br J Cancer. 2007; 96: 1335-42.](#)

409 - Heron DE

Heron DE, Komarnicky LT, Hyslop T, Schwartz GF, Mansfield CM. Bilateral breast carcinoma. [Cancer 2000; 88: 2739-50.](#)

410 - Heuts EM

Heuts EM, van der Ent FW, Hulsewe KW, Heeren PA, Hoofwijk AG. Incidence of axillary recurrence in 344 sentinel node negative breast cancer patients after intermediate follow-up. A prospective study into the accuracy of sentinel node biopsy in breast cancer patients. [Acta Chir Belg 2007; 107:279-283.](#)

411 - Hickey B.

Hickey B. , D. Francis, M. lemann. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast

cancer. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Oct 18;\(4\):CD005212.](#)

412 - [Hillner BE](#)

Hillner BE, Ingle JN, Cheblowski RT 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.](#)

413 - [HKZ](#)

HKZ-normen: Bevolkingsonderzoek naar Borstkanker. Certificatieschema versie 2006. www.hkz.nl

414 - [Hladiuk M](#)

Hladiuk M, Huchcroft S, Temple W, Schnurr BE. Arm function after axillary dissection for breast cancer. [J Surg Oncol 1992; 50: 47-52](#)

415 - [Hlawatsch A](#)

Hlawatsch A, Teifke A, Schmidt M, Thelen M. Preoperative assessment of breast cancer: sonography versus MR Imaging. [Am J Roentgenol 2001; 179: 1493-501.](#)

416 - [Hojris I](#)

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](#)

417 - [Hojris I](#)

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.](#)

418 - [Holland R](#)

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.](#)

419 - [Holland R](#)

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.](#)

420 - [Holland R](#)

Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. [Cancer. 1985 Sep 1;56\(5\):979-990.](#)

421 - [Holli K](#)

Holli K, Saaristo R, Isola J, Hyoty M, Hakama M. Effect of radiotherapy on the interpretation of routine follow-up mammography after conservative breast surgery: a randomized study. [Br J Cancer 1998; 78: 542-5.](#)

422 - [Holmberg](#)

Holmberg, L. and H. Anderson (2004). "HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped." [Lancet 363\(9407\): 453-5.](#)

423 - [Holmes FA](#)

Holmes FA, Singletary SE, Kroll S. Fat necrosis in an autogenously reconstructed breast mimicking recurrent carcinoma at mammography. *Breast Dis* 1988; 1: 211-8.

424 - [Hooning MJ](#)

Hooning MJ, Aleman BM, Van Rosmalen AJ, Kuenen MA, Klijn JG, van Leeuwen FE. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer: A 25-year follow-up study. [Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. \(2006\), 64 \(4\), pp. 1081-91.](#)

425 - [Hooning MJ](#)

Hooning MJ, Botma A, Aleman BMP, Baaijens MHA, Bartelink H, Klijn JGM, Taylor CW, van Leeuwen FE. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. [J. Natl. Cancer Inst. \(2007\).](#)

[99, pp. 365-75.](#)

426 - [Hoorntje LE](#)

Hoorntje LE, Peeters PHM, Mali WPTM, Borel Rinkes IHM. Vacuum-assisted breast biopsy: a critical review. [Eur J Cancer 2003; 39: 1676-83.](#)

427 - [Horrocks S](#)

Horrocks S, Anderson E, Salisbury C. Systematic review of whether nurse practitioners working in primary care can provide equivalent care to doctors. [BMJ 2002; 324: 819-23.](#)

428 - [Horst ChMAM](#)

Horst ChMAM, 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.](#)

429 - [Hortobagyi GN](#)

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.](#)

430 - [Hortobagyi GN](#)

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.

431 - [Hou MF](#)

Hou MF, Chuang HY, Ou-Yang F, Wang CY, Huang CL, Fan HM, et al. Comparison of breast mammography, sonography and physical examination for screening women at high risk of breast cancer in taiwan. [Ultrasound Med Biol 2002; 28: 415-20.](#)

432 - [Houssami N](#)

Houssami N, Ciatto S, Ambrogetti D, Catarzi S, Risso G, Bonardi R, et al. Florence-Sydney Breast Biopsy Study: sensitivity of ultrasound-guided versus freehand fine needle biopsy of palpable breast cancer. [Breast Cancer Res Treat 2005; 89: 55-9.](#)

433 - [Houssami N](#)

Houssami N, Irwig L, Simpson JM, McKessar M, Blome S, Noakes J. Sydney Breast Imaging Accuracy Study: Comparative sensitivity and specificity of mammography and sonography in young women with symptoms. [Am J Roentgenol 2003; 180: 935-40.](#)

434 - [Howell A](#)

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.](#)

435 - [Howell A](#)

Howell A. Adjuvant aromatase inhibitors for breast cancer. [Lancet. 2005 Aug 6-12;366\(9484\):431-3](#)

436 - [Hrung JM](#)

Hrung JM, Sonnad SS, Schwartz JS, Langlotz CP. Accuracy of MR imaging in the work-up of suspicious breast lesions: a diagnostic meta-analysis. [Acad Radiol 1999; 6: 387-97.](#)

437 - [Hsi RA](#)

Hsi RA, et al. 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.](#)

438 - [Mouridsen HT](#)

HT Mouridsen, SW Langer, J Buter, H Eidtmann, G Rosti, M de Wit: Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies [Ann Oncol. 2007; 18: 546-50](#)

439 - Huang E

Huang E, Cheng SH, Dressman H, Pittman J, Tsou MH, Horng CF, et al. Gene expression predictors of breast cancer outcomes. [Lancet 2003;361\(9369\):1590-6.](#)

440 - Huang EH

Huang EH, Strom EA, Perkins GH, Oh JL, Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Sahin AA, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Comparison of risk of local-regional recurrence after mastectomy or breast conservation therapy for patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiation stratified according to a prognostic index score. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Oct 1;66\(2\):352-7](#)

441 - Huang EH

Huang EH, Tucker SL, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Buzdar AU Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Outlaw ED, Strom EA, McNeese MD, Kuerer HM, Ross MI, Singletary SE, Ames FC, Feig BW, Sahin AA, Perkins GH, Babiera G, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. [J Clin Oncol 2004; 22\(23\):4691-4699.](#)

442 - Huang J

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](#)

443 - Huber S

Huber S, Wagner M, Medl M, Czembirek H. Benign breast lesions: minimally invasive vacuum-assisted biopsy with 11-gauge needles. Patient acceptance and effect on follow-up imaging findings. [Radiology 2003; 226: 783-90.](#)

444 - Hudis C

Hudis C.A. . Trastuzumab-mechanism of action and use in clinical practice. [NEJM 2007;357:39-51.](#)

445 - Hughes KS

Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirincione 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](#)

446 - Humphrey LL

Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. [Ann Intern Med 2002; 137: 347-60.](#)

447 - Hunt KK

Hunt KK, Ames FC, Singletary SE, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Locally advanced noninflammatory breast cancer. [Surg Clin North Am 1996; 76: 393-410.](#)

448 - Huo L

Huo L, Sneige N, Hunt KK, Albarracin CT, Lopez A, Resetkova E. Predictors of invasion in patients with core-needle biopsy-diagnosed ductal carcinoma in situ and recommendations for a selective approach to sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ. [Cancer. 2006 Oct 15;107\(8\):1760-8.](#)

449 - Hurria

Hurria, A., G. Somlo, et al. (2007). "Renaming "chemobrain"." [Cancer Invest 25\(6\): 373-7.](#)

450 - Hussain ST

Hussain ST, Gui GP, Lee KS, Plowman PN, Gilmore OJ, Allum WH. Detection of loco-regional recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. [J R Coll Surg Edinb 1995; 40: 163-6.](#)

451 - Hwang ES

Hwang ES, Kinkel K, Esserman LJ, Lu Y, Weidner N, Hylton NM. Magnetic resonance imaging in patients diagnosed with ductal carcinoma-in-situ: value in the diagnosis of residual disease, occult invasion, and multicentricity. [Ann Surg Oncol 2003; 10: 381-8.](#)

452 - Ikeda DM

Ikeda DM, Helvie MA, Adler DD, Schwindt LA, Chang AE. The role of fine-needle aspiration and pneumocystography in the treatment of impalpable breast cysts. [Am J Roentgenol 1992; 158: 1239-41.](#)

453 - Imoto S

Imoto S, Jitsuiki Y. Detection of the first recurrence during intensive follow-up of breast cancer patients. [Jpn J Clin Oncol 1998; 28: 597-600.](#)

454 - Imoto S

Imoto S, Wada N, Murakami K, Hasebe T, Ochiai A, Ebihara S. Prognosis of breast cancer patients treated with sentinel node biopsy in Japan. [Jpn J Clin Oncol 2004; 34\(8\):452-456.](#)

455 - Ingle J

Ingle JN, Suman VJ, Rowland KM, Mirchandani D, Bernath AM, Camoriano JK, Fishkin PA, Nikceovich DA, Perez EA; .Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. [J Clin Oncol. 2006 Mar 1;24\(7\):1052-6.](#)

456 - IBCSG

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 Natl Cancer Inst. 2003 Dec 17;95\(24\):1833-46](#)

457 - ICRP

International Commission on Radiological Protection. Doses to the embryo and fetus from intakes of radionuclides by the mother. [Ann ICRP 2001;31:19-515](#)

458 - Ioannidis JP

Ioannidis JP. Is molecular profiling ready for use in clinical decision making? [Oncologist 2007;12\(3\):301-11.](#)

459 - Irwig L

Irwig L, Macaskill P, Walter SD, Houssami N. New methods give better estimates of changes in diagnostic accuracy when prior information is provided. [J Clin Epidemiol 2006; 59: 299-307.](#)

460 - Isaacs RJ

Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy -- case report and literature review. [Gynecol Oncol 2001;80:405-8](#)

461 - Isasi CR

Isasi CR, Moadel RM, Blafox MD A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. . [Breast Cancer Res Treat. 2005;90:105 12](#)

462 - Ivens D

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](#)

463 - Jacobi CE

Jacobi CE, Nagelkerke NJ, van Houwelingen JH, de Bock GH. Breast cancer screening, outside the population-screening program, of women from breast cancer families without proven BRCA1/BRCA2 mutations: a simulation study. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 429-36.](#)

464 - Jacquillat C

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.](#)

465 - Jager JJ

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.](#)

466 - [Jager](#)

Jager, J. J. et al. (1999). "Loco-regional recurrences after mastectomy in breast cancer: prognostic factors and implications for postoperative irradiation." [Radiother Oncol 50\(3\): 267-75.](#)

467 - [Jagsi R](#)

Jagsi R, Raad RA, Goldberg S, Sullivan T, Michaelson J, Powell SN, et al. Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiation. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62: 1035-9.](#)

468 - [Jakesz R](#)

Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. ABCSG and the GABG. Switching op postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. [Lancet. 2005;366:455-62](#)

469 - [Jakesz R](#)

Jakesz R, Greil R, Gnant M, Kwasny W, Kubista E, Mlineeritsch B et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer study Group Trial 6a. [J Natl Cancer Inst 2007; 99:1825-1827](#)

470 - [Jakub JW](#)

Jakub JW, Pendas S, Reintgen DS. Current status of sentinel lymph node mapping and biopsy: facts and controversies. [Oncologist 2003; 8\(1\):59-68.](#)

471 - [Janicke F](#)

Janicke F, Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M, et al. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. [J Natl Cancer Inst 2001;93\(12\):913-20.](#)

472 - [Jansen R](#)

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](#)

473 - [Jansen SJT](#)

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.](#)

474 - [Jassem J](#)

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.](#)

475 - [Jensen B](#)

Jensen B.V. . Cardiotoxic consequences of anthracycline-containing therapy in patients with breast cancer. [Semin Oncol 2006; 33:s15-21.](#)

476 - [Jepson AS](#)

Jepson AS, Fentiman IS. Male breast cancer. [Int J Clin Pract 1998; 52: 571-6.](#)

477 - [Jeruss JS](#)

Jeruss JS, Winchester DJ, Sener SF et al. Axillary recurrence after sentinel node biopsy. [Ann Surg Oncol 2005; 12\(1\):34-40.](#)

478 - [Jimenez-Gordo AM](#)

Jimenez-Gordo AM, Espinosa E, Zamora P, Feliu J, Rodrigues-Salas N, Gonzalez-Baron. Pregnancy in a breast cancer patient treated with a LHRH analogue at ablative doses. [Breast 2000;9:110-2](#)

479 - Joeloemsingh S

Joeloemsingh S. Heldere afspraken. Medisch Contact 2007;62, 204-6.

480 - Joensuu H.

Joensuu H. , P.L. Kellokumpu-lehtinen, P. Bono, R et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. [NEJM 2007; 354:809-20.](#)

481 - Johansen J

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](#)

482 - Johnson CH

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.](#)

483 - Johnson S

Johnson S.A. . Anthracycline-induced cardiotoxicity in adult hematologic malignancies. [Semin Oncol 2006; 33:s22-27.](#)

484 - Jones D

Jones D, Ghersi D, Wilcken N Addition of drug/s to a chemo-therapy regimen for metastatic breast cancer. [Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD003368.](#)

485 - Jones EL

Jones EL, Marks LB, Prosnitz LR. Point: Hyperthermia with radiation for chest wall recurrences. [J Natl Compr Canc Netw. 2007;5:339-44](#)

486 - Jones S.E.

Jones S.E. , M.A. Savin, F.A. Holmes, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. [J Clin Oncol 2006; 24:5381-5387.](#)

487 - Jones SE

Jones SE, Erban J, Overmoyer B et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. [J Clin Oncol 2005; 23:5542-5551.](#)

488 - Jørgensen KJ

Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Content of invitations for publicly funded screening mammography. [BMJ 2006; 332: 538-41.](#)

489 - Joseph

Joseph, E., M. Hyacinthe, et al. (1998). "Evaluation of an intensive strategy for follow-up and surveillance of primary breast cancer." [Ann Surg Oncol 5\(6\): 522-8.](#)

490 - Jugendburg M

Jugendburg M, Disa JJ, Pusic AL, Cordeiro PG. Impact of radiotherapy on breast reconstruction. [Clin Plast Surg 2007 Jan;34\(1\):29-37](#)

491 - Julian TB

Julian TB, Land SR, Fourchette V, Haile SR, Fisher ER, Mamounas EP, Costantino JP, Wolmark N. Is Sentinel Node Biopsy Necessary in Conservatively Treated DCIS? [Ann Surg Oncol. 2007 Aug;14\(8\):2202-8.](#)

492 - Jung BF

Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL, Dworkin RH. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. [Pain 2003; 104: 1-13](#)

493 - Kaae S

Kaae S, Johansen H. Simple mastectomy plus postoperative irradiation by method of McWhirter for mammary carcinoma. [Ann Surg 1963; 157: 175-9.](#)

494 - Kaas

Kaas, R., A. A. Hart, et al. (2001). "Impact of mammographic interval on stage and survival after the diagnosis of contralateral breast cancer." [Br J Surg 88\(1\): 123-7.](#)

495 - Kal HB

Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. [Lancet Oncol 2005;6:328-333](#)

496 - Kamby C

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.](#)

497 - Kamila C

Kamila C, Jenny B, Per H, Jonas B. How to treat male breast cancer. [Breast 2007 Nov 2;16\(2S\):147-154](#)

498 - Kaplan HG

Kaplan HG, Malmgren JA. Disease-specific survival in patient-detected breast cancer. [Clin Breast Cancer 2006; 7: 133-40.](#)

499 - Kapp DS

Kapp DS, Cox RS, Barnett TA, Ben-Yosef R. Thermoradiotherapy for residual microscopic cancer: elective or post-excisional hyperthermia and radiation therapy in the management of local-regional recurrent breast cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992;24:261-77.](#)

500 - Kase KR

Kase KR, Svensson GK, Wolbarst AB, Marks MA. Measurements of dose from secondary radiation outside a treatment field. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983;9:1177-1183](#)

501 - Katapodi MC

Katapodi MC, Lee KA, Facione NC, Dodd MJ. Predictors of perceived breast cancer risk and the relation between perceived risk and breast cancer screening: a meta-analytic review. [Prev Med 2004; 38: 388-402.](#)

502 - Kauff ND

Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. [N Engl J Med 2002; 346: 1609-15.](#)

503 - Kaufman CS

Kaufman CS, Bachman B, Littrup PJ, Freeman-Gibb LA, White M, Carolin K, et al. Cryoablation treatment of benign breast lesions with 12 month follow-up. [Am J of Surg 2004; 188: 340-8.](#)

504 - Kaufman CS

Kaufman CS, Littrup PJ, Freeman-Gibb LA, Smith JS, Franscescatti D, Simmons R, et al. Office-based cryoablation of breast fibroadenomas with long-term follow-up. [Breast J 2005; 11: 344-50.](#)

505 - Kaufmann M

Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, Blohmer JU, Eiermann W, Jackesz R, Jonat W, Lebeau A, Loibl S, Miller W, Seeber S, Semiglazov V, Smith R, Souchon R, Stearns V, Untch M, von Minckwitz G. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. [J Clin Oncol. 2006 Apr 20;24\(12\):1940-9](#)

506 - Kavanagh AM

Kavanagh AM, Giles GG, Mitchell H, Cawson JN. The sensitivity, specificity, and positive predictive value of screening mammography and symptomatic status. [J Med Screen 2000; 7: 105-10.](#)

507 - Kearny T

Kearny T, Morrow M. Effect of re-excision on the success of breast conserving therapy. [Ann Surg Oncol 1995; 2: 303.](#)

508 - Keijer HL

Keijer HL, Vielvoye-Kerkmeier APE, Welvaart K. Complicaties na okselkliertoilet wegens mammacarcinoom. [NTvG 1994;138:157-8.](#)

509 - Keleher AJ

Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM, Hunt KK, Stelling CB, Singletary SE et al. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. [J Am Coll Surg 2001;194:54-64](#)

510 - Keller AM

Keller AM, Mennel RG, Georgoulas VA, Nabholz JM, Erazo A, Lluch A randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. [J Clin Oncol. 2004;22: 3893-901.](#)

511 - Kerbrat P

Kerbrat P, Roche H, Bonnetterre J, Veyret C, Lortholary A, Monnier A.; French adjuvant Study Group. Epirubicin-vinorelbine vs FEC100 for node-positive, early breast cancer: French Adjuvant Study Group 09 trial. [Br J Cancer. 2007;96: 1633-8.](#)

512 - Kerlikowske K

Kerlikowske K, Salzman P, Phillips KA, Cauley JA, Cummings SR. Continuing screening mammography in women aged 70 to 79 years: impact on life expectancy and cost-effectiveness. [JAMA 1999; 282: 2156-63.](#)

513 - Kerlikowske K

Kerlikowske K, Smith-Bindman R, Ljung BM, Grady D. Evaluation of abnormal mammography results and palpable breast abnormalities. [Ann Intern Med 2003; 139: 274-84.](#)

514 - Kerlikowske K

Kerlikowske K. The mammogram that cried Wolfe. Editorial. [NEJM 2007; 356: 297-300.](#)

515 - Kettritz U

Kettritz U, Rotter K, Schreier I, Muraier M, Schulz-Wendland R, Peter D, et al. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients. A multicenter study. [Cancer 2004; 100: 245-51.](#)

516 - Kim SS

Kim SS: Fertility preservation in female cancer patients: current developments and future directions. [Fertility and Sterility 2006;85:1-11](#)

517 - Kindler M

Kindler M, Steinhoff G. Follow-up of breast cancer patients. [Oncology 1989; 46: 360-5.](#)

518 - Kirova

Kirova, Y. M., D. Stoppa-Lyonnet, et al. (2005). "Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy." [Eur J Cancer 41\(15\): 2304-11.](#)

519 - Klijn JGM

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.](#)

520 - Knauer M

Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A, Wenzl E, Riegler-Keil M, Postlberger S et al. Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy--a multi-institutional validation study. [J Clin Oncol 2006; 24:3374-3380.](#)

521 - Kohno N

Kohno N, Aogi K, Minami H, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared

with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: A randomized, placebo-controlled trial. [J Clin Oncol 2005; 23:3314-21.](#)

522 - [Koizumi K](#)

Koizumi K, Aono T. Pregnancy after combined treatment with bromocriptine and tamoxifen in two patients with pituitary prolactinomas. [Fertil Steril 1986;46:312-4](#)

523 - [Kok RD](#)

Kok RD, de Vries MM, Heerschap A, van den Berg PP. Absence of harmful effects of magnetic resonance exposure at 1.5 T in utero during the third trimester of pregnancy: a follow-up study. [Magn reson imaging 2004;22:851-4](#)

524 - [Kolb TM](#)

Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27.825 patient evaluations. [Radiology 2002; 225: 165-75.](#)

525 - [Koning C](#)

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.](#)

526 - [Koning de HJ](#)

Koning de HJ. Mammographic screening: evidence from randomised controlled trials. Review. [Ann Oncol 2003; 14: 1185-9.](#)

527 - [Konstantiniuk P](#)

Konstantiniuk P, Schrenk P, Reitsamer R, Koeberle-Wuehrer R, Tausch C, Roka S et al. A nonrandomized follow-up comparison between standard axillary node dissection and sentinel node biopsy in breast cancer. [Breast 2007.](#)

528 - [Kösters JP](#)

Kösters JP, Götzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2003. Issue 2. Art. No.: CD003373. DOI: 10.1002/14651858.CD003373.](#)

529 - [Koswig S](#)

Koswig S, Budach V. [Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 x 3 Gy vs. 1 x 8 Gy). A prospective study]. [Strahlenther Onkol 1999 Oct;175 \(10\):500-8.](#)

530 - [Krag DN](#)

Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. [Lancet Oncol 2007; 8\(10\):881-888.](#)

531 - [Kramer](#)

Kramer, S., R. Schulz-Wendtland, et al. (1998). "Magnetic resonance imaging in the diagnosis of local recurrences in breast cancer." [Anticancer Res 18\(3C\): 2159-61.](#)

532 - [Krengli M](#)

Krengli M, Pastore G, Maffei S. [The importance of the follow-up in patients operated on for breast cancer. A retrospective analysis of 2482 cases]. [Minerva Med 1993; 84: 409-15.](#)

533 - [Kriege M](#)

Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. [N Engl J Med 2004; 351: 427-37.](#)

534 - [Kriege M](#)

Kriege M, Brekelmans CT, Obdeijn IM, Boetes C, Zonderland HM, Muller SH, et al. Factors affecting

sensitivity and specificity of screening mammography and MRI in women with an inherited risk for breast cancer. [Breast Cancer Res Treat 2006; 100: 109-19.](#)

535 - Kriege M

Kriege M. Breast cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. The role of MRI. [Thesis, Rotterdam 2006.](#)

536 - Krishnamurthy S

Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG, Edieken BS, Fornage BD, Kuerer HM, et al. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. [Cancer 2002; 95: 982-8.](#)

537 - Kroll SS

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.](#)

538 - Kroll SS

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.](#)

539 - Kroll SS

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.](#)

540 - Kroman N

Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, Jensen MB, Mouridsen HT, Blichert-Toft M, Melbye M. Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. [Cancer. 2004;100:688-93](#)

541 - Kronemer KA

Kronemer KA, Rhee K, Siegel MJ, Sievert L, Hildeboldt CF. Gray scale sonography of breast masses in adolescent girls. [J Ultrasound Med 2001, 20: 491-6.](#)

542 - Kuenen-Boumeester V

Kuenen-Boumeester V, Menke-Pluymers M, de Kanter AY, Obdeijn IM, Urich D, Van Der Kwast TH. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients. A preoperative staging procedure. [Eur J Cancer 2003; 39: 170-4.](#)

543 - Kuerer HM

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.](#)

544 - Kuerer HM

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](#)

545 - Kuhl CK

Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. [J Clin Oncol 2005; 23: 8469-76.](#)

546 - Kuhl CK

Kuhl CK. MRI of the breast. Review article. [Eur Radiol 2000; 10: 46-58.](#)

547 - Kuijt GP

Kuijt GP, van de Poll-Franse LV, Voogd AC, Nieuwenhuijzen GA, Roumen RM. Survival after negative sentinel lymph node biopsy in breast cancer at least equivalent to after negative extensive axillary dissection. [Eur J Surg Oncol 2007; 33:832-837.](#)

548 - Kunju LP

Kunju LP, Kleer CG. Significance of flat epithelial atypia on mammotome core needle biopsy: should it be excised? [Human Pathol 2007; 38: 35-41.](#)

549 - Kurtz J

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.](#)

550 - Kurtz JM

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.](#)

551 - Kurtz

Kurtz, J. M., J. M. Spitalier, et al. (1990). "The prognostic significance of late local recurrence after breast-conserving therapy." [Int J Radiat Oncol Biol Phys 18\(1\): 87-93.](#)

552 - Kuske RR

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.](#)

553 - Kuske RR

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. 2006 May 1;65\(1\):45-51](#)

554 - Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg [CBO](#), Utrecht 2002. Osteoporose: tweede herziene richtlijn

555 - Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Lymfoedeem. Utrecht, [CBO](#), 2002.

556 - Laframboise S

Laframboise S, Nedelcu R, Murphy J, Cole DE, Rosen B. Use of CA-125 and ultrasound in high-risk women. [Int J Gynecol Cancer 2002; 12: 86-91.](#)

557 - Lakhani SR

Lakhani SR, Audretsch W, Cleton-Jensen AM, Cutuli B, Ellis I, Eusebi V, Greco M, Houslton RS, Kuhl CK, Kurtz J, Palacios J, Peterse H, Rochard F, Rutgers E; EUSOMA. The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)? [Eur J Cancer. 2006;42\(14\):2205-11.](#)

558 - Lambert LA

Lambert LA, Ayers GD, Meric-Bernstam F. Validation of a breast cancer nomogram for predicting nonsentinel lymph node metastases after a positive sentinel node biopsy. [Ann Surg Oncol 2007; 14\(8\):2422-2423.](#)

559 - Lambert PA

Lambert PA, Kolm P, Perry RR: parameters that predict nipple involvement in breast cancer [J Am Coll Surg \(2000\) 191:354-359](#)

560 - Langer I

Langer I, Marti WR, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D et al. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. [Ann Surg 2005; 241\(1\):152-158.](#)

561 - Langley RE

Langley RE, Carmichael J, Jones AL, Cameron DA, Qian W, Uscinska B, Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute trial AB01. [J Clin Oncol. 2005;23 :8322-30](#)

562 - Larson D

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.](#)

563 - LaTrenta LR

LaTrenta LR, Menell JH, Morris EA, Abramson AF, Dershaw DD, Liberman L. Breast lesions detected with MRImaging: utility and histopathologic importance of identification with US. [Radiology 2003; 227: 856-61.](#)

564 - Lauridsen MC

Lauridsen MC, Christiansen P, Hesso I. The effect of physiotherapy on shoulder function in patients surgically treated for breast cancer: a randomized study. [Acta Oncol. 2005;44\(5\):449-57.](#)

565 - Layer G

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: 1004-910.](#)

566 - Lazarus E

Lazarus E, Mainiero MB, Schepps B, Koeliker SL, Livingston LS. BI-RADS lexicon for US and mammography: interobserver variability and positive predictive value. [Radiology 2006; 239: 385-91.](#)

567 - Le Vu B

Le Vu B, Dumortier A, Guillaume MV, Mouresse H, Efficacy of massage and mobilization of the upper limb after surgical treatment of breast cancer. [Bull Cancer 1997; 84: 957-61](#)

568 - Leach MO

Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). [Lancet 2005; 365: 1769-78.](#)

569 - Lee CH

Lee CH, Philpotts LE, Horvath LJ, Tocino I. Follow-up of breast lesions diagnosed as benign with stereotactic core-needle biopsy: frequency of mammographic change and false negative rate. [Radiology 1999; 212: 189-94.](#)

570 - Lee SJ

Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K: American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. [J Clin Oncol 2006;24:2917-31](#)

571 - Leeuwen FE van

Leeuwen FE van, Klokman WJ, Veer MB, Hagenbeek A, Krol AD, Vetter UA, et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. [J Clin Oncol 2000; 18: 487-97.](#)

572 - Lehman C

Lehman C, Holt S, Peacock S, White E, Urban N. Use of the American College of Radiology BI-RADS guidelines by community radiologists: concordance of assessments and recommendations assigned to screening mammograms. [Am J Roentgenol 2002; 179: 15-20.](#)

573 - Lehman CD

Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L, et al. MRI Evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. [N Engl J Med 2007; 356: 1295-303.](#)

574 - Lehman CD

Lehman CD, Millew L, Rutter CM, Tsu V. Effect of training with the American College of Radiology breast Imaging reporting and data system lexicon on mammographic interpretation skills in developing countries. [Acad Radiol 2001; 8: 647-50.](#)

575 - Lesser ML

Lesser ML, Rosen PP, Kinne DW. Multicentricity and bilaterality in invasive breast carcinoma. [Surgery 1982; 91: 234-40.](#)

576 - LETB

LETB. Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland. Rotterdam LETB (XI), 2005.

577 - Levene MB

Levene MB, Harris JR, Hellman S. Treatment of carcinoma of the breast by radiation therapy. [Cancer 1977; 39: 2840-5.](#)

578 - Levine M.N.

Levine M.N., K.L. Pritchard, V.H. Bramwell, et al. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. [J Clin Oncol 2005;23:5166.](#)

579 - Levine

Levine, M. N., V. Bramwell, et al. (1992). "The effect of systemic adjuvant chemotherapy on local breast recurrence in node positive breast cancer patients treated by lumpectomy without radiation." [Br J Cancer 65\(1\): 130-2.](#)

580 - LEBCOG

LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview Group. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. [Lancet. 2007;369:1711-1723](#)

581 - Li CI

Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Trends in incidence rate of invasive lobular and ductal breast carcinoma. [JAMA 2003; 289: 1421-4.](#)

582 - Liao J

Liao J, Davey DD, Warren G, Davis J, Moore AR, Samayoa LM. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy remains a valid approach in the evaluation of nonpalpable breast lesions. [Diagn Cytopathol 2004; 30: 325-31.](#)

583 - Liberman L

Liberman L, Bonaccio E, Hamele-Bena D, Abramson AF, Cohen MA, Dershaw DD. Benign and malignant phyllodes tumors: mammographic and sonographic findings. [Radiology 1996; 198: 121-4.](#)

584 - Liberman L

Liberman L, Morris EA, Lee MJ, Kaplan JB, LaTrenta LR, Menell JH, et al. Breast lesions detected on MR imaging: features and positive predictive value. [Am J Roentgenol 2002; 179: 171-8.](#)

585 - Liberman L

Liberman L, Tornos C, Huzjan R, Bartella L, Morris EA, Dershaw DD. Is surgical excision warranted after benign, concordant diagnosis of papilloma at percutaneous breast biopsy? [Am J Roentgenol 2006; 186: 1328-34.](#)

586 - Lin P

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.](#)

587 - Linden H.M.

Linden H.M., C.M. Haskell, et al. Sequenced compared with simultaneous anthracycline and cyclophosphamide in high-risk stage I and II breast cancer: final analysis from INT-0137 (S9313). [J Clin Oncol 2007; 25:656.](#)

588 - Lister D

Lister D, Evans AJ, Burrell HC, Blamey RW, Wilson AR, Pinder SE, et al. The accuracy of breast ultrasound in the evaluation of clinically benign discrete, symptomatic breast lumps. [Clin Radiol 1998; 53: 490-2.](#)

589 - Ljung B-M

Ljung B-M, Drejet A, Chiampi N, Jeffrey J, Goodson III W, Chew K, et al. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration biopsy is determined by physician training in sampling technique. [Cancer \(Cancer Cytopathol\) 2001; 93: 263-8.](#)

590 - Lonning PE

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](#)

591 - Look MP

Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C, et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. [J Natl Cancer Inst 2002;94\(2\):116-28.](#)

592 - López-Medina A

López-Medina A, Cintora E, Múgica B, Operé E, Vela AC, Ibanez T. Radial scars diagnosed at stereotactic core-needle biopsy: surgical biopsy findings. [Eur Radiol 2006; 16: 1803-10.](#)

593 - Lorenzen J

Lorenzen J, Welger J, Lisboa BW, Riethof L, Grzyska B, Adam G. Percutaneous core needle biopsy of palpable breast tumors. Do we need US guidance? [Rofo 2002; 174: 1142-6.](#)

594 - Lotze MT

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](#)

595 - Lück HJ

Luck HJ, Thomssen C, Untch M, Kuhn W, Eidtmann H, du Bois A, Olbricht S, Moebus V, Steinfeld D, Bauknecht T, Schroeder W, Jackisch C. (2000) 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 18: 280.

596 - LBCSG

Ludwig Breast Cancer Study Group. Randomised trial of chemo-endocrine therapy, endocrine therapy, and mastectomy alone in postmenopausal patients with operable breast cancer and axillary node metastasis. [Lancet 1984; 1:1256-60.](#)

597 - Luini A

Luini A, Galimberti V, Gatti G, Arnone P, Vento AR, Trifiro G et al. The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology. [Breast Cancer Res Treat 2005; 89:159-163.](#)

598 - Lumachi F

Lumachi F, Ermani M, Brandes AA, Boccagni P, Polistina F, Basso SM, et al. Breast complaints and risk of breast cancer. Population-based study of 2,879 self-selected women and long-term follow-up. [Biomed Pharmacother 2002; 56: 88-92.](#)

599 - Lundin J

Lundin J, Lehtimäki T, Lundin M, Holli K, Elomaa L, Turpeenniemi-Hujanen T, et al. Generalisability of survival estimates for patients with breast cancer--a comparison across two population-based series. [Eur J Cancer 2006;42\(18\):3228-35.](#)

600 - Lyman GH

Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, III, Bodurka DC, Burstein HJ et al. American Society

of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. [J Clin Oncol 2005; 23:7703-7720.](#)

601 - Machiavelli MR

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.](#)

602 - Mackey JR

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

603 - Madalinska JB

Madalinska JB, Hollenstein J, Bleiker E, van Beurden M, Valdimarsdottir HB, Massuger LF, et al. Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer. [J Clin Oncol 2005; 23: 6890-8.](#)

604 - Madalinska JB

Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, Valdimarsdottir HB, Hollenstein J, Massuger LF, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. [J Clin Oncol 2006; 24: 3576-82.](#)

605 - Mahoney MC

Mahoney MC, Robinson-Smith TM, Shaughnessy EA. Lobular neoplasia at 11-Gauge Vacuum-assisted Stereotactic biopsy: Correlation with surgical excisional biopsy and mammographic follow-up. [Am J Roentgenol 2006; 187: 949-54.](#)

606 - Malik et al

Malik et al, External-beam radiotherapy in the management of liver metastases, [Semin Oncol 2002; 29:196-201](#))

607 - Malmstrom P

Malmstrom P, Bendahl PO, Boiesen P, Brunner N, Idvall I, Ferno M. S-phase fraction and urokinase plasminogen activator are better markers for distant recurrences than Nottingham Prognostic Index and histologic grade in a prospective study of premenopausal lymph node-negative breast cancer. [J Clin Oncol 2001;19\(7\):2010-9.](#)

608 - Mamounas E

Mamounas E et al Breast Cancer Research and Treatment 2006, vol 100, suppl 1 abstract 49.

609 - Mamounas E.P.

Mamounas E.P., J. Bryant, B.C. Lembersky, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. [J Clin Oncol 2005;23:3686-96.](#)

610 - Mamounas EP

Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, Bear HD, Caldwell CB, Walker AP, Mikkelsen WM, Stauffer JS, Robidoux A, Theoret H, Soran A, Fisher B, Wickerham DL, Wolmark N. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. [J Clin Oncol. 2005 Apr 20;23\(12\):2694-702](#)

611 - Mandelblatt JS

Mandelblatt JS, et al. Predictors of long-term outcomes in older breast cancer survivors: perceptions versus patterns of care. [J Clin Oncol 2003; 21: 855-63](#)

612 - Mansel RE

Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. [J Natl Cancer Inst 2006; 98\(9\):599-609.](#)

613 - Margaria E

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.](#)

614 - Margolin FR

Margolin FR, Kaufman L, Jacobs RP, Denny SR, Schrumpf JD. Stereotactic core breast biopsy of malignant microcalcifications: diagnostic yield of cores with and cores without calcifications on specimen radiographs. [Radiology 2004; 233: 251-4.](#)

615 - Mark RJ

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.](#)

616 - Markes M

Markes M, Brockow T, Resch KL. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer (Review), [Cochrane Database Syst Rev. 2006 Oct 18;\(4\):CD005001](#)

617 - Markiewicz D.A.

Markiewicz D.A. , K.R. Fox, D.J. Schultz, 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.](#)

618 - Martín M

Martín M, Ruiz A, Muñoz M, Balil A, García-Mata J, Calvo L Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. [Lancet Oncol. 2007; 8: 219-25.](#)

619 - Martin M.

Martín M, Ruiz A, Muñoz M, Balil A, García-Mata J, Calvo L, Carrasco E, Mahillo E, Casado A, García-Saenz JA, Escudero MJ, Guillem V, Jara C, Ribelles N, Salas F, Soto C, Morales-Vasquez F, Rodríguez CA, Adrover E, Mel JR; Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. [Lancet Oncol. 2007 Mar;8\(3\):219-25](#)

620 - Martin M.

Martin M., T. Pienkowski, J. Mackey, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer., [N Engl J Med. 2005;352\(22\):2302-13.](#)

621 - Marty M

Marty M, Cogne F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. [J Clin Oncol. 2005; 23:4265-74](#)

622 - Mary C. Pinder MC

Mary C. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive Heart Failure in Older Women Treated With Adjuvant Anthracycline Chemotherapy for Breast Cancer [J Clin Oncol. 2007. 25.: 3808-3815](#)

623 - Mauri D

Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. [J Natl Cancer Inst 2005; 97\(3\):188-194](#)

624 - Mauri D

Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. [J Natl Cancer Inst.](#)

[2006;98\(18\):1285-91.](#)

625 - [Mauriac L](#)

Mauriac L, Keshavia A, Debled et al. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. [Ann Oncol 2007;18:859-867](#)

626 - [Mauriac L](#)

Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debled M, Dilhuydy JM, Bonichon F. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonié Bordeaux Groupe Sein (IBGS). [Ann Oncol. 1999;10:47-52.](#)

627 - [McCormack VA](#)

McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 1159-69.](#)

628 - [McCormick B](#)

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.](#)

629 - [McCready](#)

McCready, T., D. Littlewood, et al. (2005). "Breast self-examination and breast awareness: a literature review." [J Clin Nurs 14\(5\): 570-8.](#)

630 - [McCulley SJ](#)

McCulley SJ, Macmillan RD Planning and use of therapeutic mammoplasty- Nottingham approach [Br.J. Plast.Surg. 2005;58:889-901](#)

631 - [McDonnell SK](#)

McDonnell SK, Schaid DJ, Myers JL, Grant CS, Donohue JH, Woods JE, et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. [J Clin Oncol. 2001; 19: 3938-43.](#)

632 - [McGuire SE](#)

McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, Tucker SL, Kau SW, Yu TK, Strom EA, Oh JL, Woodward WA, Tereffe W, Hunt KK, Kuerer HM, Sahin AA, Hortobagyi GN, Buchholz TA.. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 68\(4\):1004-1009](#)

633 - [McKay C](#)

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.](#)

634 - [McPherson K](#)

McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. [BMJ 2000; 321: 624-8.](#)

635 - [Meeuwissen PA](#)

Meeuwissen PA, Seynaeve C, Brekelmans CT, Meijers-Heijboer HJ, Klijn JG, Burger CW. Outcome of surveillance and prophylactic salpingo-oophorectomy in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. [Gynecol Oncol 2005; 97: 476-82.](#)

636 - [Meijers-Heijboer H](#)

Meijers-Heijboer H, Brekelmans CT, Menke-Pluymers M, Seynaeve C, Baalbergen A, Burger C, et al. Use of genetic testing and prophylactic mastectomy and oophorectomy in women with breast or ovarian cancer from families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. [J Clin Oncol 2003; 21: 1675-81.](#)

637 - [Meijnen P](#)

Meijnen P, Oldenburg HS, Loo CE, Nieweg OE, Peterse JL, Rutgers EJ. Risk of invasion and axillary lymph node metastasis in ductal carcinoma in situ diagnosed by core-needle biopsy. [Br J Surg. 2007;94\(8\):952-6.](#)

638 - Meinardi M..T

Meinardi M..T, W.T. van der Graaf, et al. Evaluation of long term cardiotoxicity after epirubicin containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy for breast cancer using various detection techniques. [Heart. 2002l; 88:81-2.](#)

639 - Mellink

Mellink, W. A., R. Holland, et al. (1991). "The contribution of routine follow-up mammography to an early detection of asynchronous contralateral breast cancer." [Cancer 67\(7\): 1844-8.](#)

640 - Mendelson EB

Mendelson EB, Berg WA, Merritt CR. Toward a standardized breast US lexicon. [Semin Roentgenol 2001; 36: 217-25.](#)

641 - Mendenhall NP

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.](#)

642 - Merajver SD

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.](#)

643 - Merson M

Merson M, Andreola S, Galimberti V, et al. Breast carcinoma presenting as axillary metastases without evidence of a primary tumor. [Cancer 1992; 70: 504.](#)

644 - Metcalfe

Metcalfe, K., H. T. Lynch, et al. (2004). "Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers." [J Clin Oncol 22\(12\): 2328-35.](#)

645 - Meyer JS

Meyer JS, Alvarez C, Milikowski C, Olson N, Russo I, Russo J, et al. Breast carcinoma malignancy grading by Bloom-Richardson system vs proliferation index: reproducibility of grade and advantages of proliferation index. [Mod Pathol 2005;18\(8\):1067-78.](#)

646 - Meyer

Meyer, T. J. and M. M. Mark (1995). "Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments." [Health Psychol 14\(2\): 101-8.](#)

647 - Mieog JSD

Mieog JSD, van der Hage JA, van de Velde CJH. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2.](#)

648 - Miles

Miles, D., G. von Minckwitz, and A. D. Seidman. Combination versus sequential single-agent therapy in metastatic breast cancer. [Oncologist. 2002; 7: 13-9](#)

649 - Miller AB

Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. [J Natl Cancer Inst 2000; 92: 1490-9.](#)

650 - Miller K

Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. [N Engl J Med 2007; 357: 26: 2666-2676.2.](#)

651 - Miller KD

Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbachr et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in pts with previously treated metastatic breast

cancer. [J Clin Oncol 2005; 23: 792-9](#)

652 - Miltenburg DM

Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB, Brunicardi FC. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer; [J Surg Res. 1999 Jun 15;84\(2\):138-42](#)

653 - Mir O

Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Pons G, Treluyer JM, Goldwasser F. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. [Ann Oncol. 2008 Apr;19\(4\):607-13](#)

654 - Mitre BK

Mitre BK, Kanbour AI, Mauser N. Fine needle aspiration biopsy of breast carcinoma in pregnancy and lactation. [Acta Cytol. 1997;41:1121-30](#)

655 - Mokbel K

Mokbel K, Cutuli B. Heterogeneity of ductal carcinoma in situ and its effects on management. [Lancet Oncol. 2006;7\(9\):756-65.](#)

656 - Monticciolo DL

Monticciolo DL, Caplan LS. The American College of Radiology's BI-RADS 3 Classification in a Nationwide Screening Program: current assessment and comparison with earlier use. [Breast J 2004; 10: 106-10.](#)

657 - Moore HC

Moore HC, Foster RS. Breast cancer and pregnancy. [Semin Oncol 2000;27:646-653](#)

658 - Mora EM

Mora EM, et al. Aggressive therapy for locoregional recurrence after mastectomy in stage II and III breast cancer patients. [Ann Surg Oncol 1996; 3: 162-8.](#)

659 - Morakkabati-Spitz N

Morakkabati-Spitz N, Leutner C, Schild H, Traeber F, Kuhl C. Diagnostic usefulness of segmental and linear enhancement in dynamic breast MRI. [Eur Radiol 2005; 15: 2010-7.](#)

660 - Morris DM

Morris DM. Mastectomy in the management of patients with inflammatory breast cancer. [J Surg Oncol 1983; 23: 255-8.](#)

661 - Morris M

Morris M. Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer. One step forward, two steps back? [JAMA 2004; 292: 2779-80.](#)

662 - Morris

Morris, A. D., R. D. Morris, et al. (1997). "Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival." [Cancer J Sci Am 3\(1\): 6-12.](#)

663 - Morrow M

Morrow M, Freedman G. A clinical oncology perspective on the use of breast MR. [MRI Clin North Am 2006; 14: 363-78.](#)

664 - Morrow M

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.

665 - Morrow M

Morrow M, Punglia RS, Winer EP, Harris JR. Local therapy and survival in breast cancer [N Engl J Med. 2007 Jun 7;356\(23\):2399-405](#)

666 - Morrow M

Morrow M, Schnidt RA, Bucci C. Breast Conservation for mammographically occult carcinoma. [Ann Surg 1998; 227: 502-6.](#)

667 - Morrow M

Morrow M. Identification of the woman at risk for breast cancer: problem solved? [Recent Results Cancer Res 1999; 151: 85-95.](#)

668 - Moss HA

Moss HA, Britton PD, Flower CD, Freeman AH, Lomas DJ, Warren RM. How reliable is modern breast imaging in differentiating benign from malignant breast lesions in the symptomatic population? [Clin Radiol 1999; 54: 676-82.](#)

669 - Moss S

Moss S, Waller M, Anderson TJ, Cuckle H. Trial Management Group. Randomised controlled trial of mammographic screening in women from age 40: predicted mortality based on surrogate outcome measures. [Br J Cancer 2005; 92: 955-60.](#)

670 - Moss SM

Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L; Trial Management Group. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. [Lancet 2006; 368: 2053-60.](#)

671 - Mouridsen H

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.](#)

672 - Moy L

Moy L, Slanetz PJ, Moore R, Satija S, Yeh ED, et al. Specificity of mammography and US in the evaluation of a palpable abnormality: retrospective review. [Radiology 2002; 225: 176-81.](#)

673 - Mueller BA

Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daling JR. Child bearing and survival after breast carcinoma in young women. [Cancer 2003;98:131-40](#)

674 - Mullen EE

Mullen EE, Deutsch M, Bloomer WD. Salvage radiotherapy for local failures of lumpectomy and breast irradiation [Radiother Oncol 1997; 42: 25-9.](#)

675 - Muller-Schimpfle M

Muller-Schimpfle M, Ohmenhauser K, Stoll P, Dietz K, Claussen CD. Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR Imaging of the breast. [Radiology 1997; 203: 145-9.](#)

676 - Mumtaz

Mumtaz, H., T. Davidson, et al. (1997). "Comparison of magnetic resonance imaging and conventional triple assessment in locally recurrent breast cancer." [Br J Surg 84\(8\): 1147-51.](#)

677 - Muss HB

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.](#)

678 - N Yamamoto

N Yamamoto, T Watanabe, N Katsumata, Y Omuro, M Ando, H Fukuda, et al. Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer [J Clin Oncol 1998; 14: 2401-08](#)

679 - Nabholtz JM

Nabholtz 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.](#)

680 - Nabholz JM

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](#)

681 - Nadeem R

Nadeem R, Chagla LS, Harris O, Desmond S, Thind R, Flavin A, Audisio RA. Tumour localisation with a metal coil before the administration of neo-adjuvant chemotherapy [Breast. 2005;14:403-7](#)

682 - Nahleh ZA

Nahleh ZA, Srikantiah R, Safa M, Jazieh AR, Muhleman A, Komrokji R. Male breast cancer in the veterans affairs population: a comparative analysis. [Cancer. 2007 Apr 15;109\(8\):1471-7.](#)

683 - Naik AM

Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al: The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. [Ann Surg 240:462-468, 2004](#)

684 - Naik AM

Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. [Ann Surg 2004; 240:462-468.](#)

685 - Namer M

Namer M, Soler-Michel P, Turpin F, Chinet-Charrot P, de Gislain C, Pouillart P, et al. Results of a phase III prospective, randomised trial, comparing mitoxantrone and vinorelbine (MV) in combination with standard FAC/FEC in front-line therapy of metastatic breast cancer. [Eur J Cancer. 2001;37: 1132-40](#)

686 - Namer M.

Namer M., P. Fargeot, H. Roché, et al. Improved disease-free survival with epirubicin-based chemoendocrine adjuvant therapy compared with tamoxifen alone in one to three node-positive, estrogen-receptor-positive, postmenopausal breast cancer patients: results of French Adjuvant Study Group 02 and 07 trials. [Ann Oncol 2006; 17:65-73](#)

687 - Narod SA

Narod SA, Lubinski J, Ghadirian P, Lynch HT, Moller P, Foulkes WD, et al. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Screening mammography and risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. [Lancet Oncol 2006; 7: 402-6.](#)

688 - NICE

National Institute for Clinical Excellence. Docetaxel for the adjuvant treatment of early node-positive breast cancer. Part review of NICE technology appraisal guidance 30. NICE technology appraisal guidance 109, 2006. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg41>

689 - NICE

National Institute for Clinical Excellence. Paclitaxel for the adjuvant treatment of early node-positive breast cancer. Part review of NICE technology appraisal guidance 30. NICE technology appraisal guidance 108, 2006. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg41>

690 - NICE

National Institute of Clinical Excellence (NICE) guideline CG41 Familial Breast Cancer 2004 met update in 2006; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg41>.

691 - NIHCC

National Institutes of Health Consensus Conference. Treatment of early stage breast cancer. [JAMA 1991; 265\(3\):391-5.](#)

692 - Newman EA

Newman EA, Cimmino VM, Sabel, MS et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for patients with local recurrence after breast-conservation therapy [Ann Surg Oncol 2006;13: 52-7](#)

693 - Newman L

Newman L, Hunt K, Buchholz T, Kuerer H, Vlastos G, Mirza N, et al. Presentation, management and outcome of axillary recurrence from breast cancer. [Am J Surg 2000; 180: 252-6.](#)

694 - NHSBSP

NHSBSP Publication No 54. Review of Radiation Risk in Breast Screening. 2003.
<http://www.cancerscreening.nhs.uk/>.

695 - Nicklas A

Nicklas A, Baker M. Imaging strategies in pregnant patients. [Semin Oncol 2000 ;27:623-632](#)

696 - Nishimura R

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](#)

697 - Nitz U.A.

Nitz U.A., S. Mohrmann, J. Fischer, et al. Comparison of rapidly cycled tandem high-dose chemotherapy plus peripheral-blood stem-cell support versus dose-dense conventional chemotherapy for adjuvant treatment of high-risk breast cancer: results of a multicentre phase III trial. [Lancet 2005; 366:1935.](#)

698 - Nixon AJ

Nixon AJ, Neuberger 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.](#)

699 - Noone RB

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.](#)

700 - Noone RB

Noone RB. A review of the possible health implications of silicone breast implants. [Cancer 1997; 79: 1747-56.](#)

701 - Norum J

Norum J, Andreassen T. Screening for metastatic disease in newly diagnosed breast cancer patients. What is cost-effective? [Anticancer Res 2000; 20: 2193-6.](#)

702 - Nowak A.K.

Nowak A.K. , N.R. Wilcken, Stockler, et al. 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.](#)

703 - Nunes LW

Nunes LW, Schnall MD, Orel SG. Update of breast MR imaging architectural interpretation model. [Radiology 2001; 219: 484-94.](#)

704 - Nyren O

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.](#)

705 - O'Shaughnessy J

O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. [J Clin Oncol 2002;20:2812-2823.](#)

706 - Obdeijn IM

Obdeijn IM, Brouwers-Kuyper EM, Tilanus-Linthorst MM, Wiggers T, Oudkerk M. MR imaging-guided

sonography followed by fine-needle aspiration cytology in occult carcinoma of the breast. [Am J Roentgenol 2000; 174: 1079-84.](#)

707 - Obedian E.

Obedian E., et al. (2000). "Second malignancies after treatment of early-stage breast cancer: lumpectomy and radiation therapy versus mastectomy." [J Clin Oncol 18\(12\): 2406-12.](#)

708 - O'Brien ME

O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. [Ann Oncol. 2004;15: 440-9](#)

709 - Oei AL

Oei AL, Massuger LF, Bulten J, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, de Hullu JA. Surveillance of women at high risk for hereditary ovarian cancer is inefficient. [Br J Cancer 2006; 94: 814-9.](#)

710 - Oestreicher N

Oestreicher N, Lehman CD, Seger DJ, Buist DS, White E. The incremental contribution of clinical breast examination to invasive cancer detection in a mammography screening program. [Am J Roentgenol 2005; 184: 428-32.](#)

711 - Oh JL

Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ, Hunt KK, Yu TK, Woodward WA, Tereffe W, Strom EA, Perkins GH, Buchholz TA. Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy. [Cancer. 2007 Oct 16; \[Epub ahead of print\]](#)

712 - Oktay K

Oktay K, Cil AP, Bang H: Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. [Fertility and Sterility 2006;86:70-80](#)

713 - Oktay K

Oktay K, Sonmez M, Oktem O, Fox K, Emons G, Bang H. Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury. [Oncologist 2007;12:1055-66.](#)

714 - Oktay K

Oktay K: Further evidence on the safety and success of ovarian stimulation with letrozole and tamoxifen in breast cancer patients undergoing in vitro fertilization to cryopreserve their embryos for fertility preservation. [J Clin Oncol 2005;23:3858-9](#)

715 - Öküzöglü B

Öküzöglü B, Güler N, An infertile patient with breast cancer who delivered a healthy child under adjuvant tamoxifen therapy. [Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;104:79](#)

716 - Olivier RI

Olivier RI, Lubsen-Brandsma MA, Verhoef S, van Beurden M. CA125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. [Gynecol Oncol 2006; 100: 20-26.](#)

717 - Olivier RI

Olivier RI, van Beurden M, Lubsen MA, Rookus MA, Mooij TM, van de Vijver MJ, et al. Clinical outcome of prophylactic oophorectomy in BRCA1/BRCA2 mutation carriers and events during follow-up. [Br J Cancer 2004; 90: 1492-7.](#)

718 - Olivotto I.A.

Olivotto I.A. , C.D. Bajdik, P.M. Ravdin, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. [J Clin Oncol 2005; 23:2716.](#)

719 - Olivotto IA

Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD, et al. Population-based validation

of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. [J Clin Oncol 2005;23\(12\):2716-25.](#)

720 - Olson JA Jr

Olson JA Jr, Morris EA, Van Zee KJ, Linehan DC, Borgen PI. MRI facilitates breast conservation for occult breast cancer. [Ann Surg Oncol 2000; 7: 411-5.](#)

721 - Olson JE

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.](#)

722 - Omlin

Omlin, M. Amichetti and D. Azria et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network, [Lancet Oncol 7 \(2006\), pp. 652-656.](#)

723 - Ong G

Ong G, Austoker J. Recalling woman for further investigation of breast screening: woman's experiences at the clinic and afterwards. [J Public Health Med 1997; 19: 29-36.](#)

724 - Orel SG

Orel SG, Troupin RH, Patterson EA, Fowble BL. Breast cancer recurrence after lumpectomy and irradiation: role of mammography in detection. [Radiology 1992; 183: 201-6.](#)

725 - Orr RK

Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival--a Bayesian meta-analysis. [Ann Surg Oncol 1999; 6:109-116.](#)

726 - Oruwari JU

Oruwari JU, Chung MA, Koelliker S, Steinhoff MM, Cady B. Axillary staging using ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in locally advanced breast cancer. [Am J Surg 2002; 184: 307-9.](#)

727 - Osborne CK

Osborne CK, Phippen 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.](#)

728 - Osborne MP

Osborne MP, Simmons RM, Salvage surgery for recurrence after breast conservation. [World J Surg 1994; 18: 93-7.](#)

729 - Osteen RT

Osteen RT. Risk factors and management of local recurrence following breast conservation surgery. [World J Surg 1994; 18: 76-80.](#)

730 - Ottesen GL

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.](#)

731 - Otto SJ

Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW, Broeders MJ, Boer R, Hendriks JH, et al. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. [Lancet 2003; 361: 1411-7.](#)

732 - Overgaard M

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.](#)

733 - Overgaard M

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.](#)

734 - Owen JR

Owen JR, Ashton A, Bliss JM, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. [Lancet Oncol 2006; 7: 467-71](#)

735 - Ozmen V

Ozmen V, Muslumanoglu M, Cabioglu N, Tuzlali S, Ilhan R, Igci A et al. Increased false negative rates in sentinel lymph node biopsies in patients with multi-focal breast cancer. [Breast Cancer Res Treat 2002; 76\(3\):237-244.](#)

736 - Pagani O

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.](#)

737 - Paik S

Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. [N Engl J Med 2004;351\(27\):2817-26.](#)

738 - Paik S

Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. [J Clin Oncol 2006;24\(23\):3726-34.](#)

739 - Palli D

Palli D, Russo A, Saieva C, Ciatto S, Rosselli DT, Distant V, et al. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. [JAMA 1999; 281: 1586.](#)

740 - Papaoiannou A

Papaoiannou 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.](#)

741 - Paredes JP

Paredes JP, Puente JL, Potel J. Variations in sensitivity after sectioning the intercostalbrachial nerve. [Am J Surg 1990;5:525-8](#)

742 - Paridaens R

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

743 - Park C

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.](#)

744 - Partridge AH

Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M, Rosenberg R, Przypyszny M, Rein A, Winer EP: Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. [J Clin Oncol 2004;22:4174-83](#)

745 - Patchell RA

Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, Mohiuddin M, Young B Direct

decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. [Lancet. 2005 26; 366 :643-8.](#)

746 - Pavlakis N

Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. [The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. CD003474.pub2. DOI: 10.1002/ 14651858. CD003474.](#)

747 - Pavlides N

Pavlides N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: Diagnostic and therapeutic management. [Cancer Treat Rev 2005;31:439-47](#)

748 - Pediconi F

Pediconi F, Occhiato R, Venditti F, Fraioli F, Napoli A, Votta V, et al. Radial scars of the breast: contrast-enhanced magnetic resonance mammography appearance. [Breast J 2005; 11: 23-8.](#)

749 - Peralta EA

Peralta EA, Ellenhorn JD, Wagman LD, Dagis A, Andersen JS, Chu DZ. Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. [Am J Surg 2000; 180: 439-45.](#)

750 - Perera F

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.](#)

751 - Perez CA

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.](#)

752 - Perez EA

Perez EA, Josse RG, Pritchard KI et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen : a companion study to NCIC CTG MA.17. [J Clin Oncol 2006; 24: 3629-35.](#)

753 - Perlet C

Perlet C, Heywang-Kobrunner SH, Heinig A, Sittek H, Casselman J, Anderson I, et al. Magnetic Resonance-Guided, Vacuum-assisted breast biopsy. [Cancer 2006; 106: 982-90.](#)

754 - Perloff M

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.](#)

755 - Perre Cl

Perre Cl, 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.](#)

756 - Perrone MA

Perrone MA, Musolino A, Michiara M, Di Blasio B, Bella M, Franciosi V, et al. Early detection of recurrences in the follow-up of primary breast cancer in an asymptomatic or symptomatic phase. [Tumori 2004; 90: 276-9.](#)

757 - Peters W.P.

Peters W.P. , G. Rosner, J. Vredenburgh, 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 lymphnodes (LN): CALGB 9082/SWOG 9114/NCIC Ma-13. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 81.

758 - Peterson ME

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.](#)

759 - [Petit JY](#)

Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Rey P, Intra M, Didier F, Martella S, Rietjens M, Garusi C, DeLorenzi F, Gatti G, Leon ME, Casadio C Nipple sparing mastectomy in association with intraoperative radiotherapy(ELIOT) : a new type of mastectomy for breast cancer treatment [Breast Cancer Research and Treatment \(2006\) 96:47-51](#)

760 - [Petrek JA](#)

Petrek JA, Moore A. Breast cancer treatment in pregnant or postpartum women and subsequent pregnancy in breast cancer survivors. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK eds. Diseases of the Breast. 3rd ed. Lippincott: Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 2004, pp. 691-701

761 - [Petrek JA](#)

Petrek JA, Peters MM, Nori S, Knauer C, Kinne DW, Rogatko A. Axillary lymphadenectomy. A prospective, randomize trial of 13 factors influencing drainage, including early or delayed arm mobilization. [Arch Surg 1990; 3: 378-82.](#)

762 - [Piccart M.](#)

Piccart M., A. Di Leo, A. Beauduin A, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide , methotrexate and fluorouracil in node-positive breast cancer, [J Clin Oncol 2001;19: 3103–3110.](#)

763 - [Piccart MJ](#)

Piccart MJ, de Valeriola D, Paridaens R, Balikdjian D, Mattheiem WH, et al. Six-year results of a multimodality treatment strategy for locally advanced breast cancer. [Cancer 1988; 62: 2501-6.](#)

764 - [Piccart](#)

Piccart, M. J., D. de Valeriola, et al. (1988). "Six-year results of a multimodality treatment strategy for locally advanced breast cancer." [Cancer 62\(12\): 2501-6.](#)

765 - [Piccart-Gebhart MJ](#)

Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Lück HJ, Mackey JR, Nabholz JM, Paridaens R, Biganzoli L, Jassem J, Bontenbal M, Bonnetterre J, Chan S, Basaran GA, Therasse P. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. [J Clin Oncol. 2008 Apr 20;26\(12\):1980-6.](#)

766 - [Pierce L.J.](#)

Pierce L.J., L.F. Hutchins, S.R. Green, et al. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. [J Clin Oncol. 2005 Jan 1;23\(1\):24-9.](#)

767 - [Pierce LJ](#)

Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, Ben-David MA, Friedman E, Soloin LJ, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. [JCO 2006; 24: 2437-43.](#)

768 - [Pierce LJ](#)

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.](#)

769 - [Pijnappel RM](#)

Pijnappel RM, van den Donk M, Holland R , Mali WPTHM, Peterse JL, Hendriks JHCL, et al. Diagnostic accuracy for different strategies of image-guided breast intervention in cases of nonpalpable breast lesions. [Br J Cancer 2004; 90: 595-600.](#)

770 - [Pinero A](#)

Pinero A, Reus M, Illana J, Duran I, Martinez-Barba E, Canteras M, et al. Palpable breast lesions: utility of Doppler sonography for diagnosis of malignancy. [Breast 2003; 12: 258-63.](#)

771 - Pisani P

Pisani P, Parkin DM, Ngelangel C, Esteban D, Gibson L, Munson M, et al. Outcome of screening by clinical examination of the breast in a trial in the Philippines. [Int J Cancer 2006; 118: 149-54.](#)

772 - Pisano ED

Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) Investigators Group. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancerscreening. [N Engl J Med 2005; 353: 1773-83.](#)

773 - Poggi MM

Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, Smith SL, Steinberg SM, Liewehr DJ, Menard C, Lippman ME, Lichter AS, Altemus RM. Eighteen year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. [Cancer. 2003 Aug 15;98\(4\):697-702](#)

774 - Poole K

Poole K. The evolving role of the clinical nurse specialist within the comprehensive breast cancer centre. [J Clin Nurs 1996; 5: 341-9.](#)

775 - Powles TJ

Powles TJ, Hickish T, Kanis JA et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density measured by dual energy X-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. [J Clin Oncol 1996; 14: 78-84.](#)

776 - Praga C.

Praga C., J. Bergh, et al. Risk of acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome in trials of adjuvant epirubicin for early breast cancer: correlation with doses of epirubicin and cyclophosphamide. [J Clin Onc 2005; 23:4179-91.](#)

777 - Preston DL

Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice JD Jr. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. [Radiat Res 2002; 158: 220-35.](#) Erratum in: Radiat Res 2002; 158: 666.

778 - Pritchard K.L.

Pritchard K.L., A. H. Paterson, S.Fine, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy added to tamoxifen as adjuvant therapy in postmenopausal women with node-positive estrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer: a report of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. [J Clin Oncol 1997; 15: 2302-11.](#)

779 - LBCSG

Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. [Lancet 1990; 335\(8705\):1565-1568.](#)

780 - Purnomosari D

Purnomosari D, Aryandono T, Setiaji K, Nugraha SB, Pals G, van Diest PJ. HER-2/neu amplification analysis in invasive breast cancer by Multiplex Ligation dependent Probe Amplification in comparison to immunohistochemistry. [Biotechnic & Histochemistry 2006;81:79-85.](#)

781 - Pusic A

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.](#)

782 - Qaseem A

Qaseem A, Snow V, Sherif K, Aronson M, Weiss KB, Owens DK. Screening mammography in women 40-49 years of age: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. [Ann Intern Med 2007; 146: 511-5.](#)

783 - Quan ML

Quan ML, Sclafani L, Heerdt AS, Fey JV, Morris EA, Borgen PI. Magnetic resonance imaging detects unsuspected disease in patients with invasive lobular cancer. [Ann Surg Oncol 2003; 10: 1048-53.](#)

784 - Raatgever M

Raatgever M. De meerwaarde van de nurse practitioner op de mammapolikliniek Oncologica 2002; 1: 26-8. <http://oncologie.venvn.nl/>

785 - Rades D

Rades D, Bohlen G, Pluemer A, Veninga T, Hanssens P, Dunst J, et al. Stereotactic radiosurgery alone versus resection plus whole-brain radiotherapy for 1 or 2 brain metastases in recursive partitioning analysis class 1 and 2 patients. [Cancer 2007;109\(12\):2515-21.](#)

786 - Rades D

Rades D, Heidenreich F, Karstens JH. Final results of a prospective study of the prognostic value of the time to develop motor deficits before irradiation in metastatic spinal cord compression. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53\(4\):975-9.](#)

787 - Rades D

Rades D, Veninga T, Stalpers LJ, Schulte R, Hoskin PJ, Poortmans P, et al. Prognostic factors predicting functional outcomes, recurrence-free survival, and overall survival after radiotherapy for metastatic spinal cord compression in breast cancer patients. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64\(1\):182-8.](#)

788 - Ragaz J

Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Weir L, Gelmon K, Le N, Durand R, Coldman AJ, Manji M. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. [J Natl Cancer Inst. 2005 Jan 19;97\(2\):116-26](#)

789 - Rahusen FD

Rahusen FD, Torrenga H, Van Diest PJ et al. Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. [Arch Surg 2001; 136\(9\):1059-1063.](#)

790 - Rangan

Rangan, A. M., V. Ahern, et al. (2000). "Local recurrence after mastectomy and adjuvant CMF: implications for adjuvant radiation therapy." [Aust N Z J Surg 70\(9\): 649-55.](#)

791 - Rauschecker H

Rauschecker H, Clarke M, Gatzemeier W, Recht A. Systemic therapy for treating locoregional recurrence in women with breast cancer, [Cochrane Database Syst Rev. 2001;\(4\):CD002195](#)

792 - Ravaioli A

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.](#)

793 - Ravaioli A

Ravaioli A, Tassinari D. Staging of breast cancer: recommended standards. (abstract) [Ann Oncol 2000; 11 S3: 3-6.](#)

794 - Ravardi-Kashani F

Ravardi-Kashani F, Hayers TG. Male breast cancer: a review of the literature. [Eur J Cancer 1998; 34: 1341-7.](#)

795 - Ravdin PM

Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. [J Clin Oncol 2001;19\(4\):980-91.](#)

796 - Rayan G

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.](#)

797 - [Reaby LL](#)

Reaby LL. Reasons why women who have mastectomy decide to have or not to have breast reconstruction. [Plast Reconstr Surg 1998; 101: 1810-18.](#)

798 - [Rebbeck TR](#)

Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. [N Engl J Med 2002; 346: 1616-22.](#)

799 - [Recht A](#)

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.](#)

800 - [Recht A](#)

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.](#)

801 - [Recht A](#)

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\(6\):988-996.](#)

802 - [Recht A](#)

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.](#)

803 - [Recht A](#)

Recht A. Locally advanced breast cancer and postmastectomy radiotherapy. [Surg Oncol Clin N 2000; 9: 603-20.](#)

804 - [Recht](#)

Recht, A., W. Silen, et al. (1988). "Time-course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer." [Int J Radiat Oncol Biol Phys 15\(2\): 255-61.](#)

805 - [Reitsamer R](#)

Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Rettenbacher L, Menzel C. 200 Sentinel lymph node biopsies without axillary lymph node dissection -- no axillary recurrences after a 3-year follow-up. [Br J Cancer 2004; 90\(8\):1551-1554.](#)

806 - [Reynolds HY](#)

Reynolds HY. Diagnostic and management strategies for diffuse interstitial lung disease. Review. [Chest 1998; 113: 192-202.](#)

807 - [Rieber A](#)

Rieber A, Merkle E, Zeitler H, Gorich J, Kreienberg R, Brambs HJ, et al. Value of MR Mammography in the detection and exclusion of recurrent breast carcinoma. [J Comput Assist Tomogr 1997; 21: 780-4.](#)

808 - [Rietjens M](#)

Rietjens M, Urban CA, Rey PC, Mazzarol G, Maisonneuve P, Garusi C, Intra M, Yamaguchi S, Kaur N, De Lorenzi F, Matthes AGZ, Zurrida S, Petit JY Long term oncological results of breast conservative treatment with oncoplastic surgery [The Breast 2007 16, 387-395](#)

809 - [Rijnsburger AJ](#)

Rijnsburger AJ, Draisma G, der Kinderen AJ, Tilanus-Lindhorst MMA, Oosterwijk JC, Zonderland HM et al. Screening women with a familial or genetic predisposition to breast cancer: costs and effects of alternative

screening policies. In Rijnsburger AJ Thesis: Effects and costs of breast cancer screening in women with a familial or genetic predisposition, [Rotterdam 2005, p 109-25.](#)

810 - Rijnsburger AJ

Rijnsburger AJ, van Ootmarssen GJ, Boer R, Draisma G, To T, Miller AB et al. Mammography benefit in the Canadian National Breast Screening Study-2: a model evaluation. [Int J Cancer 2004;110:756-62.](#)

811 - Ring AE

Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy. [Ann Oncol 2005;16:1855-60](#)

812 - Ring AE

Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis P. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy. An 18-year experience from five London teaching hospitals. [J Clin Oncol 2005;23:4192-7](#)

813 - Ringash J

Ringash J; Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive health care, 2001 update: screening mammography among women aged 40-49 years at average risk of breast cancer. [CMAJ 2001; 164: 469-76.](#)

814 - Robson M

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](#)

815 - Robson M

Robson M, Svahn T, McCormick B, Borgen B, Hudis CA, Norton L, et al. Appropriateness of breast-conserving treatment of breast carcinoma in women with germline mutations in BRCA1 or BRCA2. [Cancer 2005; 103: 44-51.](#)

816 - Roche H.

Roche H., P. Fumoleau, M. Spielmann, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 trial. [J Clin Oncol 2006; 24:5664-71.](#)

817 - Roche H.

Roche H., P. Viens, P. Biron, et al. High-dose chemotherapy for breast cancer: the French PEGASE experience. [Cancer Control. 2003; 10: 42-7.](#)

818 - Rodenhuis S

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.](#)

819 - Rodenhuis S.

Rodenhuis S., M. Bontenbal, L.V. Beex, 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.](#)

820 - Rodenhuis S.

Rodenhuis S., M. Bontenbal, O.G. van Hoesel, et al. Efficacy of high-dose alkylating chemotherapy in HER2/neu-negative breast cancer. [Ann Oncol 2006; 17:588-96.](#)

821 - Rodger A

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.](#)

822 - Rodier JF

Rodier JF, Velten M, Wilt M, Martel P, Ferron G, Vaini-Elies V et al. Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial. [J Clin Oncol 2007; 25:3664-3669.](#)

823 - Romestaing P

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.](#)

824 - Romond E.

Romond E., E.A. Perez, J. Bryant, et al. Doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab as adjuvant therapy for patients with HER-2 positive operable breast cancer: combined analysis of NSABP-B31/NCCTG-N9831. [N Engl J Med 2005 353:1673-84.](#)

825 - Rosato FE

Rosato FE, Horton Ce, Maxwell GP. Post mastectomy breast reconstruction. [Curr Probl Surg 1980; 17: 585-629.](#)

826 - Rose

Rose, M. A., I. C. Henderson, et al. (1989). "Premenopausal breast cancer patients treated with conservative surgery, radiotherapy and adjuvant chemotherapy have a low risk of local failure." [Int J Radiat Oncol Biol Phys 17\(4\): 711-7.](#)

827 - Rosen LS

Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. [Cancer 2003; 98:1735-44](#)

828 - Rosenquist S

Rosenquist S, Sandelin K, Wickman M. Patients' physiological and cosmetic experience after immediate reconstruction. [Eur J Surg Oncol 1996; 22: 262-6.](#)

829 - Rosing DK

Rosing DK, Dauphine CE, Vargas MP et al. Axillary regional recurrence after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. [Am Surg 2006; 72\(10\):939-942.](#)

830 - Rosselli DT

Rosselli DT, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distant V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. [JAMA 1994; 271: 1593-7.](#)

831 - Roumen RMH

Roumen RMH, Kuijt GP, Liem IH. Lymphatic mapping and sentinel node harvesting in patients with recurrent breast cancer [Eur J Surg Oncol 2006;](#)

832 - Rowland JH

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.](#)

833 - Rubens RD

Rubens RD, Bartelink H, Engelsman E, Hayward JL, Rotmensz 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.](#)

834 - Rubin DI

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.](#)

835 - Rusby JE

Rusby JE, Bachtel EF, Taghian A, Michaelson JS, Koerner FC, Smith B Microscopic anatomy within the nipple: implications for nipple-sparing mastectomy [Am J Surg\(2007\) 194: 433-437](#)

836 - Russell JR

Russell JR, Stabin MG, Sparks RB, Watson E. Radiation absorbed dose to the embryo/fetus from

radiopharmaceuticals. [Health Phys 1997;73:756-769](#)

837 - [Rutgers EJ](#)

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.](#)

838 - [Rutgers EJ](#)

Rutgers EJ, van Slooten EA, Kluck HM. Follow-up after treatment of primary breast cancer. [Br J Surg 1989; 76: 187-90.](#)

839 - [Rutgers EJ](#)

Rutgers EJ. Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. [Eur J Cancer 2001; 37: 447-53.](#)

840 - [Rutgers EJ](#)

Rutgers EJ. Sentinel node procedure in breast carcinoma: a valid tool to omit unnecessary axillary treatment or even more? [Eur J Cancer 2004; 40:182-186.](#)

841 - [RVZ](#)

RVZ. Advies Taakherschikking in de gezondheidszorg. Zoetermeer: Raad voor de Volksgezondheid en Zorg 2002: 9-63. <http://www.rvz.net/>

842 - [Ryberg M](#)

Ryberg M, Nielsen DL, Cortese G, Nielsen P, Andersen PK, Skovsgaard T et al. Epirubicin cardiac toxicity: A retrospective analysis of 1097 pts treated for metastatic breast cancer. Proceedings of Am Soc Clin Oncol 2007, 25, 18S, A1029.

843 - [Ryttov N](#)

Ryttov 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.](#)

844 - [Saarto T](#)

Saarto T, Blomqvist C, Välimäki M et al. Chemical castration induced by adjuvant Cyclophosphamide , Methotrexate and Fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomised study in premenopausal breast cancer patients. [J Clin Oncol 1997; 15:1341-47.](#)

845 - [Salhab M](#)

Salhab M, Al Sarakbi W, Mokbel K. In vitro fertilization and breast cancer risk: a review. [Int J Fertil Womens Med 2005; 50: 259-66.](#)

846 - [Salvadori B](#)

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.](#)

847 - [Salzmann P](#)

Salzmann P, Kerlikowske K, Phillips K. Cost-effectiveness of extending screening mammography guidelines to include women 40 to 49 years of age. [Ann Intern Med 1997; 127: 955-65.](#)

848 - [Samant R](#)

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.](#)

849 - [Samarel](#)

Samarel, N., J. Fawcett, et al. (1997). "Effect of support groups with coaching on adaptation to early stage breast cancer." [Res Nurs Health 20\(1\): 15-26.](#)

850 - [Sandelin K](#)

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.](#)

851 - Sandrucci S

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; 85:425-434.](#)

852 - Santen RJ

Santen RJ, Mansel R. Benign breast disorders. [N Engl J Med 2005; 353: 275-85.](#)

853 - Sapino A

Sapino A, Cassoni P, Zanon E, Fraire F, Croce S, Coluccia C, et al. Ultrasonographically-guided fine-needle aspiration of axillary lymph nodes: role in breast cancer management. [Br J Cancer 2003; 88: 702-6.](#)

854 - Sardanelli F

Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P, Bazzocchi M, Fausto A, Simonetti G, et al. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. [Am J Roentgenol 2004; 183: 1149-57.](#)

855 - Sardi A

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.](#)

856 - Sarrazin D

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.](#)

857 - Satariano WA

Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. [Ann Intern Med 1994; 120: 104-10.](#)

858 - Satram-Hoang S

Satram-Hoang S, Ziogas A, Anton-Culver H. Risk of second primary cancer in men with breast cancer. [Breast Cancer Res. 2007;9\(1\):R10.](#)

859 - Saunders CM

Saunders CM, Baum M. Breast cancer and pregnancy. [J R Soc Med. 1993;86:162-5](#)

860 - Schaake-Koning CCE

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.](#)

861 - Scheuer L

Scheuer L, Kauff N, Robson M, Kelly B, Barakat R, Satagopan J, et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. [J Clin Oncol 2002; 20: 1260-8.](#)

862 - Schinkelshoek M

Schinkelshoek M, Guinee N, Hohner S, Zandveld C, Wagenaar RC. Vroege versus late start van fysiotherapie na een mammaprocedure met OKD. Research synthese en landelijke enquête. Ned T Fysiother 1998; 108: 120-7.

863 - Schmidt-Ullrich R

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.](#)

864 - Schneidereit NP

Schneidereit NP, Davis N, Mackinnon M, Speers CH, Truong PT, Olivotto IA. T1a breast carcinoma and the role of axillary dissection. [Arch Surg. 2003 Aug;138\(8\):832-7.](#)

865 - Schnitt S

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.](#)

866 - Schnitt SJ

Schnitt SJ, Connolly JL. Processing and evaluation of breast excision specimens. A clinically oriented approach. [Am J Clin Path 1992; 28: 125-9.](#)

867 - Scholl SM

Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, Pierga JY, Vilcoq JR, Durand JC, Dorval T, Palangié T, Jouve M, Beuzeboc P, 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.](#)

868 - Schrama J.G.

Schrama J.G. , I.F. Faneyte, J.H. Schornagel, 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.](#)

869 - Schule J

Schule J, Frisell J, Ingvar C, Bergkvist L. Sentinel node biopsy for breast cancer larger than 3 cm in diameter. [Br J Surg 2007; 94\(8\):948-951.](#)

870 - Schultz I

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.](#)

871 - Schulze T

Schulze T, Mucke J, Markwardt J, Schlag PM, Bembenek A. Long-term morbidity of patients with early breast cancer after sentinel lymph node biopsy compared to axillary lymph node dissection. [J Surg Oncol 2006; 93\(2\):109-119.](#)

872 - Schwaibold F

Schwaibold F, Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. [Int J Rad Oncol Biol Phys 1991; 21: 299-310.](#)

873 - Schwartz AL

Schwartz AL, Winters-Stone K, Galluci B. Exercise effects on bone mineral density in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. [Oncol Nurs Forum 2007; 34: 627-33.](#)

874 - Schwartz GF

Schwartz GF, Solin LJ, Olivetto IA, Ernster VL, Pressman PI. Consensus Conference on the treatment of In Situ Ductal Carcinoma of the Breast. [Cancer 2000; 88: 946-54.](#)

875 - Schwartz MD

Schwartz MD, Lerman C, Brogan B, Peshkin BN, Halbert CH, DeMarco T, et al. Impact of BRCA1/BRCA2 counseling and testing on newly diagnosed breast cancer patients. [J Clin Oncol 2004; 22: 1823-9.](#)

876 - Schwartz

Schwartz,GF, Hortobagyi GN, Masood S, et al . Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, PA. [Human Pathol 2004;35:781-784](#)

877 - Seibert JA

Seibert JA. Physics of Mammography. RSNA Categorical Course in Diagnostic Radiology Physics: Advances in Breast Imaging-Physics, Technology, and Clinical Applications. 2004; 43-60.

878 - Seidman AD

Seidman AD, Berry D, Cirrincione C et al. CALGB 9840: phase III study of weeklypaclitaxel via 1-hour infusion versus standard 3h infusion every third week intreatment of metastatic breast cancer, with trastuzumab for HER2 positivemetastatic breast cancer and randomized for trastuzumab in HER2 normalmetastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Onc* 2004;22 (Sup 14S)

879 - Seidman AD

Seidman AD, O'Shaughnessy J, Misset JL Single-agent capecitabine: a reference treatment for taxane-pretreated metastatic breast cancer? [*Oncologist*. 2002;7 Suppl 6:20-8](#)

880 - Seidman JD

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.](#)

881 - Shah VI

Shah VI, Raju U, Chitale D, Deshpande V, Gregory N, Strand V. False-negative core needle biopsies of the breast. [*Cancer* 2003; 97: 1824-31.](#)

882 - Shan K.

Shan K. , A.M. Linkoff, J.B. Young. Adriamycine-induced cardiotoxicity. [*Ann Intern Med* 1996; 125:47-58.](#)

883 - Shapiro CL

Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early stage breast cancer. [*J Clin Oncol* 2001; 19: 3306-11.](#)

884 - Sheafor DH

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.](#)

885 - Shen J

Shen J, Gilcrease MZ, Babiera GV, Ross MI, Meric-Bernstam F, Feig BW, Kuerer HM, Francis A, Ames FC, Hunt KK. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. [*Cancer*. 2007 Apr 1;109\(7\):1255-63](#)

886 - Shetty MK

Shetty MK, Shah YP. Prospective evaluation of the value of negative sonographic and mammographic findings in patients with palpable abnormalities of the breast. [*J Ultrasound Med* 2002; 21: 1211-6.](#)

887 - Siesling S

Siesling S, van de Poll-Franse LV, Jobsen JJ, Repelaer van Driel OJ, Voogd AC; Explanatory factors for variation in the use of breast conserving surgery and radiotherapy in the Netherlands, 1990-2001; [*Breast*. 2007 Dec;16\(6\):606-14.](#) Epub 2007 Jun 28

888 - Silverstein MJ

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.](#)

889 - Silverstein MJ

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.](#)

890 - Simon R

Simon R. Development and evaluation of therapeutically relevant predictive classifiers using gene expression profiling. [*J Natl Cancer Inst* 2006;98\(17\):1169-71](#)

891 - Simpson PT

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.](#)

892 - Skaane P

Skaane P, Engedal K. Analysis of sonographic features in the differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma. [Am J Roentgenol 1998; 171: 1159-60.](#)

893 - Skinner KA

Skinner KA, Silberman H, Sposto R, Silverstein MJ. Palpable breast cancers are inherently different from nonpalpable breast cancers. [Ann Surg Oncol 2001; 8: 705-10.](#)

894 - Slamon D.

Slamon D., W. Eiermann, N. Robert, et al. Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients: second interim efficacy analysis. Breast Cancer Research & Treatment 2007; vol 1206, suppl 1

895 - Slamon DJ

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.](#)

896 - Sledge GW

Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al.: Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). [J Clin Oncol 21 \(4\): 588-92, 2003.](#)

897 - Smidt ML

Smidt ML, Janssen CM, Kuster DM, Bruggink ED, Strobbe LJ. Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: incidence and clinical significance. [Ann Surg Oncol 2005; 12\(1\):29-33.](#)

898 - Smith BD

Smith BD, Gross CP, Smith GL, Galusha DH, Bekelman JE, Haffty BG. Effectiveness of radiation therapy for older women with early breast cancer. [J Natl Cancer Inst. 2006 May 17;98\(10\):681-90](#)

899 - Smith DN

Smith DN, Kaelin CM, Korbin CD, Ko W, Meyer JE, Carter GR. Impalpable breast cysts: utility of cytologic examination of fluid obtained with radiologically guided aspiration. [Radiology 1997; 204: 149-51.](#)

900 - Smith IE et al

Smith IE et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. [J Clin Oncol 2005; 23: 5108-16.](#)

901 - Smith L.

Smith L., M. Procter, R. Gelber, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. [Lancet 2007; 369:29-36.](#)

902 - Smith R.

Smith R., J. Bryant, A. DeCellis, et al. Acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical adjuvant Breast and Bowel Project experience. [J Clin Oncol 2003; 21:1195-120.](#)

903 - Smith RA

Smith RA, Duffy SW, Gabe R, Tabar L, Yen AM, Chen TH. The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned? [Radiol Clin North Am 2004; 42: 793-806.](#)

904 - Smith TJ

Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, 2007 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. [J Clin Oncol. 2006; 24: 3187-205.](#)

905 - Snelling JD

Snelling JD, Abdullah N, Brown G, King DM, Moskovic E, Gui GP. Measurement of tumour size in case for

breast cancer therapy by clinical assessment and ultrasound. [Eur J Surg Oncol 2004; 30: 5-9.](#)

906 - Sobin LH

Sobin LH, Wittekind Ch (eds). TNM Classification of Malignant Tumours, 6th Edition. Wiley, 2002. ISBN 0-471-22288-7.

907 - Sobin LH. TNM

Sobin LH. TNM, sixth edition: new developments in general concepts and rules. [Semin Surg Oncol 2003; 21: 19-22.](#)

908 - Solin LJ

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.](#)

909 - Soo MS

Soo MS, Rosen EL, Baker JA, Vo TT, Boyd BA.. Negative Predictive Value of sonography with mammography in patients with palpable breast lesions. [Am J Roentgenol 2001; 177: 1167-70.](#)

910 - Sotiriou C

Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. [Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100\(18\):10393-8.](#)

911 - Sparano JA

Sparano JA, Wang M, Martino S et al. Jones V, Perez E, Saphner T, et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer: results of North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199 Proceedings of ASCO 2007, 25, 18S, Abstr 516.

912 - Spear LS

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.](#)

913 - Sperber F

Sperber F, Blank A, Metser U, Flusser G, Klausner JM, Lev-Chelouche D. Diagnosis and treatment of breast fibroadenomas by US-guided vacuum-assisted biopsy. [Arch Surg 2003; 138: 796-800.](#)

914 - Spiegel AJ

Spiegel AJ, Butler CE Recurrence following treatment of ductal carcinoma in situ with skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction [Plast Reconstr Surg. 2003 Feb;111\(2\):706-11](#)

915 - Sprundel TC van

Sprundel TC van, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, Asperen CJ van, Rutgers EJ, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. [Br J Cancer 2005; 93: 287-92.](#)

916 - Stacey D

Stacey D, DeGrasse C, Johnston L. Addressing the support needs of woman at high risk for breast cancer: evidence-based care by advanced practice nurses. [Oncology Nursing Forum 2002; 29: E77-84.](#)

917 - Stavros AT

Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. [Radiology 1995; 196: 123-34.](#)

918 - Stevens LA

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.](#)

919 - Stirling D

Stirling D, Evans DG, Pichert G, Shenton A, Kirk EN, Rimmer S, et al. Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according to the international Federation of gynecology and obstetrics system. [J Clin Oncol 2005; 23: 5588-96](#).

920 - Stomper PC

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](#).

921 - Storm

Storm, H. H. and O. M. Jensen (1986). "Risk of contralateral breast cancer in Denmark 1943-80." [Br J Cancer 54\(3\): 483-92](#).

922 - Stovall M

Stovall M, Blackwell CR, Cundiff J, Novak DH, Palta JR, Wagner LK, Webster EW, Shalek RJ, Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group no 36, [Medical Physics, 1995 \(22-1\): 63-82](#)

923 - Straus K

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](#).

924 - Streford C

Streford C, Shore R, One-man G, Meadows A, Yuma Devil P, Preston Withers J, Holm LE, Sather J, Mabuchi K, H R. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). A report of the International Commission on Radiological Protection. [Annals of the ICRP 2003;33:5 -206](#)

925 - Susini T

Susini T, Nori J, Vanzi E, Livi L, Pecchioni S, Bazzocchi M et al. Axillary ultrasound scanning in the follow-up of breast cancer patients undergoing sentinel node biopsy. [Breast 2007; 16\(2\):190-196](#).

926 - Suter T.

Suter T., M Procter, D van Veldhuisen et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. [J Clin Oncol 2007; 25:3859-65](#)

927 - Swain S.M

Swain S.M , F.S. Whaley, M.S. Ewer. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. [Cancer 2003; 97:2869-79](#).

928 - Swartz GF

Swartz GF, Guliano AE, Veronesi U, Consensus Conference Committee, Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, PA. [Cancer 2002;94:2542-51](#)

929 - Sydnor MK

Sydnor MK, Wilson JD, Hijaz TA, Davis Massey H, Shaw de Paredes ES. Underestimation of the presence of breast carcinoma in papillary lesions initially diagnosed at core-needle biopsy. [Radiology 2007; 242: 58-62](#).

930 - Tabar L

Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Gad A. Screening for breast cancer in women aged under 50: mode of detection, incidence, fatality, and histology. [J Med Screen 1995; 2: 94-8](#).

931 - Tabernero J

Tabernero J, Climent MA, Lluch A et al. A multicenter, randomised phase II study of weekly or 3-weekly docetaxel in patients with metastatic breast cancer. [Ann Oncol 2004; 15: 1358-1365](#)

932 - Tafra L

Tafra L. The learning curve and sentinel node biopsy. [Am J Surg 2001; 182:347-350](#).

933 - Taghian A

Taghian A, Jeong JH, Mamounas E, Anderson S, Bryant J, Deutsch M, et al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. [J Clin Oncol 2004; 22: 4247-54.](#)

934 - Takatsuka Y

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.](#)

935 - Talele AC

Talele AC, Slanetz PJ, Edmister WB, Yeh ED, Kopans DB. The lactating breast: MRI findings and literature review. [Breast J 2003;9:237-40](#)

936 - Tallman M.S

Tallman M.S, R. Gray, N.J. Robert, 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.](#)

937 - Tanis PJ

Tanis PJ, Nieweg OE, Hart AA, Kroon BB. The illusion of the learning phase for lymphatic mapping. [Ann Surg Oncol 2002; 9:142-147.](#)

938 - Taylor CW

Taylor CW, McGale P, Darby SC. Cardiac risks of breast-cancer radiotherapy: a contemporary view. [J. Clin. Oncol. \(2006\), 18, pp. 236 – 246](#)

939 - Taylor CW

Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Darby SC. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s-1990s. [Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. \(2007\), 69 \(5\), pp. 1484-95.](#)

940 - Taylor ME

Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ, Kuske RR, Philpott GW, Garcia DM, Mortimer JE et al. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer Int. [J. Radiation Biol. Phys. 1995; 31\(4\) 753-764](#)

941 - Teifke A

Teifke A, Lehr HA, Vomweg TW, Hlawatsch A, Thelen M. Outcome analysis and rational management of enhancing lesions incidentally detected on contrast-enhanced MRI of the breast. [Am J Roentgenol 2003; 181: 655-62.](#)

942 - Telli M.

Telli M., S. Hunt, R. Carlson, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. [J Clin Oncol 2007; 25:3525-33.](#)

943 - Tengrup I

Tengrup I, Tennvall-Nittby L, Christiansson I, Laurin M. Arm morbidity after breast-conserving therapy for breast cancer. [Acta Oncol 2000; 39: 393-7.](#)

944 - Tewari K

Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, Shanberg AM. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. [Lancet 1997;350:183](#)

945 - Tham YL

Tham YL, Sexton K, Weiss H, Elledge R, Friedman LC, Kramer R. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. [Am J Clin Oncol. 2007;30:126-32](#)

946 - The Breast International Group

The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. [N Engl J Med.2005; 353: 2747-57](#)

947 - The Committee on Guidelines for Breast Cancer

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](#)

948 - Theriault RL

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.](#)

949 - Thomas A. Bucchohz

Buchholz, TA. Partial breast irradiation-is it ready for prime time? [Int J Radiat Onc Biol Phys 2003; 57: 1214-6](#) .

950 - Thomas DB

Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. [J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1445-57.](#)

951 - Thomas E

Thomas E, et al. The Use of Alternate, Non–Cross-Resistant Adjuvant Chemotherapy on the Basis of Pathologic Response to a Neoadjuvant Doxorubicin-Based Regimen in Women With Operable Breast Cancer: Long-Term Results From a Prospective Randomized Trial. [Journal of Clinical Oncology. 2004;22:2294-2302.](#)

952 - Thomas F

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.](#)

953 - Thurfjell E

Thurfjell E. Mammographically-guided FNA in differential diagnosis of cystic versus solid rounded masses smaller than 2 cm detected at mammographic screening. [Breast Cancer Res Treat 2002; 75: 221-6.](#)

954 - Tilanus-Linthorst MM

Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Bartels KC, de-Koning HJ, Oudkerk M. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. [Breast Cancer Res Treat. 2000; 63: 53-60.](#)

955 - Tilanus-Linthorst MMA

Tilanus-Linthorst MMA, Bartels CCM, Obdeijn AIM, Oudkerk M. Earlier detection of breast cancer by surveillance of women at familial risk. [Eur J Cancer 2000; 36: 514-9.](#)

956 - Tokuda Y.

Tokuda Y., T. Tajima, M. Narabayashi, 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).

957 - Torrenza H

Torrenza H, et al: Omitting axillary lymph node dissection in sentinel node negative breast cancer patients is safe: a long term follow-up analysis. [J Surg Oncol 2004 88:4-7](#)

958 - Torrenza H

Torrenza H, Fabry H, van dS, Jr., Van Diest PJ, Pijpers R, Meijer S. Omitting axillary lymph node dissection in sentinel node negative breast cancer patients is safe: a long term follow-up analysis. [J Surg Oncol 2004; 88:4-7.](#)

959 - Tousimis E

Tousimis E, Van Zee KJ, Fey JV, Hoque LW, Tan LK, Cody HS, III et al. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers. [J Am Coll Surg 2003; 197\(4\):529-535.](#)

960 - Townsend PW

Townsend PW, Smalley SR, Cozad SC, Rosenthal HG, Hassanein RE. Role of postoperative radiation therapy after stabilization of fractures caused by metastatic disease. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995 Jan 1;31\(1\):43-9.](#)

961 - Tran NV

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.](#)

962 - Trijsburg

Trijsburg, R. W., F. C. van Knippenberg, et al. (1992). "Effects of psychological treatment on cancer patients: a critical review." [Psychosom Med 54\(4\): 489-517.](#)

963 - Trisal V

Trisal V, Qian D, Wagman LD. Axillary recurrence in DCIs: is axillary lymphadenectomy warranted? [Am Surg 2004; 70\(10\):876-880.](#)

964 - Tsao MN

Tsao MN, et al. Radiotherapeutic management of brain metastases: a systematic review and meta-analysis. [Cancer Treat Rev 2005;31\(4\):256-73.](#)

965 - Tubiana-Hulin M

Tubiana-Hulin M, Bonnetterre J, Bognoux 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)

966 - Turner RR

Turner RR, Chu KU, Qi K et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. [Cancer 2000; 89\(3\):574-581.](#)

967 - Tyrer J

Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. [Stat Med 2004; 23: 1111-30.](#)

968 - UICC

Sobin LH, Wittekind Ch (eds). TNM Classification of Malignant Tumours, 6th Edition. Wiley, 2002. ISBN 0-471-22288-7.

969 - UICC

UICC. TNM classification of malignant tumours, fifth edition, John Wiley & sons inc., New York, 1997. Onder andere te bestellen op www.amazon.com

970 - UKCCCR

UKCCCR 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.](#)

971 - Upponi SS

Upponi SS, Ahmad F, Whitaker IS, Purushotham AD. Pregnancy after breast cancer. Review. [Eur J Cancer 2003;39:736-41](#)

972 - Vaittinen

Vaittinen, P. and K. Hemminki (2000). "Risk factors and age-incidence relationships for contralateral breast cancer." [Int J Cancer 88\(6\): 998-1002.](#)

973 - Valagussa P

Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy: analysis of 716 consecutive patients. [Cancer 1978; 41: 1170-8.](#)

974 - Valagussa P

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.](#)

975 - Valentin J (ed)

Valentin J (ed). International Commission on Radiological Protection. Biological effects after prenatal irradiation. Ann ICRP; ICRP publication 90, ISBN 008 044 265X, 2003

976 - Valero V

Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Locally Advanced Breast Cancer. [Oncologist 1996; 1: 8-17.](#)

977 - Van de Vijver MJ

Van de Vijver MJ, Bilous M, Hanna W, Hofmann M, Kristel P, Penault-Llorca F, Ruschoff J. Chromogenic in situ hybridisation for the assessment of HER2 status in breast cancer: an international validation ring study. [Breast Cancer Research 2007, 9:R68](#)

978 - van de Vijver MJ

van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. [N Engl J Med 2002;347\(25\):1999-2009.](#)

979 - van der Ent FW

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.](#)

980 - Van der Giessen PH

Van der Giessen PH. A simple and generally applicable method to estimate the peripheral dose in radiation teletherapy with high energy x-rays or gamma radiation. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;35:1059-68](#)

981 - Van der Giessen PH

Van der Giessen PH. Peridose, a software program to calculate the dose outside the primary beam in radiation therapy. [Radiother Oncol. 2001;58:209-13](#)

982 - van der Hage

van der Hage, J. A., H. Putter, et al. (2003). "Impact of locoregional treatment on the early-stage breast cancer patients: a retrospective analysis." [Eur J Cancer 39\(15\): 2192-9.](#)

983 - Van der Hoeven JJM

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.](#)

984 - van der Leest

van der Leest, M., L. Evers, et al. (2007). "The safety of breast-conserving therapy in patients with breast cancer aged < or = 40 years." [Cancer 109\(10\): 1957-64.](#)

985 - van der Linden YM

van der Linden YM, et al. Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study. [Radiother Oncol 2006;48:245-53.](#)

986 - van der Linden YM

van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra PD, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JWH, et al. Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomized trial. [Radiother Oncol 2003;69:21-31.](#)

987 - van der Linden YM

van der Linden YM, Lok JJ, Steenland E, Martijn H, Houwelingen JC, Leer JWH, et al. Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59\(2\):528-37.](#)

988 - van der Ploeg IM

van der Ploeg IM, Kroon BB, Antonini N, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Nieweg OE. Axillary and extra-axillary lymph node recurrences after a tumor-negative sentinel node biopsy for breast cancer using intralesional tracer administration. [Ann Surg Oncol. 2008 Apr;15\(4\):1025-31](#)

989 - Van der Sangen MJ

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](#)

990 - Van der Sangen MJ

Van der Sangen MJ, van de Poll-Franse LV, Roumen RM, Rutten HJ, Coebergh JW, Vreugdenhil G, Voogd AC. The prognosis of patients with local recurrence more than five years after breast conservation therapy for invasive breast carcinoma. [Eur J Surg Oncol. 2006;32:34-8](#)

991 - Van der Zee J

Van der Zee J, Rhoon GC van, Wijnmaalen AJ, Koper PC, van Putten WL. Reirradiatie met hyperthermie bij patiënten met een recidief mammacarcinoom. [Ned Tijd Gen 1999; 143: 80 4.](#)

992 - Van Deurzen CHM

Van Deurzen CHM, van Hillegersberg R, Hobbelink MGG, Seldenrijk CA, Koelemij R, van Diest PJ. Predictive value of tumor load in breast cancer sentinel lymph nodes for second echelon lymph node metastases. [Cellular Oncology 2007;29:497-505.](#)

993 - van Diest PJ

van Diest PJ, Baak JP, Matze-Cok P, Wisse-Brekelmans EC, van Galen CM, Kurver PH, Bellot SM, Fijnheer J, van Gorp LH, Kwee WS, et al. Reproducibility of mitosis counting in 2,469 breast cancer specimens: results from the Multicenter Morphometric Mammary Carcinoma Project. [Hum Pathol 1992;23:603-7.](#)

994 - van Diest PJ

van Diest PJ, Baak JP, Matze-Cok P, Wisse-Brekelmans EC, van Galen CM, Kurver PH, et al. Reproducibility of mitosis counting in 2,469 breast cancer specimens: results from the Multicenter Morphometric Mammary Carcinoma Project. [Hum Pathol 1992;23\(6\):603-7.](#)

995 - Van Dongen JA

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.](#)

996 - Van Goethem M

Van Goethem M, Biltjes IG, De-Schepper AM. Indications for MR mammography. A Belgian study. [JBR BTR 2000; 83: 126-9.](#)

997 - Van Limbergen E

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.](#)

998 - Van Rijk MC

Van Rijk MC, Deurloo EE, Nieweg OE, Gilhuijs KG, Peterse JL, Rutgers EJ, et al. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. [Ann Surg Oncol 2006; 13: 31-35.](#)

999 - van Rijk MC

van Rijk MC, Nieweg OE, Rutgers EJ, Oldenburg HS, Olmos RV et al. Sentinel node biopsy before neoadjuvant chemotherapy spares breast cancer patients axillary lymph node dissection. [Ann Surg Oncol 2006; 13:475-479.](#)

1000 - van Rijk MC

van Rijk MC, Tanis PJ, Nieweg OE, Olmos RA, Rutgers EJ, Hoefnagel CA et al. Clinical implications of sentinel nodes outside the axilla and internal mammary chain in patients with breast cancer. [J Surg Oncol 2006; 94:281-286.](#)

1001 - van 't Veer LJ

van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. [Nature 2002;415\(6871\):530-6.](#)

1002 - Van Tienhoven G

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.](#)

1003 - Van Tienhoven G

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.](#)

1004 - van Tienhoven

van Tienhoven, G., A. C. Voogd, et al. (1999). "Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group." [Eur J Cancer 35\(1\): 32-8.](#)

1005 - Van Wely BJ

Van Wely BJ, Strobbe LJ, Smidt M, De Kievit IM. Fout negatieve sentinel lymph node biopsie; follow up van 391 sentinel lymph node negatieve klieren. [NTVG 2006](#)

1006 - Vandeweyer E

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.](#)

1007 - Varas X

Varas X, Leborgne JH, Leborgne F, Mezzera J, Jaumandreu S, Leborgne F. Revisiting the Mammographic follow-up of BI-RADS Category 3 lesions. [Am J Roentgenol 2002; 179: 691-5.](#)

1008 - Vargas HI

Vargas HI, Vargas MP, Eldrageely K, Gonzalez KD, Burla ML, Venegas R, et al. Outcomes of surgical and sonographic assessment of breast masses in women younger than 30. [Am Surg 2005; 71: 716-9.](#)

1009 - Vargas HI

Vargas HI, Vargas MP, Gonzalez KD, Eldrageely K, Khalkhali I. Outcomes of sonography-based management of breast cysts. [Am J Surg 2004; 188: 443-7.](#)

1010 - Vasen HF

Vasen HF, Tesfay E, Boonstra H, Mourits MJ, Rutgers E, Verheyen R, et al. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. [Eur J Cancer 2005; 41: 549-54.](#)

1011 - Vasen HFA

Vasen HFA, Bröcker-Vriens AHJT, Menko FH, redactie. Erfelijke tumoren. Richtlijnen voor diagnostiek en preventie. Rotterdam: Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren/Werkgroep Klinische Oncogenetica van Vereniging Klinische Genetica Nederland; 2005. Van internet verkregen via www.oncoline.nl of via www.stoet.nl.

1012 - Vaughan A

Vaughan A, Dietz JR, Aft R, Gillanders WE, Eberlein TJ, Freer P, Margenthaler JA. Scientific Presentation Award. Patterns of local breast cancer recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. [Am J Surg 2007 Oct;194\(4\): 438-43](#)

1013 - Vecht CJ

Vecht CJ, VandeBrand HJ, Wajers OJM. Postaxillary dissection pain in breast cancer due to a lesion of the intercostalbrachial nerve. [Pain 1989;38:171-6.](#)

1014 - Vehmanen L

Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, Saarto T. Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients, depending on menstrual status. [J Clin Oncol 2006; 24: 675-80.](#)

1015 - Venta LA

Venta LA, Kim JP, Pelloski CE, Morrow M. Management of complex breast cysts. [Am J Roentgenol 1999; 173: 1331-6.](#)

1016 - Venturini M.

Venturini M., L. Del Mastro, E. Aitini, et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. [J Natl Cancer Inst 2005; 97:1724.](#)

1017 - Verhagen EH

Verhagen EH, Taphoorn MJ. Richtlijn hersenmetastasen. Utrecht, VIKC; 2006.

1018 - Verhoog

Verhoog, L. C., C. T. Brekelmans, et al. (2000). "Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer." [Br J Cancer 83\(3\): 384-6.](#)

1019 - Verkooijen HM

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.](#)

1020 - Verkooijen HM

Verkooijen HM; Core Biopsy After Radiological Localisation (COBRA) Study Group. Diagnostic accuracy of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: results of a multicenter prospective study with 95% surgical confirmation. [Int J Cancer 2002; 99: 853-9.](#)

1021 - Vernon CC

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.](#)

1022 - Veronesi U

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.](#)

1023 - Veronesi U

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; 198:681-684.](#)

1024 - Veronesi U

Veronesi U, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. [N Engl J Med 2003; 349: 546-53](#)

1025 - Veronesi U

Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. [Eur J Cancer 2005; 41\(2\):231-237.](#)

1026 - Veronesi U

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.](#)

1027 - Veronesi U

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.](#)

1028 - Veronesi U

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.](#)

1029 - Veronesi U

Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. [Lancet Oncol 2006; 7:983-990.](#)

1030 - Veronesi U

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.](#)

1031 - Veronesi U

Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M, Mariani L, Zurrada S, Rilke F. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. [Eur J Cancer. 1995 Sep;31A\(10\):1574-9](#)

1032 - Viani GA

Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, De Fendi LI, Soares FV, Leon PG, Guimaraes FS. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: a meta-analysis of randomized trials. [Radiat Oncol. 2007 Aug 2;2\(1\):28.](#)

1033 - Vicini F

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.](#)

1034 - Vielvoye-Kerkmeer APE

Vielvoye-Kerkmeer APE, Verkerk N,. Neuropathie van n.intercostobrachialis: bekende diagnose met soms onbekende gevolgen. *Modern Medicine* 2000;7:632-3.

1035 - Vinh-Hung V

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.](#)

1036 - Vinh-Hung V

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.](#)

1037 - Vizcaino I

Vizcaino I, Gadea L, Andreo L, Salas D, Ruiz-Perales F, Cuevas D, et al. Short-term follow-up results in 795 nonpalpable probably benign lesions detected at screening mammography. [Radiology 2001; 219: 475-83.](#)

1038 - Vogel CL

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.](#)

1039 - Volm MD

Volm MD. Male breast cancer. [Current Treatment Options in Oncology. 2003; 4:159-64](#)

1040 - von Minckwitz G

von Minckwitz G, Blohmer JU, Raab G, Löhner A, Gerber B, Heinrich G, et al. German Breast Group. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. [Ann Oncol 2005; 16: 56-63](#)

1041 - Voogd AC

Voogd AC, de Boer R, van der Sangen MJ, Roumen RM, Rutten HJ, Coebergh JW. Determinants of axillary recurrence after axillary lymph node dissection for invasive breast cancer. [Eur J Surg Oncol 2001;27:250-5](#)

1042 - Voogd AC

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](#).

1043 - Voogd AC

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](#).

1044 - Voogd AC

Voogd AC, van Oost FJ, Rutgers EJ, Elkhuizen PH, van Geel AN, Scheijmans LJ et al. Long-term prognosis of patients with local recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer. [Eur J Cancer 2005; 41: 2637-44](#).

1045 - Voogd AC

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](#).

1046 - Voogd AC

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](#).

1047 - Voogd

Voogd, A. C., M. Nielsen, et al. (2001). "Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials." [J Clin Oncol 19\(6\): 1688-97](#).

1048 - Vrieling C

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 RBCCG. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45: 677-85](#).

1049 - Vrieling C

Vrieling C. The beauty of the breast [dissertation]. Amsterdam: Vrije Universiteit; 2001.

1050 - Wagman LD

Wagman LD, Sanders RD, Terz JJ, Beatty JD, Kokal WA, Riihimaki DU. The value of symptom directed evaluation in the surveillance for recurrence of carcinoma of the breast. [Surg Gynecol Obstet 1991; 172: 191-6](#).

1051 - Wai Man Sze

Wai Man Sze, Mike S, Ines H, Malcolm M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials. [Cochrane Database Syst Rev 2004; CD004721](#).

1052 - Wallack MK

Wallack MK, Wolf JA, Bedwinek J et al. Gestational carcinoma of the female breast. [Curr Probl Cancer, 1983;7:1-58](#)

1053 - Wallgren A

Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Holmberg SB, Lindtner J, Thürlimann B, Fey M, Werner ID, Forbes JF, Price K, Coates AS, Collins J; International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. [J Clin Oncol. 2003 Apr 1;21\(7\):1205-13](#)

1054 - Wallis M

Wallis M, Tardivon A, Helbich T, Schreer I. Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. [Eur Radiol 2007; 17: 581-8.](#)

1055 - Wallner P

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.](#)

1056 - Wang Y

Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, Sieuwerts AM, Look MP, Yang F, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. [Lancet 2005;365\(9460\):671-9.](#)

1057 - Warner E

Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. [JAMA 2004; 292: 1317-25.](#)

1058 - Warren RM

Warren RM, Pointon L, Caines R, Hayes C, Thompson D, Leach MO (MARIBS). What is the recall rate of breast MRI when used for screening asymptomatic women at high risk? [Magn Reson Imaging 2002; 20: 557-65.](#)

1059 - Warren

Warren, R. M. and A. Crawley (2002). "Is breast MRI ever useful in a mammographic screening programme?" [Clin Radiol 57\(12\): 1090-7.](#)

1060 - Wazer DE

Wazer DE, DiPetrillo 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.](#)

1061 - Webb JA

Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK; Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. [Eur Radiol. 2005;15:1234-40](#)

1062 - Weisleder H

Weisleder H, Scuchhardt C. Lymphedema, diagnosis and therapy. Keulen: [Viavital Verlag. 2006](#) .

1063 - Weiss NS

Weiss NS. Breast cancer mortality in relation to clinical breast examination and breast self-examination. [Breast J 2003; 9: S86-9.](#)

1064 - Weitzel JN

Weitzel JN, McCaffrey SM, Nedelcu R, MacDonald DJ, Blazer KR, Cullinane CA. Effect of genetic cancer risk assessment on surgical decisions at breast cancer diagnosis. [Arch Surg 2003; 38: 1323-8.](#)

1065 - Welch HG

Welch HG, Fisher ES. Diagnostic testing following screening mammography in the elderly. [J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1389-92.](#)

1066 - Wellisch DK

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.](#)

1067 - Wells CA

Wells CA. Quality assurance guidelines for pathology. Cytological en histological non-operative procedures. In: European guidelines for quality assurance in breast screening and diagnosis. [4th Edition 2006. 221-256](#)

1068 - Wely van B

Wely van B, Strobbe LJA, Smidt M et al: False negative sentinel lymph node biopsy: follow up of 391 node-negative patients with breastcancer. [Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2006](#)

1069 - Westenend PJ

Westenend PJ, Sever AR, Beekman-De Volder HJ, Liem SJ. A comparison of aspiration cytology and core needle biopsy in the evaluation of breast lesions. [Cancer 2001; 93: 146-50.](#)

1070 - Whelan T

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.](#)

1071 - Whelan T

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.](#)

1072 - Whelan TJ

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.](#)

1073 - Whelan TJ

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.](#)

1074 - Whitehouse PA

Whitehouse PA, Baber Y, Brown G, Moskovic E, King DM, Gui GP. The use of ultrasound by breast surgeons in outpatients: an accurate extension of clinical diagnosis. [Eur J Surg Oncol 2001; 27: 611-6.](#)

1075 - Wiedswang G

Wiedswang G, Borgen E, Karesen R, Kvalheim G, Nesland JM, Qvist H, et al. Detection of isolated tumor cells in bone marrow is an independent prognostic factor in breast cancer. [J Clin Oncol 2003;21\(18\):3469-78.](#)

1076 - Wiegel T et al

Wiegel T et al. (2002): External beam radiotherapy of choroidal metastases – final results of a prospective study of the German Cancer Society (ARO 95–08). [Radiother Oncol 64: 13–18](#)

1077 - Wiener JI

Wiener JI, Schilling KJ, Adami C, Obuchowski NA. Assessment of suspected breast cancer by MRI: a prospective clinical trial using a combined kinetic and morphologic analysis. [Am J Roentgenol 2005; 184: 878-86.](#)

1078 - Wilke LG

Wilke LG, McCall LM, Posther KE, Withworth PW, Reintgen DS, Leitch AM et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. [Annals of surgical Oncology.2006. 13:491-500.](#)

1079 - Wilkins E

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.](#)

1080 - Willner J

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.](#)

1081 - Wils J.A.

Wils J.A., J.M. Bliss and M. Marty, et al, Epirubicin plus tamoxifen versus tamoxifen alone in node positive postmenopausal patients with breast cancer: a randomized trial of International Collaborative Cancer group, [J Clin Oncol 1999; 17: 1988-1998.](#)

1082 - Wingate L

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.](#)

1083 - Wingate L

Wingate L. Efficacy of physical therapy for patients who have undergone GRMs. [Physical Therapy 1985; 65: 896-900.](#)

1084 - Wittekind C

Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin. TNM residual tumor classification revisited. [Cancer 2002; 94: 2511-6.](#)

1085 - Wolff AC

Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, Pegram MD, Perez EA, Press MF, Rhodes A, Sturgeon C, Taube SE, Tubbs R, Vance GH, van de Vijver M, Wheeler TM, Hayes DF. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. [J Clin Onc 2007; 25: 118-145](#)

1086 - Woo S-B

Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. [Ann Int Med 2006; 144:753-61.](#)

1087 - Wood WC

Wood WC, Muss HB, Solin LJ, Olopade OI. Malignant tumors of the breast. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. [Cancer Principles and Practice of Oncology](#), 7th ed, 2005; 1415-1478

1088 - Wouters MW

Wouters MW, van Geel AN, Menke-Pluijmers M, de Kanter AY, de Bruin HG, Verhoog L, Eggermont AM. Should internal mammary chain (IMC) sentinel node biopsy be performed? Outcome in 90 consecutive non-biopsied patients with a positive IMC scintigraphy. [Breast. 2007 Sep 21](#)

1089 - Xing Y

Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. [Br J Surg 2006; 93\(5\):539-546](#)

1090 - Yang CH

Yang CH and Cristofanilli M. Systemic Treatments for Inflammatory Breast Cancer. [Breast Disease 2006;22:55 65](#)

1091 - Yang WT

Yang WT, Tse GM, Lam PK, Metreweli C, Chang J. Correlation between color power Doppler sonographic measurement of breast tumor vasculature and immunohistochemical analysis of microvessel density for the quantitation of angiogenesis. [J Ultrasound Med 2002; 21: 1227-35.](#)

1092 - Yang WT

Yang WT, Tse GM. Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ. [Am J Roentgenol 2004; 182: 101-10.](#)

1093 - Yilmaz E

Yilmaz E, Sal S, Lebe B. Differentiation of phyllodes tumors versus fibroadenomas. [Acta Radiol 2002; 43: 34-9.](#)

1094 - Yoshioka H

Yoshioka H. Rehabilitation for the terminal cancer patient. [Am J Phys Med Reh 1994; 73: 199-206.](#)

1095 - Youk JH

Youk JH, Kim EK, Kim MJ, Lee JY, Oh KK. Missed breast cancers at US-guided core needle biopsy: how to reduce them. [Radiographics 2007; 27: 79-94.](#)

1096 - Yu JC

Yu JC, Hsu GC, Hsieh CB, Yu CP, Chao TY. Role of sentinel lymphadenectomy combined with intraoperative ultrasound in the assessment of locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. [Ann Surg Oncol. 2007;14:174-80](#)

1097 - Zafrani B

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. [Histopathology 2000; 37: 536-45.](#)

1098 - Zavagno G

Zavagno G, Carcoforo P, Franchini Z, Renier M, Barutta L, De Salvo GL et al. Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy without axillary dissection: a study on 479 breast cancer patients. [Eur J Surg Oncol 2005; 31\(7\):715-720.](#)

1099 - Zhang Y

Zhang Y, Fukatsu H, Naganawa S, Satake H, Sato Y, Ohiwa M, et al. The role of contrast-enhanced MR mammography for determining candidates for breast conservation surgery. [Breast Cancer 2002; 9: 231-9.](#)

1100 - Zhou P

Zhou P, Recht A. Young age and outcome for women with early-stage invasive breast carcinoma. [Cancer 2004 Sep 15;101\(6\):1264-74.](#)

1101 - Zoetelief J

Zoetelief J, Thijssen MAO, Draisma G, Koning HJ de. Stralingsbelasting bij het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland. Rapport i.o.v. het College van Zorgverzekeringen; 2006 ([pdf](#)).

1102 - Zoetelief J

Zoetelief J, Thijssen MAO, Koning HJ de, Jansen JTM, Veldkamp WJH, Draisma G. Stralingsbelasting bij het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland. Eindrapport CVZ project, 2005 ([pdf](#)).

1103 - Zonderland HM

Zonderland HM, Coerkamp EG, Hermans J, van de Vijver MJ, van Voorthuisen AE. Diagnosis of breast cancer: contribution of US as an adjunct to mammography. [Radiology 1999; 213: 413-22.](#)

1104 - Zonderland HM

Zonderland HM, Pope TL, Nieborg AJ. The Positive Predictive Value of the Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) as a method of quality assessment in breast imaging in a hospital population. [Eur Radiol 2004; 14: 1743-50.](#)

1105 - Zwaveling A

Zwaveling A, Albers GH, Felthuis W, Hermans J. An evaluation of routine follow-up for detection of breast cancer recurrences. [J Surg Oncol 1987; 34: 194-7.](#)

1106 - Zweifler M

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.](#)

1107 - Westenberg AH

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.](#)

1108 - Chen AM

Chen AM, Obedian E, Haffty BG. Breast-conserving therapy in the setting of collagen vascular disease. [Cancer J. 2001 Nov-Dec; 7\(6\): 480-91](#)

1109 - Lin A

Lin A, Abu-Isa E, Griffith KA, Ben-Josef E. Toxicity of radiotherapy in patients with collagen vascular disease. [Cancer 2008 May 27. \[Epub ahead of print\]](#)

1110 - Louis-Sylvestre C

Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, Vilcoq JR, Salmon RJ, Campana F, et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. [J Clin Oncol 2004; 22: 97-101.](#)

1111 - Overgaard M

Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in internationale consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. [Radiother Oncol 2007; 82: 247-53.](#)

1112 - Truong PT

Truong PT, Woodward WA, Thames HD, Ragaz J, Olivotto IA, Buchholz TA. The ratio of positive to excised nodes identifies high-risk subsets and reduces inter-institutional differences in locoregional recurrence risk estimates in breast cancer patients with 1-3 positive nodes: an analysis of prospective data from British Columbia and the M.D. Anderson Cancer Center. [Int J Radiation Oncology Biol Phys 2007; 1: 59-65.](#)

1113 - Kodama H

Kodama H, Nio Y, Iguchi C, Kan N. Ten-year follow-up results of a randomised controlled study comparing level-I vs level-III axillary lymph node dissection for primary breast cancer. [Br J Cancer 2006; 95: 811-6.](#)

1114 - Beenken SW

Beenken SW, Urist MM, Zhang Y, Desmond R, Krontiras H, Medine H, et al. Axillary lymph node status, but not tumor size, predicts locoregional recurrence and overall survival after mastectomy for breast cancer. [Ann Surg 2003; 5: 732-8.](#)

1115 - ATAC

Arimidex, tamoxifen, alone or in combination (ATAC) trialists group. Effect of anastrozol and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-months analysis of the ATAC trial. [Lancet Oncol. 2008; 9:45-53](#)

1116 - Montgomery DA

Montgomery DA, Krupa K, Cooke Tg Follow-up inbreast cancer: does routine clinical examination improve outcome? A systematic review of the literature. [Br J Cancer 2007; 97\(12\): 1632-41](#)

1117 - Marcus JN

Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Lenoir GM, Tonin P, Linder-Stephenson L, Salerno G, Conway TA, Lynch HT. Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. [Cancer. 1996 Feb 15;77\(4\):697-709](#)

1118 - Phan C

Phan C, Mindrum M, Silverman C, Paris K, Spanos W. Matched-control retrospective study of the acute and late complications in patients with collagen vascular diseases treated with radiation therapy. [Cancer J. 2003 Nov-Dec;9\(6\):461-6](#)

1119 - Migano

.

1120 - Taylor CW

Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Darby SC. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s-1990s. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Dec 1;69\(5\):1484-95](#)

1121 - Punglia RS

Punglia RS, Morrow M, Winer EP, Harris JR. Local therapy and survival in breast cancer. [N Engl J Med. 2007 Jun 7;356\(23\):2399-405](#)

1122 - Olivotto

Olivotto IA, Truong PT, Chua B. Postmastectomy radiation therapy: who needs it? [J Clin Oncol. 2004 Nov 1;22\(21\):4237-9.](#)

1124 - Thürlimann

Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rabaglio M, Smith I, Wardley A, Price KN, Goldhirsch A. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. [N Engl J Med. 2005 Dec 29;353\(26\):2747-57](#)

1125 - EBCTCG

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Clarke M, Coates AS, Darby SC, Davies C, Gelber RD, Godwin J, Goldhirsch A, Gray R, Peto R, Pritchard KI, Wood WC. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. [Lancet. 2008 Jan 5;371\(9606\):29-40](#)

1126 - Gianni

Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Guillem Porta V, Semiglazov V, Lluch A, Zambetti M, Sabadell D, Raab G, Llombart Cussac A, Bozhok A, Martinez-Agulló A, Greco M, Byakhov M, Lopez Lopez JJ, Mansutti M, Valagussa P, Bonadonna G; European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer Study Group. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. [Clin Cancer Res. 2005 Dec 15;11\(24 Pt 1\):8715-21](#)

1127 - BIG 1-98

Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rabaglio M, Smith I, Wardley A, Price KN, Goldhirsch A. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. [N Engl J Med. 2005 Dec 29;353\(26\):2747-57.](#)

1128 - Goss

.

1130 - Markes M

Markes M, Brockow T, Resch KL. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer (Review). [Cochrane Database Syst Rev. 2006 Oct 18;\(4\):CD005001](#)

1131 - Rodier

Rodier JF, Gadonneix P, Dauplat J, Issert B, Giraud B. Influence of the timing of physiotherapy upon the lymphatic complications of axillary dissection for breast cancer. [Int Surg. 1987 Jul-Sep;72\(3\):166-9 .](#)

1132 - Harris

...

1133 - Robinson

Robinson E, Rennert G, Bar-Deroma R, Dori DL, Neugut AI. The pattern of diagnosis of a second primary tumor in the breast. [Breast Cancer Res Treat. 1993;25\(3\):211-5](#)

1134 - Roubidoux

Roubidoux MA, Helvie MA, Lai NE, Paramagul C. Bilateral breast cancer: early detection with mammography. [Radiology. 1995 Aug;196\(2\):427-31](#)

1135 - Goss

Goss PE, Ingle JN, Pater JL, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Cameron DA, Palmer MJ, Tu D. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. [J Clin Oncol. 2008 Apr 20;26\(12\):1948-55.](#)

Bijlagen

1. Colofon

Initiatief:

Nationaal Borstkanker Overleg Nederland

Organisatie:

Integraal Kankercentrum Nederland

In samenwerking met:

BorstkankerVereniging Nederland
Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
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
Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Oncologie
Vereniging voor Epidemiologie

Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON)

Postbus 9236
1006 AE Amsterdam
tel: 020 - 346 25 55
fax: 020 - 346 25 25
e-mail: info@nabon.nl
internet: <http://www.nabon.nl>

Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)

Postbus 19001
3501 DA UTRECHT
tel: 030 - 234 37 80
fax: 030 - 234 36 32
e-mail: iknl@iknl.nl
internet: <http://www.iknl.nl>

Deze richtlijn bevat het gehele traject van screening, diagnostiek, behandeling en nazorg. Alles uit deze uitgave mag, mits ongewijzigd en met bronvermelding (Richtlijn Mammacarcinoom, NABON 2012), worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enig andere manier.

Richtlijnen waarvan het IKNL - rechtstreeks of middels één van haar landelijke werkgroepen - het houderschap bezit, zijn middels Oncoline en Pallialine voor een ieder toegankelijk. Commerciële partijen kunnen via hun productinformatie een link maken met deze richtlijnen. Commerciële partijen is het echter niet toegestaan om delen van richtlijnen of samenvattingen daarvan met hun logo en/of naam uit te geven.

2. TNM Classification of Malignant Tumours 2010

Rules for Classification

The classification applies only to carcinomas and concerns the male as well as the female breast (ICD-O C50). There should be histological confirmation of the disease. The anatomical subsite of origin should be recorded but is not considered in classification. In the case of multiple simultaneous primary tumours in one breast, the tumour with the highest T category should be used for classification. Simultaneous *bilateral* breast cancers should be classified independently to permit division of cases by histological type.

The following are the procedures for assessing T, N, and M categories:

T categories Physical examination and imaging, e.g., mammography

N categories Physical examination and imaging

M categories Physical examination and imaging

Anatomical Subsites

- Nipple (C50.0)
- Central portion (C50.1)
- Upper-inner quadrant (C50.2)
- Lower-inner quadrant (C50.3)
- Upper-outer quadrant (C50.4)
- Lower-outer quadrant (C50.5)
- Axillary tail (C50.6)

Regional Lymph Nodes

The regional lymph nodes are:

- Axillary (ipsilateral): interpectoral (Rotter) nodes and lymph nodes along the axillary vein and its tributaries, which may be divided into the following levels:
 - ◆ Level I (low-axilla): lymph nodes lateral to the lateral border of pectoralis minor muscle.
 - ◆ Level II (mid-axilla): lymph nodes between the medial and lateral borders of the pectoralis minor muscle and the interpectoral (Rotter) lymph nodes.
 - ◆ Level III (apical axilla): apical lymph nodes and those medial to the medial margin of the pectoralis minor muscle, excluding those designated as subclavicular or infraclavicular.
- Infraclavicular (subclavicular) (ipsilateral).
- Internal mammary (ipsilateral): lymph nodes in the intercostal spaces along the edge of the sternum in the endothoracic fascia.
- Supraclavicular (ipsilateral).

Note: ntramammary lymph nodes are coded as axillary lymph nodes Level I. Any other lymph node metastasis is coded as a distant metastasis (M1), including cervical or contralateral internal mammary lymph nodes.

TNM Clinical Classification

T - Primary Tumour

T_x Primary tumour cannot be assessed

T₀ No evidence of primary tumour

T_{is} Carcinoma in situ

T_{is} (DCIS) Ductal carcinoma in situ

T_{is} (LCIS) Lobular carcinoma in situ

T_{is} (Paget) Paget disease of the nipple not associated with invasive carcinoma and/or carcinoma in situ (DCIS and/or LCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted.

T₁ Tumour 2 cm or less in greatest dimension¹

T_{1mic} Microinvasion 0,1 cm or less in greatest dimension

T_{1a} More than 0,1 cm but not more than 0,5 cm in greatest dimension

T_{1b} More than 0,5 cm but not more than 1 cm in greatest dimension

T_{1c} More than 1 cm but not more than 2 cm in greatest dimension

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

T ₃	Tumour more than 5 cm in greatest dimension
T ₄	Tumour of any size with direct extension to chest wall and/or to skin (ulceration or skin nodules) ²
T _{4a}	Extension to chest wall (does not include pectoralis muscle invasion only)
T _{4b}	Ulceration, ipsilateral satellite skin nodules, or skin oedema (including peau d'orange)
T _{4c}	Both 4a and 4b
T _{4d}	Inflammatory carcinoma ³

N - Regional Lymph Nodes

N _x	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed)
N ₀	No regional lymph node metastasis
N ₁	Metastasis in movable ipsilateral Level I, II axillary lymph node(s)
N ₂	Metastasis in ipsilateral Level I, II axillary lymph node(s) that are clinically fixed or matted; or in clinically detected ⁴ ipsilateral internal mammary lymph node(s) in the absence of clinically evident axillary lymph node metastasis
N _{2a}	Metastasis in axillary lymph node(s) fixed to one another (matted) or to other structures
N _{2b}	Metastasis only in clinically detected ⁵ internal mammary lymph node(s) and in the absence of clinically detected axillary lymph node metastasis
N ₃	Metastasis in ipsilateral infraclavicular (Level III axillary) lymph node(s) with or without Level I, II axillary lymph node involvement; or in clinically detected ⁶ ipsilateral internal mammary lymph node(s) with clinically evident Level I, II axillary lymph node metastasis; or metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
N _{3a}	Metastasis in infraclavicular lymph node(s)
N _{3b}	Metastasis in internal mammary and axillary lymph node
N _{3c}	Metastasis in supraclavicular lymph node(s)

M - Distant Metastasis

M ₀	No distant metastasis
M ₁	Distant metastasis

The categories M1 and pM1 may be further specified according to the following notation:

Pulmonary	PUL	Bone marrow	MAR	Osseous	OSS
Pleura	PLE	Hepatic	HEP	Peritoneum	PER
Brain	BRA	Adrenals	ADR	Lymph nodes	LYM
Skin	SKI	Others	OTH		

pTNM Pathological Classification**pT - Primary Tumour**

The pathological classification requires the examination of the primary carcinoma with no gross tumour at the margins of resection. A case can be classified pT if there is only microscopic tumour in a margin. The pT categories correspond to the T categories.

When classifying pT the tumour size is a measurement of the invasive component. If there is a large in situ component (e.g., 4 cm) and a small invasive component (e.g., 0,5 cm), the tumour is coded pT_{1a}.

pN - Regional Lymph Nodes

The pathological classification requires the resection and examination of at least the low axillary lymph nodes (level I) (see page Regional Lymph Nodes). Such a resection will ordinarily include 6 or more lymph nodes. If the lymph nodes are negative, but the number ordinarily examined is not met, classify as pN₀.

pN _x	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed, or not removed for pathological study)
pN ₀	No regional lymph node metastasis ⁷
pN ₁	Micrometastasis; or metastasis in 1-3 axillary ipsilateral lymph nodes; and/or in internal mammary nodes with metastasis detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected
pN _{1mi}	Micrometastasis (larger than 0,2 mm and/or more than 200 cells, but none larger than 2,0 mm)
pN _{1a}	Metastasis in 1-3 axillary lymph node(s), including at least 1 larger than 2 mm in greatest dimension
pN _{1b}	internal mammary lymph nodes with microscopic or macroscopic metastasis detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected

- pN_{1c} Metastasis in 1-3 axillary lymph nodes and internal mammary lymph nodes with microscopic or macroscopic metastasis detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected⁸
- pN₂ Metastasis in 4-9 ipsilateral axillary lymph nodes, or in clinically detected 1 ipsilateral internal mammary lymph node(s) in the absence of axillary lymph node metastasis
- pN_{2a} Metastasis in 4-9 axillary lymph nodes, including at least one that is larger than 2 mm
- pN_{2b} Metastasis in clinically detected internal mammary lymph node(s), in the absence of axillary lymph node metastasis.
- pN₃ Metastasis as described below:
- pN_{3a} Metastasis in 10 or more axillary lymph nodes (at least one larger than 2 mm) or metastasis in infraclavicular lymph nodes.
- pN_{3b} Metastasis in clinically detected internal ipsilateral mammary lymph node(s) in the presence of positive axillary lymph node(s); or metastasis in more than 3 axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with microscopic or macroscopic metastasis detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected
- pN_{3c} Metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)

Post-treatment ypN:

- Post-treatment ypN should be evaluated as for clinical (pretreatment) N methods above. The modifier sn is used only if a sentinel node evaluation was performed after treatment. If no subscript is attached, it is assumed the axillary nodal evaluation was by axillary node dissection.
- The X classification will be used (ypN_x) if no yp post-treatment SN or axillary dissection was performed
- N categories are the same as those used for pN.

pM - Distant Metastasis

- pM₀ No distant metastasis
- pM₁ Distant metastasis microscopically confirmed⁹

G Histopathological Grading

For histopathological grading of invasive carcinoma see: Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-410.

R Classification

The absence or presence of residual tumour after treatment is described by the symbol¹⁰. More details can be found in the TNM Supplement (International Union Against Cancer (UICC). TNM Supplement. A Commentary on Uniform Use, 3rd edition. Wittekind Ch, Henson DE, Hutter RVP, et al., eds. New York; Wiley: 2003).

TNM and pTNM describe the anatomical extent of cancer in general without considering treatment. They can be supplemented by the R classification, which deals with tumour status after treatment. It reflects the effects of therapy, influences further therapeutic procedures and is a strong predictor of prognosis.

The definitions of the R categories are:

- R_x Presence of residual tumour cannot be assessed
- R₀ No residual tumour
- R₁ Microscopic residual tumour
- R₂ Macroscopic residual tumor

Stage Grouping

Stage 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Stage IA	T ₁ [*]	N ₀	M ₀
Stage IB	T ₀₋₁ [*]	N _{1mi}	M ₀
Stage IIA	T ₀₋₁ [*]	N ₁	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
Stage IIB	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀

Stage IIIA	T ₀₋₂ *	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁₋₂	M ₀
Stage IIIB	T ₄	N ₀₋₂	M ₀
Stage IIIC	Any T	N ₃	M ₀
Stage IV	Any T	Any N	M ₁

*) T1 includes T1mi.

Summary

T _{is}	In situ		
T ₁	≤ 2 cm		
T _{1mi}	≤ 0,1 cm		
T _{1a}	> 0,1 cm to 0,5 cm		
T _{1b}	> 0,5 cm to 1,0 cm		
T _{1c}	> 1,0 cm to 2,0 cm		
T ₂	> 2 cm to 5 cm		
T ₃	> 5 cm		
T ₄	Chest wall/skin ulceration, skin nodules, inflammatory		
T _{4a}	Chest wall		
T _{4b}	Skin ulceration, satellite skin nodules, skin oedema		
T _{4c}	Both T _{4a} and T _{4b}		
T _{4d}	Inflammatory carcinoma		
N ₁	Movable axillary	pN _{1mi}	Micrometastasis, > 0,2 mm to 2 mm
		pN _{1a}	1-3 axillary nodes
		pN _{1b}	Internal mammary nodes with microscopic/macrosopic metastasis by sentinel node biopsy but not clinically detected
		pN _{1c}	1-3 axillary nodes and internal mammary nodes and internal mammary nodes with microscopic/macrosopic metastasis by sentinel node biopsy but not clinically detected
N _{2a}	Fixed axillary	pN _{2a}	4-9 axillary nodes
N _{2b}	Internal mammary clinically apparent	pN _{2b}	Internal mammary nodes, clinically detected, without axillary nodes
N _{3a}	Infra-clavicular	pN _{3a}	≥ 10 axillary nodes or infraclavicular
N _{3b}	Internal mammary and axillary	pN _{3b}	Internal mammary nodes, clinically detected, with axillary node(s) or > 3 axillary nodes and internal axillary mammary nodes with microscopic metastasis by sentinal node biopsy but not clinically detected
N _{3c}	Supra-clavicular	pN _{3c}	Supra-clavicular

1) **Microinvasion** is the extension of cancer cells beyond the basement membrane into the adjacent tissues with no focus more than 0,1 cm in greatest dimension. When there are multiple foci of microinvasion, the size of only the largest focus is used to classify the microinvasion. (Do not use the sum of all individual foci.) The presence of multiple foci of microinvasion should be noted, as it is with multiple larger invasive carcinomas.

2) Invasion of the dermis alone does not qualify as T₄. Chest wall includes ribs, intercostals muscles, and serratus anterior muscle but not pectoral muscle.

3) **Inflammatory carcinoma of the breast** is characterized by diffuse, brawny induration of the skin with an erysipeloid edge, usually with no underlying mass. If the skin biopsy is negative and there is no localized measurable primary cancer, the T category is pT_x when pathologically staging a clinical inflammatory carcinoma (T_{4d}). Dimpling of the skin, nipple retraction, or other skin changes, except those in T_{4b} and T_{4d}, may occur in T₁, T₂, or T₃ without affecting the classification.

4) **Clinically detected** is defined as detected by clinical examination or by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) and having characteristics highly suspicious for malignancy or a presumed pathological macrometastasis based on fine-needle aspiration biopsy with cytological examination. Confirmation of clinically detected metastatic disease by fine-needle aspiration without excision biopsy is designated with an (f) suffix, e.g., cN_{3a}(f).

Excisional biopsy of a lymph node or biopsy of a sentinel node, in the absence of assignment of a pT, is classified as a clinical N, e.g., cN₁. Pathological classification (pN) is used for excision or sentinel lymph node biopsy only in conjunction with a pathological T assignment.

5) See [4]

6) See [4]

7) **Isolated tumour cell clusters** (ITC) are single tumour cells or small clusters of cells not more than 0,2 mm in greatest extent that can be detected by routine H&E stains or immunohistochemistry. An additional criterion has been proposed to include a cluster of fewer than 200 cells in a single histological cross-section. Nodes containing only ITCs are excluded from the total positive node count for purposes of N classification and should be included in the total number of nodes evaluated.

8) **Clinically detected** is defined as detected by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) or by clinical examination and having characteristics highly suspicious for malignancy or a presumed pathological macrometastasis based on fine-needle aspiration biopsy with cytological examination. Not clinically detected is defined as not detected by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) or not detected by clinical examination.

9) **pM0 and pMX** are not valid categories. The MX category is considered to be inappropriate as clinical assessment of metastasis can be based on physical examination alone (The use of MX may result in exclusion from staging).

10) Some consider the **R classification** to apply only to the primary tumour and its local or regional extent. Others have applied it more broadly to include distant metastasis. The specific usage should be indicated when the R is used.

3. Werkgroepleden

Kerngroep

Prof. dr. J.W.R. Nortier, internist-oncoloog

Nederlandse Internisten Vereniging / Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie, LUMC

Prof. dr. E.J.T. Rutgers, chirurg-oncoloog

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde / Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie, NKI-AVL

Drs. M.J.C. van der Sangen, radiotherapeut-oncoloog

Namens het Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON), Catharina Ziekenhuis

Dr. G. van Tienhoven, radiotherapeut-oncoloog

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie, AMC

Drs. T. van Vegchel, procesbegeleider

Integraal Kankercentrum Nederland

Dr. J. Wesseling, patholoog

Nederlandse Vereniging voor Pathologie, NKI-AVL

Dr. H.M. Zonderland, radioloog

Nederlandse Vereniging voor Radiologie, AMC

Werkgroep

Dr. C.J. van Asperen, klinisch geneticus

Vereniging Klinische Genetica Nederland, LUMC

Prof. dr. G.H. de Bock, epidemioloog

Nederlands Huisartsen Genootschap, UMCG

Dr. L.J. Boersma, radiotherapeut-oncoloog

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie, Maastric Clinic

Dr. M. Bontenbal, internist-oncoloog

Nederlandse Internisten Vereniging / Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie, Erasmus MC, loc. Daniel den Hoed

Drs. M.C. Corsten, huisarts

Nederlands Huisartsen Genootschap

Prof. dr. P.J. van Diest, patholoog

Nederlandse Vereniging voor Pathologie, UMCU

Dr. P.H.M. Elkhuizen, radiotherapeut-oncoloog

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie, NKI-AVL

Dr. H.R. Franke, gynaecoloog

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, MST

Prof. dr. G.J. den Heeten, radioloog

Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek op Borstkanker

G. van der Heide-Schoon, belangenbehartiger
BorstkankerVereniging Nederland
 J. Hidding, MSc. PT, fysiotherapeut
Koninklijk Nederlands Genootschap Fysiotherapie
 Drs. M.G.G. Hobbelink, nucleair geneeskundige
Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, UMCU
 Dr. J. Hoekstra-Weebers, psycholoog
Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie, Integraal Kankercentrum Nederland
 Dr. Y. Jonasse, plastisch chirurg
Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie, UMCU
 Dr. C.M. Kets, klinisch geneticus
Vereniging Klinische Genetica Nederland, UMCN
 Prof. dr. H.J. de Koning, epidemioloog
Vereniging voor Epidemiologie, Erasmus Medisch Centrum
 Dr. E.J.T. Krul, radioloog
Nederlandse Vereniging voor Radiologie, OLVG
 Dr. Y.M. van der Linden, radiotherapeut-oncoloog
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie, LUMC
 Dr. M.B.E. Menke-Pluymers, chirurg-oncoloog
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde / Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie, Erasmus MC, loc. Daniel den Hoed
 Dr. J.W.S. Merkus, chirurg-oncoloog
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde / Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie, Haga Ziekenhuis, locatie Rode Kruis Ziekenhuis
 Prof. dr. M.F. von Meyenfeldt, chirurg-oncoloog
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde / Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie, MUMC
 Drs. A.I.M. Obdeijn, radioloog
Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Erasmus MC, loc. Daniel den Hoed
 G.M. Smit-Hoeksma, MaNP, verpleegkundig specialist mammacare
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland Oncologie, Waterlandziekenhuis
 Dr. C.H. Smorenburg, internist-oncoloog
Nederlandse Internisten Vereniging / Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie, MCA
 L.K. Tang-Liu, secretaresse
Integraal Kankercentrum Nederland
 Prof. dr. V.C.G. Tjan-Heijnen, medisch oncoloog
Nederlandse Internisten Vereniging / Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie, MUMC
 H.P.M. Verdonk, fysiotherapeut
Koninklijk Nederlands Genootschap Fysiotherapie
 Dr. P.J. Westenend, patholoog
Nederlandse Vereniging voor Pathologie, Laboratorium voor Pathologie
 J. Witkamp-van der Veen, Belangenbehartiger
BorstkankerVereniging Nederland
 Dr. L.A.E. Woerdeman, plastisch chirurg
Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie, NKI-AVL

Verschillende onderdelen zijn mede tot stand gekomen met ondersteuning van de Beleidsgroep mammacarcinoom van het NVMO, het Landelijk Platform Radiotherapie bij Mammacarcinoom (LPRM) en de Special Interest Group (SIG) Mammacare van de V&VN.

Verantwoordelijkheden per uitgangsvraag

Wat is de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde en haalbaarheid van MRI naast mammografie in plaats van alleen mammografie bij vrouwen met een verhoogd risico op mammacarcinoom op grond van familiale belasting?

Dr. H.M. Zonderland, drs. A.I.M. Obdeijn

Wat zijn de verschillen in locale controle, cosmetiek en overleving tussen hypofractionering bestralingsschema's en de huidige (langdurige) bestralingsschema's bij patiënten die MST hebben ondergaan?

Drs. M.J.C. van der Sangen, dr. G. van Tienhoven

Wat zijn de verschillen in locoregionale controle en overleving bij het al dan niet toepassen van adjuvante systemische therapie of regionale behandeling van de oksel bij patiënten met (sub) micrometastasen in de oksel SWK?

Dr. G. van Tienhoven, prof. dr. V.C.G. Tjan-Heijnen, dr. J. Wesseling

Welke nieuwe vormen van risicoprofilering zijn - in tegenstelling tot de traditionele prognostische factoren als tumorgrootte, lymfklierstatus en tumorgradering - van invloed op de keuze om al dan niet te starten met adjuvante behandeling bij patiënten met een invasief mammacarcinoom (5-30 mm) en maximaal 3 lymfkliermetastasen, en verschilt dit bij patiënten < 50 jaar, tussen 50 en 70 jaar en ouder dan 70 jaar?

Dr. P.H.M. Elkhuisen, dr. J.W.S. Merkus, dr. C.H. Smorenburg

Verantwoordelijkheden per hoofdstuk

Hoofdstuk 1: screening

Dr. H.M. Zonderland, dr. C.J. van Asperen, prof. dr. G.H. de Bock, drs. M.C. Corsten, prof. dr. G.J. den Heeten, dr. C.M. Kets, dr. M.B.E. Menke-Pluymers, drs. A.I.M. Obdeijn

Hoofdstuk 2: diagnostiek

Dr. H.M. Zonderland, prof. dr. G.H. de Bock, drs. M.C. Corsten, prof. dr. P.J. van Diest, drs. A.I.M. Obdeijn, prof. dr. E.J.T. Rutgers

Hoofdstuk 3: loc(oregion)ale behandeling

Prof. dr. E.J.T. Rutgers, dr. P.H.M. Elkhuisen, dr. P.J. Westenend, dr. L.A.E. Woerdeman, dr. H.M. Zonderland

Hoofdstuk 4: pathologie

Dr. J. Wesseling, dr. M. Bontenbal, prof. dr. P.J. van Diest, dr. P.J. Westenend,

Hoofdstuk 5: risicoprofilering

Dr. C.H. Smorenburg, dr. P.H.M. Elkhuisen, dr. J.W.S. Merkus

Hoofdstuk 6: adjuvante systemische therapie

Dr. M. Bontenbal, dr. L.J. Boersma, prof. dr. J.W.R. Nortier

Hoofdstuk 7: neoadjuvante systemische therapie

Dr. G. van Tienhoven, prof. dr. V.C.G. Tjan-Heijnen, dr. P.H.M. Elkhuisen, dr. E.J.T. Krul, dr. J.W.S. Merkus

Hoofdstuk 8: locoregionaal recidief

Dr. G. van Tienhoven, prof. dr. V.C.G. Tjan-Heijnen, prof. dr. E.J.T. Rutgers

Hoofdstuk 9: gemetastaseerd mammacarcinoom

Prof. dr. J.W.R. Nortier, dr. Y.M. van der Linden, dr. C.H. Smorenburg

Hoofdstuk 10: mammacarcinoom bij de man

Dr. H.M. Zonderland, dr. Y.M. van der Linden, dr. C.H. Smorenburg

Hoofdstuk 11: zwangerschap en fertiliteit

Dr. G. van Tienhoven, dr. M. Bontenbal, dr. H.R. Franke, G. van der Heide-Schoon

Hoofdstuk 12: nazorg en nacontrole

Dr. L.J. Boersma, prof. dr. G.H. de Bock, drs. M.C. Corsten, G. van der Heide-Schoon, J. Hidding, MSc. PT, dr. J. Hoekstra-Weebers, dr. E.J.T. Krul, prof. dr. M.F. von Meyenfeldt, G.M. Smit-Hoeksma, MaNP, H.P.M. Verdonk, J. Witkamp-van der Veen, dr. H.M. Zonderland

Hoofdstuk 13: organisatie van zorg

G.M. Smit-Hoeksma, MaNP, dr. L.J. Boersma, dr. H.M. Zonderland

Eindredactie

Dr. H.M. Zonderland, drs. T. van Vegchel

4. Belangenverklaringen

	Consultatie/ Advisering	Wetenschappelijk onderzoek	Congres/ Andere reis
Dr. C.J. van Asperen	-	-	-
Prof. dr. G.H. de Bock	-	-	-
Dr. L.J. Boersma	-	-	-
Dr. M. Bontenbal	-	-	Sanofi-Aventis, Pfizer, Amgen
Drs. M.C. Corsten	-	-	-

Prof. dr. P.J. van Diest	Roche	Philips	Astra Zeneca
Dr. P.H.M. Elkhuisen	-	-	-
Dr. H.R. Franke	-	Eli Lilly	Mycomed
Prof. dr. G.J. den Heeten	Philips	Sigmascreening	-
G. van der Heide-Schoon	-	-	-
J.T. Hidding	-	-	-
Drs. M.G.G. Hobbelink	-	-	-
Dr. J. Hoekstra-Weebers	-	-	-
Dr. Y. Jonasse	-	-	-
Dr. C.M. Kets	-	-	-
Prof. dr. H.J. de Koning	-	Beckman	-
Dr. E.J.T. Krul	-	-	-
Dr. Y.M. van der Linden	-	-	-
Dr. M.B.E. Menke-Pluymers	-	-	Sanofi-Aventis, GSK, Roche, Amgen
Dr. J.W.S. Merkus	Astra Zeneca	Astra Zeneca	-
Prof. dr. M.F. von Meyenfeldt	Nutricia	-	Nutricia
Prof. dr. J.W.R. Nortier	Pfizer, Novartis, Roche	Astra Zeneca	Astra Zeneca, Pfizer, Roche
Drs. A.I.M. Obdeijn	-	-	-
Prof. dr. E.J.T. Rutgers	-	-	-
Dr. M.J.C. van der Sangen	-	-	Roche
G.M. Smit-Hoeksma MaNP	Astra Zeneca	-	-
Dr. C.H. Smorenburg	Roche	Astra Zeneca	-
L.K. Tang-Liu	-	-	-
Dr. G. van Tienhoven	-	-	-
Prof. dr. V.C.G. Tjan-Heijnen	Sanofi-Aventis, Astra Zeneca	Sanofi-Aventis, Roche, Astra Zeneca, Amgen	Roche, Astra Zeneca
Drs. T. van Vegchel	-	-	-
H.P.M. Verdonk	-	-	-
Dr. J. Wesseling	Roche	-	Roche
Dr. P.J. Westenend	-	-	-
J. Witkamp-van der Veen	-	-	-
Dr. L.A.E. Woerdeman	Allergan	-	-
Dr. H.M. Zonderland	-	-	Prime Oncology

5. Literatuursearches en evidencetabellen

Algemene informatie over de gevolgde zoekstrategie is te vinden in de [methodology description](#).

Uitgangsvraag 1:

Wat is de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde en haalbaarheid van MRI naast mammografie in plaats van alleen mammografie bij vrouwen met een verhoogd risico op mammacarcinoom op grond van familiale belasting?

- [Evidence tables](#)
- [Critical appraisal](#)
- Evidence report is opgenomen in het hoofdstuk [screening](#)

Uitgangsvraag 2:

Wat zijn de verschillen in lokale controle, cosmetiek en overleving tussen hypofractionering bestralingsschema's en de huidige (langdurige) bestralingsschema's bij patiënten die MST hebben ondergaan?

- [Evidence tables](#)
- [Critical appraisal](#)
- Evidence report is opgenomen in het hoofdstuk [loc\(oregion\)ale behandeling](#)

Uitgangsvraag 3:

Wat zijn de verschillen in locoregionale controle en overleving bij het al dan niet toepassen van adjuvante systemische therapie of regionale behandeling van de oksel bij patiënten met (sub) micrometastasen in de oksel SWK?

- [Evidence tables](#)
- [Critical appraisal](#)
- Evidence report is opgenomen in het hoofdstuk [loc\(oregion\)ale behandeling](#)

Uitgangsvraag 4:

Welke nieuwe vormen van risicoprofilering zijn - in tegenstelling tot de traditionele prognostische factoren als tumorgrootte, lymfklierstatus en tumorgradering - van invloed op de keuze om al dan niet te starten met adjuvante behandeling bij patiënten met een invasief mammacarcinoom (5-30 mm) en maximaal 3 lymfkliermetastasen, en verschilt dit bij patiënten < 50 jaar, tussen 50 en 70 jaar en ouder dan 70 jaar?

- [Evidence tables](#)
- [Critical appraisal](#)
- Evidence report is opgenomen in het hoofdstuk [risicoprofilering](#)

6. Poliklinieken erfelijke tumoren en klinisch genetische centra

Polikliniek Familiaire Tumoren

Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis

Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam

Tel: (020) 512 91 11 / 78 29

www.nki.nl

pft@nki.nl

Polikliniek Erfelijke Tumoren

Erasmus MC - Daniel den Hoed

Groene Hilledijk 301, 3075 EA Rotterdam

Tel: (010) 439 16 53 (ma/di/do van 9.00 - 17.00 uur)

www.erasmusmc.nl

Afdeling Klinische Genetica

Leids Universitair Medisch Centrum

K5-R

Postbus 9600, 2300 RC Leiden

Tel: (071) 526 80 33 (ma t/m vrij van 8.00 - 10.00//10.30 - 12.30//13.00 - 17.00 uur)

www.lumc.nl/klingen

Afdeling Klinische Genetica

Academisch Medisch Centrum (AMC)

Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam

Tel: (020) 566 52 81

www.amc.nl

Afdeling Klinische Genetica

VU Medisch Centrum
Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam
Tel: (020) 444 01 50 (ma t/m vrij van 8.30 - 17.00 uur)
www.vumc.nl

Afdeling Klinische Genetica
Universitair Medisch Centrum Groningen
Postbus 30.001, 9700 RB Groningen
Tel: (050) 361 72 29
www.azg.nl
klin.genetica@medgen.umcg.nl

Afdeling Klinische Genetica
Erasmus MC
Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam
Tel: (010) 703 69 15
www.erasmusmc.nl
Locatie Daniel den Hoed
Postbus 5201, 3008 EA Rotterdam
Tel: (010) 704 16 53
www.erasmusmc.nl

Afdeling Medische Genetica
Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU)
Lokatie Wilhelmina Kinderziekenhuis
huispostnummer: KC04.084.2
Postbus 85090, 3508 AB Utrecht
T (030) 250 38 00 (ma t/m vrij van 8.30 - 12.00//13.00 - 16.45 uur)
www.umcutrecht.nl/erfelijkheid
erfadv@umcutrecht.nl

Afdeling Klinische Genetica
Universitair Medisch Centrum St. Radboud
Locatie Nijmegen: UMC St. Radboud
huispostnummer: 417
Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
Tel: (024) 361 39 46 (ma t/m vrij van 8.30 - 12.30//13.30 - 17.00 uur)
www.humangenetics.nl
klingen@antrg.umcn.nl

Locatie Enschede: Medisch Spectrum Twente
Afdeling Cytogenetica
Tel: (053) 487 39 20

Afdeling Klinische Genetica
Academisch Ziekenhuis Maastricht
Locatie Maastricht
Postbus 8500, 6202 AZ Maastricht
Tel: (043) 387 58 55
www.genetica.azm.nl
Locatie Veldhoven
Maxima Medisch Centrum
Postbus 108, 5500 AC Veldhoven
Tel: (040) 888 83 00 (ma t/m vrij van 8.00 - 16.30 uur)

Locatie Venlo
VieCuri Medisch Centrum
Tegelseweg 210, 5912 BL Venlo
Tel: (043) 387 58 55 (afspraken lopen via de polikliniek locatie Maastricht)

7. Adreslijst patiëntenorganisaties



BorstkankerVereniging Nederland
Postbus 8065
3503 RB Utrecht

Telefoon (030) 291 72 22
Fax (030) 291 72 23
E-mail info@borstkanker.nl
Website www.borstkanker.nl



**Nederlandse Federatie van
Kankerpatiëntenorganisaties**

Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties
Postbus 8152
3503 RD Utrecht

Telefoon (030) 2916090 (bereikbaar tijdens kantooruren)
Fax (030) 6046101
E-mail secretariaat@nfk.nl
Internet www.nfk.nl of www.kankerpatient.nl



KWF Kankerbestrijding
Postbus 75508
1070 AM Amsterdam

Telefoon (020) 570 05 00
Fax (020) 675 03 02
E-mail via een [formulier](#) op de website
Internet www.kwf.nl of www.kwfkankerbestrijding.nl

KWF Kanker Infolijn: (0800) 022 66 22 (gratis) Voor patiënten en hun naasten met vragen over kanker
(ma - vrij: 9.00 - 12.30 en 13.30 - 17.00 uur)

Notities

Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie)

A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	gerandomiseerd, vergelijkend, klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie
B	gerandomiseerde, klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek)
C	niet-vergelijkend onderzoek
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Voor artikelen betreffende diagnostiek

A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde, goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
C	niet-vergelijkend onderzoek
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Niveau van bewijs van de conclusies

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

Disclaimer

Disclaimer:

De informatie op de website www.oncoline.nl en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. Het IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met de IKNL middels e-mail: oncoline@iknl.nl

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website www.oncoline.nl of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

Externe links

De website www.oncoline.nl en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.