

Operabele tumoren		Werkafspraken
 Sint-Maarten algemeen ziekenhuis emmaüs	Inhoudelijk goedkeurder	Dominique De Bal
	Geldig vanaf	07/05/2024
	Referentie	AZSTM-007238
	Versie	2.0

Inhoud

1	DIAGNOSTIEK	3
1.1	Triple diagnostiek.....	3
1.1.1	Indicaties NMR en/of CEM:	3
1.2	Histologische confirmatie van maligniteit voor operatie	3
1.3	Letsels die op corebiopsie aanleiding moeten geven tot een excisie:	4
2	PREOPERATIEVE DIAGNOSE EN STADIËRING	5
3	HISTOLOGIE.....	6
3.1	Elementen die dienen opgenomen te worden in het APO-verslag:	6
3.1.1	Corebiopsie	6
3.1.2	Resectie.....	6
4	TNM STADIËRING	7
5	HEELKUNDE	10
5.1	Mastectomie versus borstsparend (BCT):	10
5.1.1	Preoperatieve beeldvorming	11
5.1.2	Sentinelprocedure.....	11
5.1.2.1	Vorbereiding:	11
5.1.2.2	Uitvoeren van onderzoek:	11
5.1.3	Techniek BCT	13
5.1.4	Peroperatieve beoordeling van de snijranden.....	13
5.2	Sentinel node procedure	14
5.2.1	Indicaties.....	14
5.2.2	Contra-indicaties.....	14
5.2.3	Procedure	14
5.2.4	Indicatie tot okselevidement	15
5.3	Supportief beleid postoperatief	15
6	RECONSTRUCTIEVE CHIRURGIE.....	16
6.1	Borstreconstructie na mastectomie.....	16
6.2	Partiële borstreconstructie na tumorectomie.....	17
6.3	Aanverwante plastische chirurgie ingrepen.....	18
7	OLIGOMETASTATISCHE ZIEKTE	19
8	BORSTCARCINOOM BIJ MANNEN.....	19
9	BORSTCARCINOOM BIJ ZWANGEREN	19
10	ZWANGERSCHAP NA BORSTCARCINOOM	19
11	ERFELIJKE CARCINOMEN	20
11.1	Familaal voorkomen en erfelijk borst- en eierstokkanker (HBOC)	20
11.2	Risicofraterificatie.....	20
11.3	Erfelijkheidsonderzoek.....	21
11.4	Implicaties positief testresultaat	25
11.4.1	Behandeling van borst- en eierstokkanker bij gekende mutatie draagster .	25
11.4.2	Opvolging na borst- en eierstokkanker bij gekende mutatie draagster	26
11.4.3	Profylactische heerkunde – chemopreventie.....	27
11.4.4	Counseling voor predictieve testing in de familie.....	30

11.5	BRCA1/2	30
11.6	Minder frequente mutaties gerelateerd aan hereditair borstkanker	33
11.6.1	CHEK2	33
11.6.2	PALB2	34
11.6.3	ATM	35
11.6.4	TP53	38
11.6.5	PTEN	39
11.6.6	CDH1	40
11.6.7	STK11	40
11.6.8	NBN	41
11.6.9	NF1	42
11.6.10	CDKN2A	42
11.7	Minder frequente mutaties gerelateerd aan hereditair ovariumcarcinoom	43
11.7.1	BRIP1	43
11.7.2	RAD51C, RAD51D en risico op ovariumcarcinoom	43
12	RADIOTHERAPIE	45
12.1	RT INDICATIES	45
12.1.1	Borst/thoraxwand:	45
12.1.2	Lymfeklieren	45
12.2	RT DOSIS EN FRACTIONATIE	46
13	BEPALEN VAN PREDICTIEVE FACTOREN	47
13.1	ER en PR	47
13.2	HER2 (c-Erb-B2)	48
13.3	Ki67	49
13.4	Androgenreceptor (AR)	49
13.5	GEP – NGS en PD-L1	49
14	SYSTEMISCHE THERAPIE	49
14.1	Wanneer adjuvante chemotherapie?	49
14.2	WELKE CHEMOTHERAPIE?	51
15	ADJUVANTE HORMONALE THERAPIE	52
15.1	Algemeen	52
15.2	Premenopauzale vrouwen	53
15.3	Definitief postmenopauzale patiënten	53
15.3.1	Laag risico tumoren	53
15.3.2	Intermediair risico tumoren	53
15.3.3	Hoog risico tumoren	54
15.3.4	Extended adjuvant	54
15.3.5	Nota	54
15.4	Indicatie adjuvante bifosfonaten	54
16	NEO-ADJUVANT BELEID	54
16.1	Indicaties	54
16.2	Bilan	55
16.3	Schema's	55
16.4	Heelkunde	55
17	ADJUVANTE EN NEO-ADJUVANTE CHEMOTHERAPIESCHEMA'S	56
17.1	Nevenwerkingen	56
17.2	Dosisreducties	56
17.3	Aandachtspunten	56

1 DIAGNOSTIEK

1.1 Triple diagnostiek

Klinisch onderzoek

Beeldvorming

APO onderzoek

1.1.1 Indicaties NMR en/of CEM:

- discordante beeldvorming (klinisch palpabel of echografisch positief en mammografisch occult, merkelijk verschil in afmetingen)
- in situ letsel bij grotere zones (twijfel rond haalbaarheid borstsparende chirurgie) / letsels met hogere graad en in situ letsels die worden gevonden zonder aanwezigheid van microcalcificaties
- moeilijke interpretatie mammo- en echografie (dens borstklierweefsel)
- vermoeden multifocaliteit of multicentriciteit
- invasief lobulair carcinoma
- Paget zonder duidelijk onderliggende tumor
- cT0N1 tumoren
- borstkanker bij premenopauzale vrouwen en jonger dan 40 jaar en/of BRCA draagster
- vóór opstart neo-adjuvante therapie en preoperatief
- indien men partiële borstbestraling overweegt.

NMR borsten bij premenopauzale vrouwen gebeurt best in de tweede week na de menses om kans op vals positieven te verminderen. Bij nieuwe bevindingen op NMR: nieuwe second look echografie en eventueel biopsie moet gebeuren vóór heekunde. Het MR-verslag vermeldt de locatie zo nauwkeurig mogelijk.

1.2 Histologische confirmatie van maligniteit voor operatie

Corebiopsie van de primaire tumor onder echogeleide:

Minstens 2-3 degelijke weefsel cilinders (zowel benigne als maligne) – afhankelijk van 14-16G naald.

Ook FNAC (eventueel corebiopsie) van echografisch suspecte klieren, voor de cortextdikte hanteren we een limietwaarde van 2,5 mm of asymmetrisch verdikte cortex.

De uitgebreidheid van aantasting van de axilla dient vermeld te worden, zeker in gevallen van beperkte aantasting op beeldvorming.

Aanprikken van verschillende klieren op klinische indicatie.

Zowel voor cytologisch onderzoek als voor corebiopsie/mammotoom is het aangewezen de diagnostische categorie te rapporteren volgens de Europese richtlijnen.

Voor EUSOMA-geaccrediteerde labo's dient de biopsie (indien elders gebeurd) gereviseerd te worden pre-heekunde.

Borstcytologie coderingen:

Voor alle cytologie in kader van borstkliniek, dus ook tepelverlies, cyste en punctie axilla.

C1	onvoldoende
C2	benigne
C3	atypie, waarschijnlijk benigne
C4	verdacht voor maligniteit
C5	maligne

Borstbiopsie coderingen:

Enkel te gebruiken voor corebiopsie of mammotoombiopsie (dus niet brede excisie of mastectomie).

B1	niet interpreteerbaar/enkel normaal weefsel	
B2	benigne	
B3	onduidelijk maligne potentieel	
B4	verdacht voor maligniteit	
B5	maligne	
	B5a	in situ carcinoma
	B5b	invasief carcinoma
	B5c	invasiviteit niet beoordeelbaar
	B5d	andere maligniteit

1.3 Letsels die op corebiopsie aanleiding moeten geven tot een excisie:

- elk type carcinoma, zowel invasief als in situ
- atypische ductale hyperplasie
cave: dient niet geëxciseerd te worden: UDH (Usual ductal hyperplasia = hyperplasie zonder atypie)
- atypische lobulaire hyperplasie en LCIS, samen lobulaire neoplasie
zeker indien het gaat om een pleiomorf type LCIS of om een klassiek type LCIS (al dan niet grootcellig) met ofwel comedonecrose ofwel massavormende kenmerken
- alle papillaire letsels
deze groep omvat:
 - benigne intraductaal papilloma: eventueel exciseren met mammotoom, na overleg of vacuumexcisie biopsie/ clip ter plaatse laten
 - papilloma met foci van atypie of carcinoma in situ
 - DCIS met papillair groeipatroon
 - invasief papillair carcinoma
 - intraductaal papillair carcinoma
 - solied papillair carcinoma
 cave: dient echter niet geëxciseerd te worden: micropapillaire hyperplasie
- radial scar
- fibro-epitheliale letsels
 - fibro-epitheliaal letsel met tekenen van toegenomen cellulariteit (phyllodes)
 - fibro-adenoma met tekenen van atypie of carcinoma in situ
 - fibro-adenomen met snelle groei of subjectieve hinder
 cave: dient echter niet geëxciseerd te worden

- fibro-adenoma ontstaan voor de leeftijd van 30 jaar (cave >30 jaar): bewezen met triple diagnostiek wel excisie bij giant FA/subjectieve last
- fibro-adenoma met UDH
- hamartoma (ook hier zo groei of subjectieve hinder toch verwijderen)
- letsels met cilindrische cellen: vlakke atypie
- cilindrische celmetaplasie zonder atypie dient echter niet geëxciseerd te worden
- mucocoele-like letsels dienen altijd geëxciseerd te worden omwille van de DD met colloïd carcinoma
- cystische secretoire hyperplasie
- bij discordantie van de triple diagnostiek

2 PREOPERATIEVE DIAGNOSE EN STADIËRING

Mammo/Echo +/- ABUS

Final Assessment Categories			
Category		Management	Likelihood of cancer
0	Need additional imaging or prior examinations	Recall for additional imaging and/or await prior examinations	n/a
1	Negative	Routine screening	Essentially 0%
2	Benign	Routine screening	Essentially 0%
3	Probably Benign	Short interval-follow-up (6 month) or continued	>0 % but ≤ 2%
4	Suspicious	Tissue diagnosis	4a. low suspicion for malignancy (>2% to ≤ 10%) 4b. moderate suspicion for malignancy (>10% to ≤ 50%) 4c. high suspicion for malignancy (>50% to <95%)
5	Highly suggestive of malignancy	Tissue diagnosis	≥95%
6	Known biopsy-proven	Surgical excision when clinical appropriate	n/a

Pre-excisionele histologische diagnose is noodzakelijk.

Bloedonderzoek: cofo, stolling, levertesten, ionogram, calcium, fosfor, nierfunctie, CA15.3.

Hormonaal bilan op indicatie.

CT thorax-abdomen zonder per oraal contrast op indicatie.

Echo axilla: in zelfde zitting als core met aandacht voor de uitgebreidheid van de axillaire aantasting.

NMR borsten: indicatiestelling in overleg met de radiologen

- discordante beeldvorming (verschil tussen afmetingen op echo en mammo)
- moeilijk interpreteerbare mammo en echo/dens borstklierweefsel

- vermoeden multifocaliteit of multicentriciteit
- Paget zonder duidelijk onderliggende tumor
- cT0N+ tumoren
- BRCA-draagsters
- voor start neo-adjuvante chemotherapie en preoperatief
- invasief lobulair carcinoom

Bij nieuwe bevindingen op MRI, dient een nieuwe controle-echo uitgevoerd te worden met histologische bevestiging.

PET-CT:

- bij N2
- bij cT4
- bij hoge CA15.3
- bij verdachte beeldvorming

BRCA-screening: TABEL

Bij lobulaire carcinomen dezelfde indicaties maar voorkeur whole body MRI
Multidisciplinaire preoperatieve bespreking.

3 HISTOLOGIE

3.1 Elementen die dienen opgenomen te worden in het APO-verslag:

3.1.1 Corebiopsie

- histologisch type (volgens meest recente WHO)
- differentiatiegraad (volgens de Nottingham methode)
- lymfovasculaire permeatie
- perineurale groei
- aanwezigheid van DCIS
 - Architecturaal patroon
 - Comedonecrose: aan/afwezig
- prognostische en predictieve factoren (cfr. infra)
- Aanwezigheid van microverkalkingen
- Necrose
- sTIL's (stromale tumor infiltrerende lymfocyten) --> peri-tumoraal stromaal ontstekingsinfiltraat)

Op CNB

(mag ook herhaald op resectie specimen doch cave methodologie na NACT)
(voorkeur op resectiestuk bij heterogeniteit)

% stroma dat wordt ingenomen door TIL's:

geen, beperkt <20%, matig 20-50%, fors >50%

= prognostische marker: hoge TIL's ~ betere outcome en respons op NACT bij TN en HER2+ BrC

Ref.: The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: Recommendations by an International TILS Working Group 2014 Article in Annals of Oncology · September 2014 DOI: 10.1093/annonc/mdu450

3.1.2 Resectie

- histologische type (volgens meest recente WHO)

- differentiatiegraad (volgens de Nottingham methode)
- tumorgrootte
- afstand tot de snijranden: positieve snijrand (lengte vermelden in mm)
- lymfovasculaire permeatie
- perineurale invasie
- aanwezigheid van DCIS:
 - Nucleaire graad
 - Architecturaal patroon
 - Comedonecrose: aan/afwezig
 - Relatie tot de invasieve tumor
 - Grootte (invasief + DCIS)
 - Afstand tot snijrand
- Lymfeklierstatus:
 - Aantal lymfeklieren
 - Aantal met metastasen
 - Aantal met kapseldoorbraak
 - Diameter van de grootste meta
- TNM stadium
- Na NACT:
 - Residual Cancer Burden (RCB):
 - Online calculator: www.mdanderson.org/breastcancer_RCB
 - RCB-0 : complete pathologische respons = pCR
 - RCB-I : minimal burden
 - RCB-II : moderate burden
 - RCB-III : extensive burden
 - --> predictief voor herval en survival voor alle borstkanker subtypes (dr. Symmans ASCO 2020)

4 TNM STADIËRING

Volgens geldende meest recente TNM

Bij multipiele simultane tumoren in één borst wordt de grootste tumor gebruikt voor classificatie.

Simultane bilaterale borsttumoren moeten onafhankelijk geklasseerd worden. Voor cTNM geldt zowel het klinisch onderzoek als beeldvorming.

Tx	primary tumor can not be assessed
T0	no evidence of primary tumor
Tis	carcinoma in situ
Tis(DCIS)	ductal carcinoma in situ
Tis (LCIS)	lobular carcinoma in situ
Tis (Paget's)	Paget's disease of the nipple with no tumor (when associated with a tumor, it is classified according to the size of the tumor)
T1	tumor 2 cm or less in greatest dimension

T1mic	micro-invasion 0,1 cm or less in greatest dimension. When there are multiple foci of micro-invasion, the size of only the largest focus is used to classify the micro-invasion (do not use the sum of all individual foci). The size of multiple foci should be noted however as with multiple larger invasive carcinomas.
T1a	tumor not more than 0,5 cm in greatest dimension
T1b	tumor more than 0,5 cm but not more than 1 cm in greatest dimension
T1c	tumor more than 1 cm but not more than 2 cm in greatest dimension
T2	tumor more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension
T3	tumor more than 5 cm in greatest dimension
T4	tumor of any size with direct extension to (a) chest wall or (b) skin, only as described below. Chest wall includes ribs, intercostal muscles and serratus anterior muscle, but not pectoralis muscle.
T4a	extension to chest wall, not including pectoralis muscle
T4b	edema (including peau d'orange) or ulceration of the skin of the breast, or satellite skin nodules confined to the same breast
T4c	both T4a and T4b
T4d	inflammatory carcinoma. This is characterized by diffuse, brawny induration of the skin with an erysipeloid edge, usually with no underlying mass. Dimpling of the skin, nipple retraction or other skin changes, except those in T4b and T4d, may occur in T1, T2 or T3 without affecting the classification.

Nx	lymph nodes cannot be assessed (e.g. previously removed)
N0	no regional lymph node metastasis
N1	metastasis in movable ipsilaterale axillary lymph node(s)
N2	metastasis in fixed ipsilateral axillary lymph node(s) or in clinically apparent* ipsilateral internal mammary lymph node(s) in the absence of clinically evident axillary lymph node metastases
N2a	metastasis in axillary lymph node(s) fixed to one another or to other structures
N2b	metastasis only in clinically apparent* ipsilateral internal mammary lymph node(s) in the absence of clinically evident axillary lymph node metastases
N3	metastasis in ipsilateral infraclavicular lymph node(s) with or without axillary lymph node involvement, or in clinically apparent* ipsilateral internal mammary axillary lymph node metastasis, or metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
N3a	metastasis in infraclavicular lymph node(s)
N3b	metastasis in internal mammary and axillary lymph nodes
N3c	metastasis in supraclavicular lymph node(s)

Mx	distant metastasis can not be assessed
M0	no distant metastasis
M1	distant metastasis

pT1	tumor maximaal 2 cm
pT1mic	maximaal 0,1 cm
pT1a	meer dan 0,1 cm, maximaal 0,5 cm
pT1b	meer dan 0,5 cm, maximaal 1 cm
pT1c	meer dan 1 cm, maximaal 2 cm
pT2	tumor meer dan 2 cm, maximaal 5 cm
pT3	tumor meer dan 5 cm
pT4	uitbreiding naar thoraxwand of huid
pT4a	uitbreiding naar thoraxwand (niet musculus pectoralis)
pT4b	ulceratie huid of satellietletsel in huid van dezelfde borst
pT4c	zowel pT4a als pT4b
pT4c	inflammatoir carcinoma

pN0	geen lymfekliermetastasen
pN1mi	micrometastasen, groter dan 0,2 mm, maximaal 2 mm
pN1a	metastase in 1-3 ipsilaterale lymfeklieren, minstens 1 groter dan 2 mm
pN1b	metastase in klier van mamma interna, opgespoord door sentinelprocedure, maar klinisch niet duidelijk
pN1c	combinatie van pN1a en pN1b
pN2a	metastase in 4-9 ipsilaterale lymfeklieren, minstens 1 groter dan 2 mm
pN2b	metastase in klier van mamma interna, klinisch duidelijk, zonder axillaire metastasering
pN3a	metastase in 10 of meer ipsilaterale lymfeklieren, minstens 1 groter dan 2 mm of in intraclaviculaire lymfeklier
pN3b	metastase in klier van mamma interna, klinisch duidelijk, met tevens axillaire metastasering of metastase in meer dan 3 axillaire klieren en metastase in klier van mamma interna, opgespoord door sentinelprocedure, maar klinisch niet duidelijk
pN3c	metastase in supraclaviculaire lymfeklier

pM0	geen metastasen op afstand
pM1	metastasen op afstand

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T0-T1	N1 (mi)	M0
Stage IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stage IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stage IIIC	any T	N3	M0
Stage IV	any T	any N	M1

5 HEELKUNDE

5.1 Mastectomie versus borstsparend (BCT):

Wordt best pre-operatief multidisciplinair geëvalueerd.

T0-2 tumoren, (nastreven negatieve snijranden (no ink on tumour) met bewaring van cosmesis).

Kleine tumoren onmiddellijk onder de huid met doorgroei tot in de huid: individueel te bekijken.

In de beslissing dient rekening gehouden te worden met:

- afhankelijk van tumordiameter en borstvolume en ligging van de tumor;
- voorkeur van patiënt respecteren;
- fysieke of psychische redenen;
- neo-adjuvante therapie in overweging nemen, zeker bij TNBC of HER2-positieve tumoren (zie hoofdstuk lokaal gevorderd borstcarcinooma);
- Afhankelijk van de respons op neo-adjuvante therapie
- multicentrische of multifocale tumoren die in 1 brede excisie kunnen worden weggenomen (eventueel borstsparend).

Contra-indicaties voor BCT:

Indien geen adjuvante radiotherapie mogelijk of gewenst.

Bij laag-risico ipsilateraal recidief (>3 jaar na eerste diagnose) kan PBI overwogen worden en dus mastectomie vermeden.

Multicentrische ziekte niet in 1 brede excisie wegneembaar (individueel te bekijken of dubbele brede excisie haalbaar is) Positieve sectievlakken zonder mogelijkheid tot recoupe.

5.1.1 Preoperatieve beeldvorming

Bij kleine of niet palpabele tumoren kan een huidmarkage en/of harpoenlocalisatie preoperatief worden uitgevoerd.

5.1.2 Sentinelprocedure

De sentinelnode is de eerste lymfeklier die de lymfatische drainage van een orgaan of lichaamsgebied verzorgt.

5.1.2.1 Voorbereiding:

Patiënt:

Nuchter voor de ingreep indien procedure op dag van ingreep.

Radiofarmaconbereiding:

99m-Tc nanocolloïd (Nanocoll, Ge Healthcare), 5mCi (185 MBq) tot 150 mCi (5550 MBq) in 1 à 5 ml eluaat toevoegen aan Nanocoll, overdruk uithalen, aantal malen omkeren om deeltjes in suspensie te brengen, incubatietijd 45 minuten, mengen net voor optrekken patiëntendosis, 6 uur stabiel na bereiding.

Dosis (volwassenen):

Interventie op de dag zelf: 4 subcutane injectiespuiten Nanocoll van 0.5 mCi (18.5 MBq) met een totale activiteit van 2 mCi (74 MBq).

Interventie op de volgende dag: 4 subcutane injectiespuiten Nanocoll van 2 mCi (74 MBq) met een totale activiteit van 8 mCi (296 MBq).

5.1.2.2 Uitvoeren van onderzoek:

Benodigde medisch/verpleegkundige gegevens: duidelijke identificatie van de patiënt (naam en voornaam, geboortedatum of patiëntenklever), aanvraag van de behandelende geneesheer met vermelding van de klinische indicatie voor het onderzoek.

Uitvoeren van de injecties:

Bij palpeerbare borsttumoren in bovenste buitenkwadranten en niet palpeerbare tumoren: retro-areolaire injectie.

Uitvoeren van onderzoek zelf:

Invoeren van de patiënt in computer met onderzoeksprotocol: Sentinel Node.

Positionering van patiënt:

In ruglig.

Opnames:

Eventueel uitvoeren van een dynamische lymfoscintigrafie onmiddellijk na de inspuiting.

Na 20 minuten tot 120 minuten: laattijdige opnames met localisatie van de sentinelnode.

Bij borsttumoren anterieure (contour) en laterale opname incidentie.

Eventueel bijkomende spect voor verdere evaluatie.

Eventuele merking:

Van de approximatieve localisatie van de sentinelnode op de huid met een rode alcoholstift (bij borsttumor elevatie bovenarm 90° om geen verplaatsing te hebben van de sentinelnode in vergelijking met de armpositie tijdens de ingreep).

Formulieren:

Er worden beelden meegegeven voor het operatiekwartier met een beoordeling van het aantal en de localisatie van de gevisualiseerde sentinelnodes.

Duur van het volledig onderzoek:

45 minuten.

Indien de sentinelnode na 120 minuten nog steeds niet zichtbaar is, kan eventueel overgegaan worden tot een enkele intradermale injectie van Nanocolloïd met 15 minuten nadien opnames.

De sentinelnode kan in een beperkt aantal gevallen niet gevisualiseerd worden. Dit gebeurt vooral bij oudere patiënten, obese patiënten en patiënten die reeds een borstingreep hebben ondergaan. Tijdens de ingreep kan Patent Blue gebruikt worden. Soms kan de sentinelnode tijdens de ingreep toch met de gammaprobe gedetecteerd worden ondanks een afwezige visualisatie op de scan.

5.1.3 Techniek BCT

Borstincisie altijd boven de tumor, eventueel met excisie van de huid (alleen voor zeer oppervlakkige tumoren) en volgens de huidlijnen (circumferentieel) of radiaal. Oriëntatie van het resectiestuk voor excisie (2 of 3 onafhankelijke markeringspunten). Plaatsing van clips (bij voorkeur 6, minstens 4) in de tumorectomieholte (belangrijk voor boostbepaling RT en mammografische follow-up).

Indien meer dan 1 weefselfragment wordt verwijderd (bv. recoupe) moet duidelijk aangegeven worden hoe de fragmenten zich ten op zichte van elkaar verhouden. Ook een recoupe dient ondubbelzinnig georiënteerd te worden.

Brede excisie na neo-adjuvante chemotherapie, bredere marges te voorzien. Duidelijk vermelden op APO-aanvraag.

Okselevidement:

Level I, II, III en ruimte van Rotter.

Plaatsing clip op top van het okselevidement.

5.1.4 Peroperatieve beoordeling van de snijranden

Medische beeldvorming

Bij niet-palpabele tumoren en eventueel na neo-adjuvante chemotherapie wordt een stuk radiografie uitgevoerd. Hierbij is een bijkomende oriëntatie met radio-opake clips aangewezen. Deze informatie wordt eveneens doorgegeven aan patholoog-anatomen. Rx-specimen met georiënteerde tumor op plexi-plaat. Alle borstresecties (tumorectomie en mastectomie) dienen onmiddellijk en vers naar het laboratorium voor Pathologische Anatomie gebracht te worden.

5.2 Sentinel node procedure

5.2.1 Indicaties

Tot en met cT4c eveneens bij multifocale en multicentrische tumoren.

Core moet maligniteit aantonen.

FNAC van echografisch suspecte klier negatief. Indien positief, dient individueel bekeken te worden of patiënt in aanmerking komt voor okselevidement.

Geen borstingrepen in de voorgeschiedenis, tenzij kleine ingreep of kleine ingreep waarvan de incisie niet tussen nieuwe tumor en axilla gelegen was.

Bij neo-adjuvante chemo: SN procedure ipv na de NACT, tenzij bij HER2+ positieve tumoren

Akkoord patiënte na info procedure en risico.

Uitzonderlijke bij in situ carcinomen (cfr. hoofdstuk in situ)

cN0: cave postpunctie bij klinisch onderzoek dikwijls voelbare klieren. Het meest betrouwbare klinisch onderzoek moet gebeuren voor de core van de tumor en accuraat in het dossier genoteerd worden, met een tekening.

5.2.2 Contra-indicaties

Vroegere radiotherapie borst/axilla.

Vroegere axillaire chirurgie.

Borstreductieplastie: individueel te bekijken in functie van de ligging van de tumor.

5.2.3 Procedure

Als identificatie wordt de combinatiemethode met radio-isotoop en/of patent blue gebruikt.

- plaatsing van huidmarkage, meestal echografisch in operatiehouding;
- de radio-actieve partikels (99 Tc-nanocolloid) worden op de dienst nucleaire geneeskunde peritumoraal, eventueel infra-areolair ingespoten;
- lymfoscintigrafie: mapping van de sentinelklier(en) met huidlocalisatie
- bij gebruik van patent blue, wordt in OK patent blue intradermaal boven de tumor of retro-areolair;
- peroperatieve identificatie van de sentinelklier gebeurt met de gammaprobe onder visuele begeleiding van de blauwgekleurde lymfevaten;
- verwijdering van de sentinelklier gaat de borstingreep vooraf. Uiteraard dienen palpabele, niet tekenende klieren verwijderd te worden en ook alle klieren waarvan de radio-activiteit hoger is dan 10% van die van de klier met de hoogste radio-activiteit;
- Geen perop onderzoek van de sentinel, dit om onnodige okselevidement te vermijden.
- er worden maximaal 3 klieren als sentinelklieren beschouwd (de chirurg dient aan te duiden welke de sentinelklieren zijn)
- na de brede excisie wordt de axillaire ruimte met de gammaprobe gecontroleerd;
- peroperatoir wordt de sentinelklier enkel onderzocht op indicatie.

5.2.4 Indicatie tot okselevidement

Primair:

- Bij positieve klieren als geen indicatie tot NACT
- bij lokaal ipsilateraal recidief waarbij reeds SN gebeurde in VG
- Indien peroperatief geen sentinel gevonden wordt bij cT1 graad 1-2, geen indicatie voor okselevidement.

Na NACT

- bij uitgebreide axillaire aantasting
- overweeg TAD bij minimale axillaire aantasting voor start NACT en goede respons op NACT

Secundair OE na positieve SN

- enkel indien aantal aangetaste klieren invloed heeft op de keuze van de adjuvante therapie
- alertheid bij lobulaire tumoren
- bij minimale aantasting is geen verdere axillaire behandeling noodzakelijk indien AMAROS bestraling uitgevoerd wordt.
- Bij positieve sentinel/TAD na NACT: steeds vervollediging van het okselevidement. ITC's in sentinel wordt niet beschouwd als positief.

Bij positieve sentinel na NACT: steeds vervollediging van het okselevidement, radiotherapie kan overwogen worden maar is geen wetenschappelijke evidentie.

5.3 Supportief beleid postoperatief

Kinesitherapiebeleid na okselevidement:

- mobilisatie schouder 1x/dag vanaf dag 2. Verder te zetten tot volledige recuperatie van de schouderfunctie.
- dit kan eveneens overwogen worden na sentinelprocedure.
- primaire lymfedrainage wordt niet aangeraden

Uitwendige borstprothese:

- voorlopige prothese zo snel mogelijk na het verwijderen van de drain en heling van de wonde
- silicone prothese: zo litteken goed geheeld ongeveer 6 weken postoperatief

Tromboseprofylaxe: niet systematisch, individueel te bekijken.

6 RECONSTRUCTIEVE CHIRURGIE

Wat?

- herstel volume en vorm
- symmetrie met contralateraal

Meerdere ingrepen tot eindresultaat, totale proces +/- 1 jaar

Praktische richtlijnen:

- Elke patiënte die een mastectomie dient te ondergaan wordt geïnformeerd over de mogelijkheden van borstreconstructie, indien er geen oncologische contra-indicatie is.
- Elke patiënte die informeert naar borstreconstructie wordt hiervoor doorverwezen naar de plastisch chirurg verbonden aan de borstkliniek.

6.1 Borstreconstructie na mastectomie

Contra indicaties:

- Comorbiditeit waardoor een langere narcose niet mogelijk is
- Slechte prognose
- Adjuvante radiotherapie (in geval van implantaatreconstructie)
- Roken (in geval van autologe reconstructie)

Evidence over borstreconstructie:

- Heeft geen invloed op detectie recidief, ziektevrij interval of overleving
- Heeft een positieve invloed op levenskwaliteit
- Indien primair: heeft geen significante invloed op tijdstip start adjuvante radiotherapie of chemotherapie. Te vermijden indien adjuvante radiotherapie/chemotherapie te verwachten is.

Tijdstip:

- Primair: in dit geval is een huidsparende mastectomie mogelijk

Voordelen:

1. Slechts 1 ingreep, slechts 1 herstelperiode
2. Beter esthetisch resultaat
3. Psychologisch minder zwaar voor patiënt

Nadelen:

1. Weinig beslissingstijd voor patiënt
2. Extra operatietijd niet steeds beschikbaar
3. Adjuvante radiotherapie nadelig voor esthetiek

Aandachtspunt ablatief chirurg: bewaren inframammair plooï noodzakelijk voor esthetiek

- Secundair: ten vroegste 6 maanden na chirurgie of beëindigen radiotherapie

Types reconstructie:

- Implantaat reconstructie:

Types	• Na tissue expander • Gecombineerd met myocutane latissimus dorsi flap
Voordelen	• Korte narcose, snel herstel • Technisch eenvoudiger
Nadelen	• Minder esthetisch en functioneel resultaat • Minder goede symmetrie, waardoor meer kans op contralaterale symmetrisatie procedure • Risico op wondproblemen (↑ bij radiotherapie) • Risico op kapselcontractuur (↑ bij radiotherapie) • Risico op implantaatruptuur • Risico op implantaatmalpositie
Opmerking	Indien tissue expander aanwezig voor radiotherapie, slechts partieel opvullen en niet meer bijvullen/reduceren na simulatie.

- Autologe reconstructie

Types	• Gesteelde flappen (o.a. TRAM, LD, TDAP) • Vrije flappen met spier (o.a. vrije TRAM, TUG) • Vrije flappen zonder spier (o.a. DIEP, SGAP, LAP): state of the art
Voordelen	• Geen implantaat gebonden problemen, cfr supra • Beter esthetisch en functioneel resultaat • Evolueert mee met lichaamsgewicht
Nadelen	• Lange narcose, langere herstelperiode • Tweede litteken ter hoogte van donorsite • Risico op flapfalen • Technisch moeilijker • Infrastructuur noodzakelijk

Sinds 2016 ook volledige terugbetaling van autologe reconstructies indien ziekenhuis toegetreden tot de conventie.

Preventieve mastectomie met autologe vrije flapreconstructie is terugbetaald vanaf IBIS-score van 30%.

https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/overeenkomst_borstreconstructie_2019.pdf

6.2 Partiële borstreconstructie na tumorectomie

Contra-indicaties:

- Risico op positieve snederanden;
- T4 tumoren;
- Multicentrische tumoren;
- Inflammatoire tumoren;

Indicaties:

- Vervorming, indeuking aanwezig / te verwachten: grote tumor in kleine borst (tumorectomie >20% van borstvolume), tumorectomie mediale pol en onderpool
- Asymmetrie met contralateraal

Timing:

- Secundair: ten vroegste 6-9 maanden na beëindigen radiotherapie
- Primair tijdens tumorectomie = oncoplastie

Rationale:

- Misvorming van de borsten na borstsparende behandeling is moeilijk te behandelen;
- Laattijdige conversie naar mastectomie wordt moeilijk geaccepteerd door patiënten.

Technieken:

- Locoregionale flappen: MLD-flap, TDAP-flap, LICAP-flap ea;
- Mammaplastie technieken: glandulaire flap: inferior pedicle, Lejour, ea.

6.3 Aanverwante plastische chirurgie ingrepen

Littekencorrecties:

- Om esthetische redenen;
- Om hygiënische redenen;
- Om applicatie externe prothese te vergemakkelijken;
- Om dragen BH te vergemakkelijken.

Tepel – en tepelhofreconstructie:

- Vanaf 6 maanden na reconstructie;
- Onder lokale verdoving.

Contralaterale borst:

- Na mastectomie: borstverkleining;
- Na borstreconstructie: mastopexie, vergroting, verkleining om symmetrie te verbeteren.

Lipofilling:

- Correctie kleine defecten na borstsparende chirurgie of borstreconstructie.

7 OLIGOMETASTATISCHE ZIEKTE

Lokale therapie en aangepaste systemische therapie kan overwogen worden, multidisciplinair te bespreken.

8 BORSTCARCINOOM BIJ MANNEN

Diagnostiek idem.

Pre-operatieve oppuntstelling: steeds CT thorax-abdomen zonder PO contrast.

Behandeling altijd mastectomie met okselevidement of sentinelprocedure (cfr. bovenstaande).

Radiotherapie van de thoraxwand altijd +/- klierstreken in functie van APO.

Adjuverende systemische therapie idem als bij de postmenopauzale vrouw:

- chemotherapie bij high risk
- hormonale therapie: bij voorkeur Nolvadex, AI individueel te bekijken
- rol van castratie niet gekend

Altijd genetische screening ook al is er geen familiale belasting.

9 BORSTCARCINOOM BIJ ZWANGEREN

Borstcarcinoom bij zwangeren dient geïndividualiseerd te worden in functie van de staging en de leeftijd van de zwangerschap.

Chirurgie is steeds mogelijk.

Indien chemotherapie noodzakelijk is, dienen de risico's van chemotherapie tijdens zwangerschap afgewogen te worden tegenover een prematuur geïnduceerde partus.

Cfr. studie Gasthuisberg (Prof. Amant).

10 ZWANGERSCHAP NA BORSTCARCINOOM

Geen contra-indicatie.

Gebaseerd op de recent gepubliceerde POSITIVE trial is het veilig zwanger te worden na 2j antihormonale therapie.

Dit geldt zowel voor receptorpositieve als -negatieve tumoren. Dit geldt ook voor de BRCA-positieve patiënten.

Er dient bij het stoppen van deze adjuvante therapie wel een volledige metastatische oppuntstelling te gebeuren.

Na de zwangerschap wordt aangeraden een hormonale therapie die vroegtijdig werd gestaakt, opnieuw aan te vangen.

11 ERFELIJKE CARCINOMEN

11.1 Familiaal voorkomen en erfelijk borst- en eierstokkanker (HBOC)

Standaardpopulatie:

1/9 tot 1/10 vrouwen ontwikkelt borstkanker en 1/70 ontwikkelt eierstokkanker (1,5%). Meestal niet erfelijk; naarmate men ouder wordt, is het risico op ontwikkelen van borst of eierstokkanker groter.

Familiaal voorkomen: 15%.

Verschillende leden in de familie, doch geen duidelijk overervingspatroon. "Toegenomen aanleg"; omgevingsfactoren, hormonale factoren, levensstijl,... zijn mogelijk meespelende risicofactoren.

Er zijn reeds veel genen gekend die verantwoordelijk zijn voor de toegenomen aanleg van borstkanker, doch de mate van interactie en beïnvloeding door epigenetische factoren is nog niet geheel duidelijk.

Erfelijke (hereditaire) vorm van de ziekte: +/- 5 % van de borstkankers, hiervan is het grootste percentage toe te schrijven aan mutaties op BRCA1-2 genen; andere zijn CHEK2, TP53, PALB2, ATM, PTEN, ...)

11.2 Risicostratificatie

Indicaties om aan erfelijke borstkanker te denken:

- jonge leeftijd (< 50 j)
- multifocaal en/of bilateraal mammacarcinoom
- tumoren in verschillende organen (vaak combinaties van tumoren)
- belangrijke positieve familie anamnese (cave families met weinig vrouwen!)

Criteria voor genetische testing voor erfelijke vormen van borstkanker:

1. Woman with breast cancer + one or more of the following:

- diagnosed $\leq$ 40 yrs
- diagnosed $\leq$ 50 yrs and one relative with bilateral, or ovarian, or breast < 50, or male breast cancer
- bilateral breast cancer and both diagnosed < 50 yrs
- ovarian cancer, any age
- triple negative breast cancer < 60 yrs
- three individuals with breast cancer, one is a first degree relative of the other two (excluding male transmitters) and one diagnosed $\leq$ 50 years
- individual of ethnicity associated with higher frequency of specific mutations (eg, Ashkenazi Jewish): eligible for founder mutation testing
- other family situations (eg multiple pancreatic cancer) with a priori chance of mutation >10% according to BRCAPRO or Evans criteria or Manchester score
- test more than one affected relative if criteria remain positive after excluding the negative case as a phenocopy

2. Woman with ovarian cancer at any age (excludes borderline and mucinous ovarian cancer)

3. Male with breast cancer

4. Individual with pancreatic cancer

- at any age with ≥ 2 first degree relatives (excluding male transmitters) with breast cancer (one diagnosed <50 or bilateral), ovarian cancer, or 2 more pancreatic cancer at any age

5. Family history

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

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

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

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

Het is belangrijk dat deze mensen met familiale belasting opgevangen worden door een multidisciplinair team, met bijzondere expertise in dit domein.

De klinici werken samen met de collega's van het Centrum voor Menselijke Erfelijkheid (CME), een ervaren team van klinische genetici, psychologen en verpleegkundigen om deze groep patiënten zo goed mogelijk te adviseren en begeleiden doorheen de verschillende fasen van diagnose, testing, follow-up en/of preventieve chirurgie.

Indien de patiënt een duidelijke indicatie heeft voor genetische testing kan het bloedstaal worden afgenomen op de raadpleging MBC mits voorafgaandelijke pre-test counseling voor de paneltesting die heden gebeurt (zie ook verder) en mits de aanvragende arts ook de resultaten opvolgt en handelt als deze gekend zijn. In geval van diagnose van een erfelijk kankersyndroom is verwijzing naar het CME aangewezen. Bij nood aan uitgebreidere pre-test counseling, bij mogelijke indicaties voor erfelijkheidsonderzoek buiten de huidige guidelines, of op vraag van de patiënt, kunnen patiënten worden verwezen naar het CME voor uitgebreidere pre-test counseling om de indicatie voor HBOC-testing daar verder te bekijken.

11.3 Erfelijkheidsonderzoek

Diagnostische en predictieve test

- Is er inderdaad een sterk vermoeden van HBOC bij een patiënt met diagnose van mammacarcinoom, kan overgegaan worden tot een genetische screening (**diagnostische test**).
- Als uit het DNA onderzoek van dit aangetast familielid blijkt dat er een pathogene mutatie gevonden wordt in een gen met matig of sterk verhoogd risico op borstkanker, dan gaat het ongetwijfeld over de erfelijke vorm van borst- en ovariumkanker. Pas dan, bestaat de mogelijkheid tot testen van niet-aangetaste familieleden (**predictieve test**).
Predictieve testing vindt uitsluitend plaats na voorafgaande pre-test counseling op het centrum voor menselijke erfelijkheid. De beslissing om deze predictieve test te laten uitvoeren is een moeilijke beslissing die verregaande gevolgen kan hebben en die sterk emotioneel beladen kan zijn. Om mensen te helpen zelf een voor hen

verantwoorde beslissing te nemen, om hen voor te bereiden op het testresultaat en hen te begeleiden bij het kiezen van de voor hen meest geschikte preventieve maatregelen in geval van bewezen mutatie, worden deze patiënten hiervoor opgevangen op het CME door een multidisciplinair team. Dit team heeft aandacht voor de factoren die een rol kunnen spelen bij de beslissingen en voor de behoeften, de vragen en de zorgen die een mogelijke confrontatie met een positief testresultaat kan oproepen.

- Indien de diagnostische of predictieve test aantoont dat de patiënt een mutatie heeft die aanleiding geeft tot een erfelijk kankersyndroom, dan heeft hij/zij 50% kans om dit ook door te geven aan zijn/haar kinderen.
- Is de predictieve test niet afwijkend, m.a.w. heeft deze persoon de mutatie, gekend in de familie, niet overgeërfd, dan kan die ook niet doorgeven aan zijn/haar kinderen.
- **Het individueel risico binnen een familie kan ook bij negatieve testresultaten met het HBOC-panel sterk verhoogd zijn. Daarom moeten ook deze vrouwen zich goed laten opvolgen, volgens matig of sterk verhoogd risico rekening houdend met de resultaten bekomen met de IBIS-calculator volgens onderstaande tabel. Bij stratificatie op basis van de IBIS-calculator kunnen ook negatieve testresultaten in de familie in rekening worden gebracht.**

Familiale belasting borst- en/of eierstokkanker zonder erfelijk kankersyndroom

BORSTKANKER	EIERSTOKKANKER
-------------	----------------

risico 30-40 % op borstkanker (sterk verhoogd risico): vanaf 35 jaar (indien er een gekend familielid is die borstkanker had vóór 40 jaar, dan begint de opvolging 5 jaar vroeger dan die leeftijd): <u>Halfjaarlijks</u>: klinisch onderzoek <u>Jaarlijks</u>: • mammo/echografie tot 75 jaar • MRI borst tot 65 jaar (of tot volledige vervetting borstklierweefsel) (bij voorkeur alternerend met mammo-echografie) risico 17-30% op borstkanker (matig verhoogd risico): vanaf 40 jaar: <u>Halfjaarlijks</u>: klinisch onderzoek <u>Jaarlijks</u>: • mammo/echografie tot 75 jaar • MR borst enkel op advies van de radioloog Na 75 jaar tweejaarlijkse mammografie overwegen zo levensverwachting > 5 jaar en ifv algemene toestand.	Enkel borstkanker in de familie, geen eierstokkanker: geen systematische screening of profylactische heekunde Zowel borstkanker als eierstokkanker in de familie: vanaf 30 jaar: jaarlijks klinisch onderzoek, bloedname (CA 125) en TVE BSO vóór de leeftijd van 50j
Zowel voor mutatie draagsters als voor vrouwen met een familiale belasting met hoog individueel lifetime risk bestaat de mogelijkheid om een preventieve mastectomie te laten uitvoeren.	

Hereditary Breast and Ovarian Cancer Panel (HBOC-panel)

De twee genen die het belangrijkste aandeel hebben in de groep van erfelijke borst- en/of eierstokkanker zijn het BRCA1-gen op chr17 en het BRCA2-gen op chr13. Beide genen samen spelen een rol in ongeveer 20-30% van de duidelijke erfelijk belaste families.

Hiernaast zijn de voorbije jaren meerdere hereditaire predispositie genen beschreven met sterk verhoogd risico (TP53, PALB2, PTEN), matig verhoogd risico (CHEK2, ATM, NF1, NBN), nog onbekende risicoverhoging (CDH1, STK11, BARD1, RAD51C, CDKN2A ...). Er zijn ook germline mutaties beschreven die voornamelijk een verhoogd risico lijken te hebben voor ovariumcarcinoom (o.a. RAD51C, RAD51D, BRIP1). Voor deze genetische alteraties is er actueel onvoldoende evidentie voor een verhoogd risico op mammacarcinoom.

Door de hoge sequencingcapaciteit van next generation sequencing is er sinds november 2015 overgeschakeld op een kankergenpanel ter detectie van HBOC en HNPCC (Lynch Syndroom).

Bij elk staal worden er 25 genen nagekeken op (punt)mutaties. Voor de BRCA1/2 genen worden ook de exonische deleties en duplicaties opgespoord. Het kankerpanel bestaat uit volgende genen:

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

CDKN2A zou uitzonderlijk relevant kunnen zijn voor de diagnostiek van erfelijk borstkanker bij gelijktijdig voorkomen van familiaal melanoom, doch is geen typisch HBOC-gen en zit dan ook niet in het panel. De diagnostiek hiervoor is afzonderlijk beschikbaar na overleg met dienst menselijke erfelijkheid.

Er is een nationale consensus om volgende resultaten te rapporteren:

- BRCA1/2 pathogene mutaties en c.1100delC in CHEK2
- Duidelijk pathogene mutaties in de andere (hoog penetrante) genen zullen ook vermeld worden (bv. in STK11 of CDH1)
- Duidelijke gekende pathogene mutaties in de MMR genen, die aan de basis kunnen liggen van bv. ovariumcarcinoom (HNPCC: MLH1, MSH2, MSH 6, PMS2)
- Duidelijke en gekende pathogene mutaties in de matig penetrante genen: PALB2, ATM, CHEK2, NBN
- Pathogene mutaties in TP53

Alle andere varianten zullen dus niet gerapporteerd worden; tenzij deze na individuele beoordeling klinisch relevant zouden kunnen blijken.

- In families met een ingewikkelder fenotype (HBOC en andere kankers) kan het aangewezen zijn om alle gewenste testen aan te kruisen zodat alle bevraagde genen volledig worden gecoverd (alle basen gesequenced + bijkomende testen naar exonische deleties en duplicaties voor de aangevraagde genen). Alleen de gekende, pathogene en klinisch relevante mutaties zullen worden gerapporteerd.
- Er werd afgesproken met het CME dat patiënten met een indicatie voor testing voor HBOC, waarbij de test werd uitgevoerd vooraleer het kankergenpanel werd gebruikt en waarbij er enkel mutaties in BRCA1/2 en/of CHEK2 werden uitgesloten, een aanvullende analyse naar de andere genen aangewezen is indien de indexpatiënt een diagnose van borstkanker had op de leeftijd ≤ 35 jaar, of indien er andere sterk suggestieve familiale risicofactoren aanwezig zijn. Deze testen kunnen gebeuren op gestockeerd DNA (aanduiden op aanvraagbon). Uiteraard is pre-test counseling voor paneltesting ook bij deze bijkomende analyse aangewezen, dienen de resultaten te worden opgevolgd, en is verwijzing naar het CME bij positief testresultaat aangewezen.
- In functie van het gemuteerde gen is het risico op ontwikkelen van borst/ovariumcarcinoom en eventueel andere tumoren verschillend evenals de leeftijd van optreden van deze kankers. Dit zal ook consequenties hebben in ons verder beleid wat follow-up en preventieve chirurgie betreft (cfr. infra).

11.4 Implicaties positief testresultaat

11.4.1 Behandeling van borst- en eierstokkanker bij gekende mutatiedraagster

- Patiënten met borstkanker die ook een gekende pathogene mutatie hebben, hebben meestal een verhoogd risico op het ontwikkelen van een contralateraal borstkanker en (vaker vroegtijdig) ipsilateraal recidief.
- Er is geen evidentie dat een borstsparende ingreep gecontraïndiceerd is bij patiënten met een BRCA1/2-mutatie. Bij TP53-mutatiedragers en in mindere mate bij ATM-heterozygoten is er een verhoogde gevoeligheid aan ioniserende straling. De guidelines spreken van onvoldoende evidentie om te adviseren tegen adjuvante radiotherapie, doch er is evenzeer onvoldoende evidentie dat dit veilig is in deze patiëntenpopulatie (wel iets meer geruststellende data voor ATM dan voor TP53), zodat deze factor moet worden meegenomen in de afweging van de therapeutische modaliteit indien bekend.
Niet zelden opteren patiënten in deze situatie voor een bilaterale mastectomie, al dan niet met (onmiddellijke) reconstructie.
- Indien de klinische staging preoperatief doet vermoeden dat er een significante kans is op noodzaak aan adjuvante radiotherapie, wordt doorgaans overwogen om een eventuele reconstructie (samen met de contralaterale pME) in een tweede tijd te laten gebeuren, gezien post-reconstructie radiotherapie mogelijk ongunstige gevolgen heeft op de esthetische resultaten van de reconstructie.
- Aanwezigheid van HBOC-mutatie kan therapeutische implicaties hebben in de neoadjuvante setting en preoperatief:
 - Doorgaans zal Carboplatine worden toegevoegd aan de (neo)adjuvante chemotherapie bij BRCA1/2-mutatie.
 - Relatieve contraïndicatie voor borstsparende heekunde bij TP53-mutatie, onduidelijkheid over effect radiotherapie te bespreken bij ATM-mutatie, verhoogd risico op recidief en second primary te bespreken bij andere mutaties.
 - Beleid m.b.t. contralaterale borst.

Er kan in deze gevallen dan ook een indicatie zijn om een versnelde afhandeling van de mutatieanalyse aan te vragen. Het is eveneens aanbevolen bij diagnose van mammacarcinoom ≤ 35 (≤ 40 bij HER2+ en TNBC) deze versnelde afhandeling te vragen, gezien de probabiliteit op een positief testresultaat en therapeutische implicaties bij deze early onset duidelijk groter is. Het resultaat van de test is dan doorgaans binnen de 8 weken gekend. Het volstaat dit verzoek tot versnelde afhandeling samen met de indicatie (bv. neoadjuvante chemo/Platinum?) te vermelden op de aanvraagbon.

- In adjuvante setting lopen Fase III-studies (oa Olympia trial met olaparib) die benefit van PARP-inhibitoren nagaan bij patiënten met kiembaan BRCA1/1-mutaties.
- Ovariumcarcinoom: in geval van aanwezigheid van een BRCA-mutatie (kiembaan of somatisch) is er bij een platineumsensitief recidief van een hooggradig sereus ovariumcarcinoom na minimaal twee voorafgaande lijnen een indicatie voor Olaparib onderhoudstherapie. (PARP-inhibitor)

11.4.2 Opvolging na borst- en eierstokkanker bij gekende mutatiedraagster

Patiënten met een BRCA1/2-mutatie hebben een gekend verhoogd risico op contralateraal borstcarcinoom (40-60%), doch ook op laattijdig ipsilateraal recidief. Deze risicoverhogingen zijn ook aanwezig bij andere erfelijke vormen van borstkanker. Nauwgezette follow-up blijft dus aan de orde, zeker bij deze die opteerden voor een borstsparende ingreep en/of niet opteerden voor gelijktijdige contralaterale mastectomie.

1. Zelfonderzoek: maandelijks
2. Senologische beeldvorming:

Borst:

- Indien nog borstklierweefsel aanwezig:
 - Mammo-echografie jaarlijks (tot levensverwachting <5 jaar).
 - MR borst jaarlijks (alternerend met mammo-echografie) tot 65 jaar of tot voldoende involutie van het borstklierweefsel (overleg met radioloog).
- Indien bilaterale mastectomie zonder reconstructie (en status na okselevidement):
 - Klinisch opvolgen
- Indien bilaterale mastectomie met reconstructie:
 - Echografie van de littekens om de 6 maanden eerste 5 jaar, hierna jaarlijks tot 15 jaar opvolging of tot levensverwachting <5 jaar)

Oksele:

- Na sentinelprocedure: jaarlijks echografie tot de leeftijd van 70j.
- Na okselevidement: Klinische opvolging.

Patiënten met een voorgeschiedenis van borstkanker die negatief bleken na paneltesting hebben ook na een bilaterale mastectomie met reconstructie een indicatie voor jaarlijkse echografie van de borsten. Bij profylactische bilaterale mastectomie en reconstructie blijft er een klein risico op borstkanker hetgeen te laag wordt geacht om radiologische surveillance te rechtvaardigen.

In functie van het geïdentificeerd erfelijk kankersyndroom moet opvolging voor andere oncologische risico's worden voorzien (cfr. infra).

De opvolging van een mutatiedraagsters na ovariumcarcinoom is niet verschillend van de opvolging bij sporadische ovariumcarcinomen.

11.4.3 Profylactische heekunde – chemopreventie

In functie van het risico op borst- en/of eierstokkanker bij een specifiek erfelijk kankersyndroom kan er een indicatie zijn om de mogelijkheid tot profylactische heekunde (en/of chemopreventie) met patiënte te bespreken. Wat preventieve borstamputatie betreft is het zo dat borstkanker zich relatief goed leent tot screening, en dat na adequate counseling een weloverwogen keuze van de patiënte om te opteren voor opvolging medisch verantwoord is. Alle voor- en nadelen van profylactische mastectomie vs nauwgezette opvolging moeten besproken worden. Patiënte moet op de hoogte zijn van de belangrijke risicoreductie van profylactische heekunde, doch ook van de morbiditeit van deze ingreep alsook van het klein residuele risico op borstkanker na profylactische mastectomie. Er moet worden besproken dat er bij nauwgezette opvolging een grote kans is dat het mammacarcinoom in een vroeg stadium wordt ontdekt, doch ook dat de behandeling van een borstkanker meer impact heeft dan profylactische heekunde, en dat intervalkankers zelfs bij nauwgezette opvolging niet uitgesloten zijn.

De sensitiviteit en specificiteit van klinisch onderzoek, TransVaginale Echografie (TVE) en CA 125 in vroegtijdig opsporen van ovariumtumoren is laag. pBSO is geassocieerd met een risicoreductie tot 96% voor ovarieel/tuba/primair peritoneaal carcinoom en een 77% reductie in mortaliteit. De risicoverhouding tussen opvolging en profylactische heekunde is dus significant anders voor ovariumcarcinoom dan voor borstcarcinoom. Bovendien is het aangetoond dat pBSO op premenopauzale leeftijd een duidelijke risico-reductie op borstcarcinoom teweeg brengt (tot 50% risico reductie; weliswaar als BSO (voor) op 40 jarige leeftijd). De mogelijkheid van pBSO moet worden besproken met patiënten met pathogene BRCA1/2, BRIP1, RAD51C en RAD51D mutaties. (cfr. ook infra)

Voor borstcarcinoma: profylactische mastectomie (pME)

- Totale mastectomie: borst, tepel en tepelareolacomplex evenals een groot deel van de huid wordt verwijderd; geen lymfadenectomie. Als niet voor reconstructie wordt geopteerd, is dit type chirurgie aangewezen. Externe prothesen zullen gebruikt worden postoperatief.
- Huidsparende mastectomie: borst, tepel en tepelareolacomplex worden verwijderd, behoud van de huid en eveneens geen lymfadenectomie. Hierop dient een onmiddellijke reconstructie te volgen met:
 - Autoloog weefsel: DIEP, SGAP, ...
Voorwaarden:
 - Goede algemene conditie
 - Rookstop 3-6 maanden voor de ingreep (cfr. vasoconstrictie bloedvaten,
 - thromboses vasculaire reanastomose, ...)
 - Voldoende weefsel t.h.v. buik of bil (cfr. constructieve heekunde)
 - Prothesen: deels retropectorale positionering

Op te merken:

- **Voor een pME** dient steeds een volledige beeldvorming te gebeuren met Rx mammo/echo en KST (maximaal twee maanden oud). Zo enige twijfel over een gevisualiseerd letsel dient eerst standaard preoperatieve oppuntstelling te gebeuren (uitsluiten noodzaak OE, sentinelpcedure, ...).
- Het resectiestuk wordt steeds gemarkeerd en opgestuurd voor microscopisch nazicht.
- APO:
 - Opsporen macroscopische letsels
 - als geen macroscopisch verdachte zaken, dan biopsie in de 4 kwadranten
- **!! NA pME:**
 - Na pME is er nog een persisterend 2-3% op borstkanker gezien nooit alle borstklierweefsel kan weggenomen worden (paar procent klierweefsel blijft achter)
- Klinische follow-up volstaat (risico onvoldoende om routinematig senologische beeldvorming te verantwoorden)
- Beeldvorming enkel op indicatie
- Vanaf 60-65 jaar wordt doorgaans geen pME meer uitgevoerd igv een BRCA1/2-mutatie:
 - Herstel op deze leeftijd langzamer en moeizamer verloopt
 - De winst van deze chirurgie in de te verwachten levensduur eerder beperkt is op deze leeftijd
 - Nota: Gegevens uit 2009 tonen nog vrij belangrijke penetrantie op oudere leeftijd (65+), en dit werd bevestigd in een recente grote longitudinale cohortstudie zodat een hogere leeftijdsgrens individueel te bekijken is.

Voor ovariumcarcinooma: profylactische bilaterale salpingo-oophorectomie (pBSO)

- Meestal laparoscopische wegname beide tubae tot aan de uteriene hoorn, bij BRCA1 kan combinatie met laparoscopisch geassisteerde vaginale hysterectomie (LAVH) worden overwogen gezien beperkt verhoogd risico op sereus endometriumcarcinoom (doch < 3%)
- pBSO gebeurt niet samen met de pME indien een autologe reconstructie gepland is (meer postoperatieve complicaties, langere operatieduur, ...)
- Peroperatief ook staalname voor cytologie
- Bijzondere aandacht bij APO: adnexen maar ook t;h.v. tuba, serieel opsnijden van tubae volgens het SEE-FIM protocol!
- Verschillende leeftijd van pBSO in functie van type mutatie (cfr. infra)
 - BRCA1: pBSO rond 38-jarige leeftijd
 - BRCA2: pBSO rond 48-jarige leeftijd
 - BRIP1, RAD51C en RAD51D: pBSO rond 48-jarige leeftijd
- Na correct uitgevoerde pBSO is er een zeer klein residueel risico op primaire peritoneale tumoren, doch te klein om specifieke surveillance te rechtvaardigen.
- Menopauzale klachten na pBSO
- Onderzoek heeft aangewezen dat Hormonale Substitutie Therapie (HST) na pBSO niet leidt tot hogere kans op borstkanker in deze groep van patiënten.
- HST kan tot 50-jarige leeftijd voorgeschreven worden bij patiënten die geen borstkanker in de voorgeschiedenis hebben en wiens borsten nog in situ zijn. Er wordt dan wel geopteerd voor niet-combinatiepreparaten (enkel estradiol) indien ook een hysterectomie werd uitgevoerd. Zoniet genieten preparaten zoals Tibolone onze voorkeur.
- Indien patiënte ook al een bilaterale pME liet ondergaan, ligt de keuze van HST duidelijk minder delicaat.
- Cave: vroegtijdig menopauze bij jonge vrouwen: botdensitometrie op te volgen.
- Profylactische bilaterale salpingectomie kan worden overwogen in plaats van pBSO indien oöphorectomy voor de patiënte nog niet aanvaardbaar is. De redenering is dat de meeste ovariumcarcinomen bij BRCA-dragers hun origine kennen in de tubae. Salpingectomie geeft, itt pBSO op premenopauzale leeftijd, geen verlaagd risico op borstkanker. Er is nog onvoldoende prospectief gerandomiseerd onderzoek zodat actueel in de guidelines pBSO de standaard blijft.

Chemopreventie

Het toedienen van bepaalde SERM's (tamoxifen, raloxifene) kan gebruikt worden in de preventie van hormoongevoelig borstkanker bij patiënten met matig en sterk verhoogd risico op mammacarcinoom.

Een meta-analyse van vier studies in 2013 toonde een risk ratio van 0.6-0.7 bij behandeling met tamoxifen gedurende vijf jaar, voornamelijk een daling van de ER-positieve tumoren. Er kon geen significante mortaliteitsreductie worden aangetoond.

Ook voor aromatase-inhibitoren (anastrozole en exemestane, niet voor letrozole) werd er een 50% risicoreductie voor invasief mammacarcinoom en DCIS beschreven. De tolerantie is globaal slechter ivm SERM's (gewrichtslast, osteoporose) doch er is geen verhoogd risico op veneuze tromboembolie.

Deze behandelingsstrategie is enkel te overwegen in postmenopauzale patiënten.

Er is duidelijk minder evidentie voor de toediening van chemopreventie ivm pME en dit is dus geen standaard doch kan overwogen worden bij patiënten die geen profylactische mastectomie wensen te ondergaan.

11.4.4 Counseling voor predictieve testing in de familie

In het verlengde van de hiervoor vereiste pre-test counseling is na een positieve diagnostische test naast bespreken van de implicaties voor de patiënt ook verdere counseling omtrent de implicaties voor de familieleden aangewezen. Verwijzing naar het CME is hiervoor aangewezen.

Indien overgegaan wordt tot predictieve testing in de familie, zullen de symptomatische dragers worden verwezen naar de betreffende disciplines voor het uitvoeren van surveillance, met als doel om een eventuele tumor in een zo vroeg mogelijk stadium zodanig dat therapie beperkt kan blijven met een zo goed mogelijke prognose. In functie van het risico van dergelijke gezonde patiënten moet een goed evenwicht gevonden worden tussen nauwgezette correcte en noodzakelijke follow up versus een aanvaardbare (zo beperkt mogelijke) belasting voor de patiënten.

De voorgestelde modaliteiten en frequentie van surveillance-onderzoeken, alsook de leeftijd waarop deze aanvangt, is in de volgende paragraaf weergegeven per erfelijk kankersyndroom van het HBOC-panel.

11.5 BRCA1/2

Ongeveer een op vijfhonderd mensen in de algemene populatie zijn drager van een pathogene mutatie in BRCA1 of BRCA2. Ze zijn samen verantwoordelijk voor +/- 50% van de afwijkende HBOC-tests in UZ Leuven. Mutaties in een van beide genen worden gedetecteerd in +/- 1% van alle ovariumcarcinomen.

- Mutatie BRCA1 gen: cumulatief risico op 70-jarige leeftijd
Risico van 57%-65% op borstkanker (vaak hooggradig en triple negatief)
Risico van 39-59% op eierstokkanker
- Mutatie BRCA2 gen: cumulatief risico op 70-jarige leeftijd
Risico van 45-57% op borstkanker
Risico van 11-18 % op eierstokkanker

Studies die latere presentatie van borstkanker mee in rekening brengen, tonen een meer vergelijkbaar beeld met nog vrij hoge penetrantie op latere leeftijd van BRCA2, zodat het globaal lifetime-risk op borstkanker zowel voor BRCA1 als BRCA2 op 60-80% kan worden geschat.

- Alle voor- en nadelen van profylactische mastectomie vs nauwgezette opvolging moeten besproken worden. Patiënte moet op de hoogte zijn van de belangrijke risicoreductie van profylactische heekunde, doch ook van de morbiditeit van deze ingreep alsook van het klein residuele risico op borstkanker na profylactische mastectomie. Er moet worden besproken dat er bij nauwgezette opvolging een grote kans is dat het mammacarcinoom in een vroeg stadium wordt ontdekt, doch ook dat de behandeling van een borstkanker meer impact heeft dan profylactische heekunde, en dat intervalekankers zelfs bij nauwgezette opvolging niet uitgesloten zijn.
- Borstcarcinoom treedt vaak op jongere leeftijd op bij patiënten met BRCA1 mutatie (gemiddelde 43 jaar bij BRCA1 mutaties vs 47 jaar bij BRCA2 mutatie). Ook ovariumcarcinoom heeft jongere onset bij BRCA1 mutaties (gemiddeld 50- 51j) ivm BRCA2 mutatiedraagsters (gemiddeld 57-58j). Ook bij BRCA1-mutatie is het risico op ovariumcarcinoom onder de leeftijd van 40 jaar laag.
- Mannelijke mutatiedragers hebben een verhoogd risico op borstkanker. Het lifetime-risk bedraagt 7 procent igv BRCA2-mutatie en 1 % igv BRCA1-mutatie. De mediane leeftijd bij diagnose is 64 jaar. Counseling en verhoogde klinische waakzaamheid is aangewezen doch er wordt geen screening senologische beeldvorming geadviseerd. Bij mannen met een BRCA2-mutatie is jaarlijks klinisch nazicht aangewezen vanaf 40 jaar.
- Vrouwen en mannen met een mutatie in BRCA1/2 hebben tevens een licht verhoogd risico op diverse andere maligniteiten.
- Voor **prostaatcanker** bij mannen met een BRCA2-mutatie is het risico significant verhoogd (RR 5-9, absoluut risico 33% op 65j), bij BRCA1-mutatie bedraagt het relatief risico 3.75. Jaarlijkse PSA-screening wordt aanbevolen vanaf 40 jaar.
- Er is een licht verhoogd risico op **pancreascarcinoom**; groter voor BRCA2 (lifetime risk 3.5%) dan voor BRCA1. Voor de meerderheid van de BRCA- patiënten is dit dus niet relevant hetgeen geen systematische screening rechtvaardigd. In aanwezigheid van familiaal voorkomen van pancreascarcinoom moeten de voor- en nadelen van surveillance (jaarlijks MRI aangevuld met echo-endoscopie bij suspecte bevindingen) individueel besproken worden. Het dient gezegd dat ook in deze uitzonderlijke gevallen deze risico's zich doorgaans > 55 jaar manifesteren, zodat in elk geval geen surveillance aangewezen is voor de leeftijd van 45-50 jaar. De genotype-fenotype relatie moet in de familie worden bekeken om zo geïndividualiseerde opvolging te kunnen voorzien zo dit aangewezen lijkt.
- Er is inconsistente data over verband met **coloncarcinoom**. Voornamelijk voor BRCA1 lijkt er een correlatie met early onset colonkanker in familie (<50j). In dit geval is screening met vijfjaarlijkse coloscopie vanaf 40 jaar aangewezen.
- Er zijn eveneens data over een correlatie tussen BRCA2 en uveaal melanoom, weliswaar met laag absoluut risico.
- Het risico op sereus endometriumcarcinoom is verhoogd bij BRCA1, doch absoluut risico <5%.
- Er is ook na een pBSO een residueel risico op primair peritoneaal carcinoom, dat te klein is om beeldvorming of tumormerker-surveillance te rechtvaardigen. Voor maligne huidtumoren, maag- en cholangiocarcinoom zijn er diverse beschrijvingen

van licht verhoogd risico doch de data over een potentiële correlatie inconsistent. Het lijkt aangewezen om de informatie over genotype steeds te correleren met de familiale fenotypische presentatie. Zo kan in een gegeven familie er wel degelijk een meerwaarde zijn van surveillance voor pancreas, colorectaal carcinoom en/of melanoom. Echter in de meerderheid van patiënten met een BRCA1/2-mutatie is deze surveillance **niet** geïndiceerd.

BRCA 1/2 vrouw	
1. Borstkanker	2. Eierstokkanker
risico 60-80% Vanaf 25j (indien er een gekend familielid is die borstkanker had vóór 30 jaar, dan begint de opvolging 5 jaar vroeger dan die leeftijd): <u>Halfjaarlijks</u> : klinisch onderzoek <u>Jaarlijks</u> : MRI borst tot 65 jaar (of tot volledige vervetting borstklierweefsel) (bij voorkeur alternerend met mammo-echografie). Het eerste onderzoek best systematisch second look echografie plannen, daarna op indicatie. Op 30j eenmalige mammo/echografie (1 oblique opname), in afwezigheid van microcalcificaties toevoeging jaarlijkse mammo/echografie tot de leeftijd van 75 jaar (alternerend met MRI borst tot 65 jaar) Na 75 jaar tweejaarlijkse mammografie overwegen zo levensverwachting 5 jaar en ivf algemene toestand. MR na 65 jaar in surveillance enkel op advies radiologie ivf vervetting van de borstklier.	BRCA1: risico 35-55% Vanaf 30 jaar: Halfjaarlijks klinisch onderzoek, bloedname (+ CA125) en echografie rond 38 jaar: BSO +/- hysterectomie Indien geen preventieve operatie: opvolging klinisch, echografie en labo (CA 125) bij postmenopauzale vrouwen BRCA2: risico 10-20% vanaf 40 jaar: halfjaarlijks klinisch onderzoek, bloedname (+CA125) en echografie Rond 48 jaar: BSO Indien geen preventieve operatie: opvolging klinisch, echografie en labo (CA 125) bij postmenopauzale vrouwen

	25years	30years	35years	65years	75years
BRCA1	Clin. Exam. (2x/y) MRI (1x/y)	Clin. Exam. (2x/y) MRI (1x/y) Mammo/US (1*)	Clin. Exam. (2x/y) MRI (1x/y) Mammo/US (1x/y) (alternating q6m)	Clin. Exam. (2x/y) Mammo (1x/y)	Clin. Exam. (2x/y) Mammo each 2y
BRCA2	Clin. Exam. (2x/y) MRI (1x/y)	Clin. Exam. (2x/y) MRI (1x/y) Mammo/US (1*) (alternating q6m)	Clin. Exam. (2x/y) MRI (1x/y) Mammo/US (1x/y) (alternating q6m)	Clin. Exam. (2x/y) Mammo (1x/y)	Clin. Exam. (2x/y) Mammo each 2y

* 1 mammogram (1 oblique incidence) at age 30: if no microcalcifications start at age 35, if microcalcifications yearly mammo/US from age 30 onwards.

Starting age may be modified based on family history or patient preference, typically beginning screening 5 years earlier than the youngest diagnosis in the family.

NB.

- CA125 bepalingen bij premenopauzale vrouwen met een BRCA1/2-mutatie zijn niet zelden vals-positief, zodat de toegevoegde waarde hiervan bij premenopauzale vrouwen, voor de leeftijd waarop BSO geïndiceerd is, niet zo duidelijk is.

11.6 Minder frequente mutaties gerelateerd aan hereditair borstkanker

Algemene opmerkingen:

- Bij pre-test counseling voor hereditair borst- en ovariumcarcinoom dient de kleine kans op detectie van een minder frequent erfelijk kankersyndroom, opgenomen in de paneltesting, worden besproken.
- Onderstaande aanbevelingen betreffen de senologische surveillance bij onderstaande mutatiedragers zonder oncologische voorgeschiedenis. Globaal is in deze populatie senologische surveillance niet meer routinematig aangewezen na de leeftijd van 75 jaar.
MRI in surveillance tot de leeftijd van 70 jaar, of vroeger stoppen bij volledige involutie borstklierweefsel.
- Senologische surveillance bij onderstaande mutatiedragers na borstkanker volgt de algemene aanbevelingen, met inbegrip van zesmaandelijks echografische controles bij mutatiedragers waarbij in primaire preventie ook zesmaandelijks echografie wordt geadviseerd. Bij TP53 wordt voorkeur gegeven aan MRI en echografie zonder mammografie in opvolging, bij ATM wordt mammografische opvolging na borstkanker < 40 jaar afgeraden.
- Na diagnose van een minder frequente mutatie gerelateerd aan hereditair borstkanker moet patiënte met oog op counseling en eventuele predictieve testing binnen de familie verwezen worden naar het centrum voor menselijke erfelijkheid.
- Sommige maar niet alle genetische alteraties hieronder beschreven gaan gepaard met een verhoogd risico op ovariumcarcinoom.
- Surveillance voor andere maligniteiten kan aangewezen zijn, advies orgaanspecialistische oncologische disciplines in te winnen.

11.6.1 CHEK2

CHEK2 is na BRCA1/2 de meest voorkomende genetische alteraties verantwoordelijk voor hereditair borstkanker. De c.1100delC variant geeft een 2-3.5 x verhoogd risico op borstcarcinoom in de standaardpopulatie, doch duidelijk meer risicoverhoging bij sterke familiale belasting.

De risicoverhoging is enkel relevant voor hormoongevoelige tumoren. CHEK2-mutaties zijn frequenter in Noord- en Oost-Europa. Ze hebben sneller en vaker relapse locoregionaal alsook een hoger risico op contralaterale metachrone borsttumor.

Het lifetime-risk op borstkanker bedraagt 28-37 % op 70-jarige leeftijd, en is sterk afhankelijk van de familiale voorgeschiedenis. De gemiddelde leeftijd van diagnose is 50 jaar. Er is geen bewezen benefit van pME, doch dit moet worden overwogen ifv

patiëntvoorkeur en het individueel risico op basis van genotypische en fenotypische informatie. Er zijn nog andere zeldzame mutaties in CHEK2 met meestal een lager of onduidelijk risico. Bij patiënten uit familie met beschreven pathogene CHEK2-mutatie, die zelf negatief getest zijn, blijkt het risico op mammacarcinoom eveneens significant verhoogd, doch lager dan bij mutatiedragers. Omwille van deze reden wordt pre-implantatie genetische diagnostiek niet systematisch uitgevoerd.

Guidelines zijn discordant omtrent de optimale startleeftijd van senologische surveillance (30- 40 jaar). Factoren die in rekening moeten gebracht worden zijn familiale context (belasting + leeftijd diagnoses), type mutatie (c.1100delC globaal meer risico dan andere pathogene mutaties) en voorkeur patiënt. Bij atypische mutaties en lage familiale belasting lijkt een CHEK2-mutatie eerder een matige dan sterke risicoverhoging. De aanbevolen senologische surveillance binnen de nationale consensus en in functie van familiaal voorkomen bestaat uit:

	35years		65years	75years
CHEK2 Fam+	Clin. Exam. (2x/y) MRI (1x/y) Mammo/US (1x/y) (alternating q6m)		Clin. Exam. (2x/y) Mammo (1x/y)	Clin. Exam. (2x/y) Mammo each 2y
	35years	40years	65years	75years
CHEK2 Fam -		Clin. Exam. (2x/y) Mammo/US (1x/y)	Clin. Exam. (2x/y) Mammo (1x/y)	Clin. Exam. (2x/y) Mammo each 2y

Indien er een gekend familielid is die borstkanker had vóór 40 jaar, dan begint de opvolging best 5 jaar vroeger dan die leeftijd.

Mannen met een CHEK2 1100delC mutatie hebben een verhoogd risico op prostaatkanker en worden hiervoor best jaarlijks gescreend vanaf de leeftijd van 40j via de huisarts met jaarlijkse PSA-meting. Er is een 1 % risico op borstkanker.

CHEK2 1100delC mutatie dragers (mannen en vrouwen) hebben een licht verhoogd risico op coloncarcinoom (6% ipv 4% lifetime risk), vooral indien er familiale belasting is voor coloncarcinoom. Daarom is het wenselijk dat ze, ook in afwezigheid van familiale belasting voor coloncarcinoom, vanaf de leeftijd van 40j een vijfjaarlijkse coloscopie ondergaan (of 10 jaar vroeger dan vroegste diagnose in de familie).

CHEK2 gaat niet gepaard met een verhoogd risico op eierstokkanker.

11.6.2 PALB2

Er is duidelijke evidentie dat PALB2, hetgeen codeert voor een BRCA2-interagerend proteïne, een belangrijke rol speelt in HBOC. De laatste data hieromtrent tonen aan dat monoallelische truncerende mutaties in PALB2 gepaard gaan met een cumulatief risico op borstkanker van 33-58 % op 70-jarige leeftijd, mede afhankelijk van de familiale voorgeschiedenis en vergelijkbaar met het risico van een BRCA2-mutatie. Pathogene mutaties in PALB2 zijn verantwoordelijk voor ongeveer 2.4 procent van de hereditaire borstkankers. Het risico op contralateraal mammacarcinoom bij PALB2-mutatiedragers bedraagt +/- 10%. In één studie bleek de 10-jaars overleving bij patiënten met

PALB2-mutatie significant lager dan bij patiënten met een BRCA1-mutatie en dan bij patiënten zonder aangetoonde pathogene mutatie (48 vs 72 vs 75 %).

In vergelijking met ATM en CHEK2-dragers hebben patiënten met een PALB2-mutatie een jongere leeftijd bij diagnose.

Bilallelische pathogene mutaties in PALB2 geven aanleiding tot Fanconi anemie. Counseling voor het risico op deze autosomaal recessieve aandoening op reproductieve leeftijd is aangewezen via het centrum voor menselijke erfelijkheid.

Surveillance en indicatie voor profylactische mastectomie is gelijklopend als voor patiënten met een BRCA-mutatie:

De voorgestelde senologische surveillance is:

	25years	30years	35years	65years	75years
PALB2	Clin. Exam. (2x/y) MRI (1x/y)	Clin. Exam. (2x/y) MRI (1x/y) Mammo/US (1*)	Clin. Exam. (2x/y) MRI (1x/y) Mammo/US (1x/y) (alternating q6m)	Clin. Exam. (2x/y) Mammo (1x/y)	Clin. Exam. (2x/y) Mammo each 2y

* 1 mammogram (1 oblique incidence) at age 30: if no microcalcifications start at age 35, if microcalcifications yearly mammo/US from age 30 onwards

Indien er een gekend familielid is die borstkanker had vóór 30 jaar, dan begint de opvolging best 5 jaar vroeger dan die leeftijd.

Mannen met PALB2 mutaties hebben een lifetime risk van 8,3% op pancreascarcinoom waarvoor counseling, awareness en klinische opvolging aangewezen is.

Er is onvoldoende evidentie doch wel enige weliswaar niet steeds consistente data over licht verhoogd risico op eierstok-, pancreas- en prostaatkanker. Vermoedelijk zijn deze risico's voor de meeste PALB2-dragers niet relevant zodat er zeker geen systematische screening hiervoor aangewezen is in afwezigheid van familiale belasting. Anderzijds is er van sommige PALB2-varianten wel een duidelijk verband met familiaal pancreascarcinoom zodat bij dragers in aanwezigheid van familiale belasting voor pancreascarcinoom voor- en nadelen van surveillance (jaarlijks MRI aangevuld met echo-endoscopie bij suspecte bevindingen) individueel moeten besproken. Het dient gezegd dat ook in deze uitzonderlijke gevallen deze risico's zich doorgaans >

55 jaar manifesteren, zodat in elk geval geen surveillance aangewezen is voor de leeftijd van 45-50 jaar. De genotype-fenotype relatie moet in de familie worden bekeken om zo geïndividualiseerde opvolging te kunnen voorzien zo dit aangewezen lijkt.

11.6.3 ATM

Germline ATM-mutaties geven aanleiding tot een autosomaal recessief syndroom, ataxiateleangiectasia (AT). ATM komt tussen in de detectie van DNA damage en speelt een belangrijke rol in de inductie van celcyclus-arrest indien DNA-damage gedetecteerd wordt. Bij homozygote status wordt de diagnose gesteld op kinderleeftijd met cerebellaire ataxie, oculaire afwijkingen, oculocutane telangiëctasieën en immuundeficiëntie. De kankerincidentie bij homozygote dragers bedraagt 1 %/jaar vanaf de leeftijd van 10 jaar. 85 procent van de maligne tumoren zijn lymfomen en leukemie.

Heterozygote dragers hebben niet de klinische manifestatie van homozygote dragers doch hebben wel een licht tot matig verhoogd risico op maligniteit op jongere leeftijd alsook mogelijk op coronair vaatlijden. Heterozygoten lijken voornamelijk een verhoogd risico te hebben op solide tumoren, meest significant verhoogd voor borstkanker bij vrouwen. Bij vrouwelijke ATM heterozygoten is het risico ongeveer 2* verhoogd ivm de algemene populatie (matig verhoogd).

Counseling mbt risico op autosomaal recessief ataxia-teleangiectasia op de reproductieve leeftijd is aangewezen via het centrum voor menselijke erfelijkheid.

Risico-reducerende mastectomie is gezien het matig verhoogd risico globaal gezien niet de standaard aanbeveling, doch kan zeker in functie van het type mutatie, de familiale voorgeschiedenis en voorkeur van de patiënt besproken worden.

Bij negatieve predictieve testing van een patiënte in een familie waarin ATM voorkomt blijft er een residueel verhoogd risico (+/- 20%) op borstkanker ivm het bevolkingsrisico (cfr. CHEK2).

Homozygote ATM-mutaties geven aanleiding tot homologe recombinatie deficiëntie met verhoogde gevoeligheid aan irradiatie en chemotherapeutica die dubbel strand breaks induceren (verhoogde acute en late toxiciteit, dosisaanpassingen overwegen). Gezien de verhoogde gevoeligheid voor ioniserende straling zijn er ook bij heterozygote dragers, zoals bij germline TP53-mutatiedragers, specifieke guidelines omtrent beeldvorming met enkel MRI en echografie tot de leeftijd van 40 jaar (cfr. infra).

Een studie bij ATM heterozygoten toonde een verhoogd risico op contralateraal mammacarcinoom na adjuvante radiotherapie, doch een meta-analyse van vijf studies kon deze bevinding niet bevestigen. Er is actueel dan ook onvoldoende evidentie om systematisch te adviseren tegen therapeutische ioniserende straling ovv adjuvante radiotherapie bij ATM-heterozygoten; al is een verhoogde gevoeligheid en additionele toxiciteit mogelijk. Een publicatie suggereert dat afhankelijk van het type mutatie er een risicoverhogend dan wel beschermend effect zou kunnen zijn. Deze onduidelijkheid moet besproken worden.

Er is data over verhoogd cardiovasculair risico en cardiovasculair – gerelateerde sterfte doch deze data zijn niet zeer consistent.

Er is een licht verhoogd risico op colonkanker (8% ipv 4%) zodat een vijfjaarlijkse coloscopie om de vijf jaar voorgesteld wordt vanaf de leeftijd van 40 jaar.

Er lijkt ook een licht verhoogd risico op pancreascarcinoom (<5%), waarvoor screening te overwegen (MRI pancreas aangevuld met echo-endoscopie bij suspecte bevindingen, via digestieve oncologie) vanaf 45-50 jaar in functie van de familiale belasting voor pancreascarcinoom. Het risico op ovariumcarcinoom is niet duidelijk verhoogd.

De guidelines omtrent senologische surveillance bij ATM-heterozygoten zijn uiteenlopend. Maandelijks zelfonderzoek wordt vanaf de leeftijd van 18 jaar aanbevolen. Sommige guidelines adviseren MRI en echografie borsten jaarlijks tussen 25-40 jaar. Dit lijkt nuttig in geval van sterke familiale belasting op jonge leeftijd. In alle guidelines wordt mammografie voor 40 jaar afgeraden.

Vanaf 40 jaar zou mammografie q12-18 maand de MRI-opvolging kunnen vervangen. In sommige guidelines wordt na 50 jaar het interval van mammografische surveillance verlengd tot twee- tot zelfs driejaarlijks.

Gezien het verhoogd risico op borstkanker sterk afhankelijk is van het type ATM-mutatie lijkt het ook raadzaam dit, evenals de familiale belasting mee in rekening te nemen.

De voorgestelde senologische surveillance bestaat uit:

	35years	40years	65years	75years
ATM	Clin. Exam. (2x/y) MRI (1x/y)	Clin. Exam. (2x/y) MRI (1x/y) Mammo/US (1x/y) (alternating q6m)	Clin. Exam. (2x/y) Mammo (1x/y)	Clin. Exam. (2x/y) Mammo each 2y

Starting age may be modified based on type of mutation (c.7271T>G missense mutation from age 25-30) and/or family history, typically beginning screening 5 years earlier than the youngest diagnosis in the family.

11.6.4 TP53

+/- 1% van de hereditaire borstkankers is gerelateerd aan een germline TP53-mutatie. Deze mutatie geeft aanleiding tot een familiaal kankersyndroom (Li-Fraumeni Syndroom) met een hoog risico op multiële tumoren op jonge leeftijd (weke delen sarcoom, premenopauzaal borstkanker, hematologische tumoren, adrenocorticaal carcinoom, colorectaal carcinoom, ovariumcarcinoom, hersentumoren). Het lifetime risk op maligniteit in deze populatie bedraagt 70-90%. Borstkanker is de meest voorkomende kanker bij Li-Fraumeni Syndroom (55-60% lifetime risk bij gemiddeld kortere levensspan); nagenoeg altijd op jonge leeftijd (mediane leeftijd 32-34j) en niet zelden bilateraal. Meer dan 60% van de borstkankers bij TP53-mutatiedragers zijn HER2-geamplificeerd.

De mogelijkheid tot profylactische mastectomie moet met deze patiënten worden besproken. In geval reeds een mammacarcinoom werd gediagnosticeerd is er gezien de verhoogde gevoeligheid aan ioniserende stralen een relatieve contra-indicatie voor een adjuvante borstbestraling zodat er best een lage drempel wordt gehanteerd om een ipsilaterale mastectomie (evt. in combinatie met een contralaterale profylactische mastectomie) uit te voeren. Zeker bij patiënten met diagnose < 35 jaar (<40 jaar bij HER2+), of bij suggestieve familiale anamnese, moet met deze mogelijkheid rekening gehouden worden en is het wenselijk dat het resultaat van de erfelijkheidsdiagnostiek gekend is voor de heekundige ingreep, en is vragen voor een versnelde afhandeling dus gerechtvaardigd.

Voor asymptomatische dragers en patiënten eerder behandeld voor mammacarcinoom met curatieve intentie is er een surveillance-protocol binnen het zorgprogramma erfelijke kankersyndromen, alsook een multidisciplinaire opvolgraadpleging. De mogelijkheid tot profylactische mastectomie en pre-implantatie genetische diagnostiek dienen te worden besproken.

De senologische surveillance bestaat uit:

	20years	25years	30years	35years	65years	75years
TP53	Clin. Exam (2x/y) MRI (1x/y) US (1x/y) (alternating q6m)	Clin. Exam (2x/y) MRI (1x/y) US (1x/y) (alternating q6m)	Clin. Exam (2x/y) MRI (1x/y) US (1x/y) (alternating q6m)	Clin. Exam (2x/y) MRI (1x/y) US (1x/y) (alternating q6m)	Clin. Exam. (2x/y) MRI (1x/y) US (1x/y) (alternating q6m)	Clin. Exam. (2x/y)

De voorgestelde surveillance voor andere maligniteiten in deze patiëntenpopulatie is:

- Labo (completformule, ESR, LDH) q4m
- Klinisch onderzoek q12m (inclusief neurologisch onderzoek)
- MRI hersenen q12m

- MRI whole body q12m
- Echo abdomen en pelvis q6m
- Coloscopie q24m-60m (start 25 jaar of 10 jaar voor vroegste colonkanker in familie)
- Overweeg FOB interveniënde years
- Gastroscoopie q24m-60m (start 25 jaar of 10 jaar voor vroegste maagkanker in familie)
- Dermatologische evaluatie q12m
- Echo schildklier q12-24m
- PSA q12m (start 40 jaar)
- Gynaecologische evaluatie en uitstrijkjes zoals in algemene bevolking
- Gerichte screening/opvolging i.f.v. familiale en persoonlijke oncologische antecedenten

11.6.5 PTEN

Cowden syndroom is een zeldzaam hereditair kankersyndroom met een incidentie van 1/200000 en geschat lifetime borstkankerrisico rond 67-85%, beduidend vaker invasief lobulair subtype i.v.m. de algemene populatie. De gemiddelde leeftijd van diagnose loopt uiteen tussen 38 en 50 jaar. Gezien de mate van risicoverhoging dient de mogelijkheid van profylactische mastectomie zeker te worden besproken.

De senologische surveillance bestaat uit:

	25years	30years	35years	65years	75years
PTEN	Clin. Exam. (2x/y) MRI (1x/y)	Clin. Exam. (2x/y) MRI (1x/y) Mammo/US (1*)	Clin. Exam. (2x/y) MRI (1x/y) Mammo/US (1x/y) (alternating q6m)	Clin. Exam. (2x/y) Mammo (1x/y)	Clin. Exam. (2x/y) Mammo each 2y

* 1 mammogram at age 30: if no microcalcifications start at age 35, if microcalcifications yearly mammo/US from age 30 onwards.

Indien er een gekend familielid is die borstkanker had vóór 30 jaar, dan begint de opvolging best 5 jaar vroeger dan die leeftijd.

Patiënten hebben ook een verhoogd risico voor de ontwikkeling van schildklier, endometrium, colorectale, renale neoplasie alsook melanomen. Hamartomateuze letsels zijn een karakteristieke manifestatie van dit syndroom. Patiënten met Cowden syndroom ontwikkelen ook frequenter goedaardige borstafwijkingen.

Deze patiënten kunnen, gezien het risico op maligniteiten in andere orgaansystemen, eveneens worden opgevolgd via de raadpleging erfelijke kankersyndromen. Surveillance voor andere maligniteiten is aangewezen:

- Optie tot profylactische hysterectomie bespreken. Jaarlijkse echografie +/- random endometrium-biopsies vanaf 30-35 jaar.
- Jaarlijks klinisch onderzoek en echo schildklier vanaf 18 jaar (of 5 jaar voor vroegste kankerdiagnose in familie)
- Jaarlijks echografie schildklier vanaf diagnose
- Echo nieren vanaf 40 jaar (q12-24m)
- Coloscopie vanaf 35 jaar (of 10 jaar eerste colorectaal carcinoom in familie) (herhalingsfrequentie i.f.v. bevindingen, indien normaal q60m)
- Jaarlijkse dermatologische surveillance

In gemetastaseerde setting kan diagnose van deze genetische alteratie therapeutische implicaties hebben (cfr. hoge gevoeligheid aan mTOR-inhibitoren).

11.6.6 CDH1

Germline CDH1 mutaties zijn geassocieerd met Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome. Het cumulatief lifetime risico op een invasief lobulair carcinoom is 23-68%. Er is tevens een sterk verhoogd risico op maagkanker (lifetime risk 70% bij mannen, 56% bij vrouwen). Globaal lijkt er geen significant verhoogd risico op colorectaal carcinoom.

De CDH-1 mutatie wordt sinds 2016 systematisch meebepaald maar enkel gerapporteerd indien afwijkend. Er dient vooral aan te worden gedacht bij persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van maagadenocarcinoom en in families met > 3 patiënten met ILA, of bij een patiënte met diagnose van bilateraal ILA < 50 jaar (maagcarcinoom is namelijk geen obligaat hallmark van families met CDH1-mutaties).

Er zijn geen specifieke nationale guidelines omtrent senologische surveillance, doch op basis van het sterk verhoogd risico geven we bij mutatie draagsters onderstaande aanbevelingen analoog naar surveillance bij BRCA1/2 en PALB2:

	25years	30years	35years	65years	75years
CDH1	Clin. Exam. (2x/y) MRI (1x/y)	Clin. Exam. (2x/y) MRI (1x/y) Mammo/US (1*)	Clin. Exam. (2x/y) MRI (1x/y) Mammo/US (1x/y) (alternating q6m)	Clin. Exam. (2x/y) Mammo (1x/y)	Clin. Exam. (2x/y) Mammo each 2y

* 1 mammogram at age 30: if no microcalcifications start at age 35, if microcalcifications yearly mammo/US from age 30 onwards.

Indien er een gekend familielid is die borstkanker had vóór 30 jaar, dan begint de opvolging best 5 jaar vroeger dan die leeftijd.

De mogelijkheid tot risico-reducerende mastectomie moet worden overwogen, mede i.f.v. het individueel risico op basis van genotypische en fenotypische informatie.

Profylactische gastrectomie te bespreken (tussen 20-30 jaar). Anders indicatie voor jaarlijkse screening gastroscopie vanaf de diagnose. (Cambridge Protocol)

Screening coloscopie q3-5 j vanaf 40 jaar (of 10 jaar voor vroegste colorectaal carcinoom) aangewezen enkel igv familiale voorgeschiedenis coloncarcinoom.

11.6.7 STK11

Germline STK11-mutaties geven aanleiding tot Peutz-Jeghers syndroom (PJS), een autosomal dominante aandoening gekarakteriseerd door multipole hamartomateuze poliepen in de gastrointestinale tractus, mucocutane pigmentatie en een verhoogd risico op gastrointestinale maligneïten (lifetime risk colorectaal 39 %, maag 29 %, dundarm 13%, pancreas 11-36 %) maar ook op andere kankers (borst, long, uterien, sex cord ovariumtumoren, cervix, testiculaire). Het lifetime risico op borstkanker wordt geschat op +/- 55 procent (hoog risico) , op ovariumcarcinoom +/- 20 procent.

De diagnose van borstkanker wordt meestal gesteld op jongere leeftijd (mediane leeftijd 37 jaar, risico reeds 8% op 40-jarige leeftijd). Niet alle mutaties geassocieerd met PJS zijn geïdentificeerd zodat negatieve testing in aanwezigheid van typische endoscopische en cutane bevindingen de diagnose niet uitsluit.

De mogelijkheid tot risico-reducerende mastectomie moet op basis van het sterk verhoogd risico besproken worden. Er is echter geen data uit gerandomiseerd onderzoek die een benefit van deze benadering aantoonst.

Er zijn geen specifieke nationale guidelines omtrent senologische surveillance, doch op basis van het sterk verhoogd risico geven we bij mutatie draagsters onderstaande aanbevelingen analoog naar surveillance bij BRCA1/2 en PALB2:

	25years	30years	35years	65years	75years
STK11	Clin. Exam. (2x/y) MRI (1x/y)	Clin. Exam. (2x/y) MRI (1x/y) Mammo/US (1*)	Clin. Exam. (2x/y) MRI (1x/y) Mammo/US (1x/y) (alternating q6m)	Clin. Exam. (2x/y) Mammo (1x/y)	Clin. Exam. (2x/y) Mammo each 2y

* 1 mammogram at age 30: if no microcalcifications start at age 35, if microcalcifications yearly mammo/US from age 30 onwards.

Indien er een gekend familielid is die borstkanker had vóór 30 jaar, dan begint de opvolging best 5 jaar vroeger dan die leeftijd.

Gynaecologische en digestieve oncologische surveillance via verwijzing naar de orgaanspecialisten is eveneens aangewezen.

- Endoscopische surveillance (gastro, duodeno, dundarm mbv videocapsule, coloscopie) q1-3 j (vanaf 8-12 jaar)
- Discordante data omtrent nut pancreasscreening
- Uitstrijkjes q2-3j
- Discordante data omtrent nu gynaecologische echografie

11.6.8 NBN

Een heterozygote pathogene mutatie in het NBN-gen gaat verhoogd met een matig verhoogd risico op borstkanker, met een odds ratio van 2.42-2.66 in 2 meta-analyses van 7 studies. Het risico lijkt voornamelijk verhoogd voor early onset borstkanker, met een odds ratio van 8 voor patiënten <40 jaar. De mate van risicoverhoging is sterk afhankelijk van het type mutatie. Richtlijnen omtrent risico en surveillance zijn grotendeels gebaseerd op c.657_661del5 Slavic truncating mutation, al zijn er ook andere pathogene mutaties beschreven met duidelijk verhoogd risico.

De voorgestelde senologische surveillance volgt die van matige familiale belasting zonder aangetoonde erfelijkheid.

	40years	65years	75years
NBN	Clin. Exam. (2x/y) Mammo/US (1x/y) MRI on indication	Clin. Exam. (2x/y) Mammo (1x/y)	Clin. Exam. (2x/y) Mammo each 2y

Er is geen data over mogelijk benefit van risico-reducerende mastectomie, doch deze mogelijkheid kan individueel worden bekeken in functie van de familiale antecedenten.

Net zoals heterozygote ATM-mutaties is er ook bij heterozygote NBN-mutaties geen evidentie voor een verhoogd risico op ovariumcarcinoom. Er is eveneens geen evidentie voor een verhoogd risico op andere maligniteiten. Counseling voor het autosomaal recessieve Nijmegen breakage syndroom is aangewezen op de reproductieve leeftijd (verwijzen naar centrum voor menselijke erfelijkheid).

11.6.9 NF1

Patiënten met een heterozygote NF1-mutatie hebben naast een verhoogd risico op benigne tumoren (neurofibromen, optic pathway gliomen, glomustumoren) tevens een verhoogde kans op maligne perifere zenuwschedetumoren, rhabdomyosarcomata en gastro-intestinale stromale tumoren. Het risico op ovariumcarcinoom is niet verhoogd. Neurofibromatose type-1 is doorgaans een klinische diagnose op basis van de klassieke klinische presentatie met o.a. Café-au-lait vlekken en neurofibromata.

Er is een matig verhoogd risico op mammacarcinoom (globale standardized incidence ratio +/- 3) dat zich dominant voor de leeftijd van 50 jaar manifesteert.

De voorgestelde senologische surveillance bestaat uit:

	30years	35years	50years	75years
NF-1	Clin. Exam. (2x/y) MRI (1x/y) Mammo/US (1*)	Clin. Exam. (2x/y) MRI (1x/y) Mammo/US (1x/y) (alternating q6m)	Clin. Exam. (2x/y) Mammo (1x/y)	Clin. Exam. (2x/y) Mammo each 2y

Er is geen data over mogelijk benefit van risico-reducerende mastectomie, doch deze mogelijkheid kan individueel worden bekeken in functie van de familiale antecedenten.

Surveillance van patiënten met neurofibromatose is complex en orgaanoverschrijdend. Dit gebeurt best via de multidisciplinaire raadpleging.

11.6.10 CDKN2A

Germline CDKN2A-mutaties zijn vooral geassocieerd aan familiaal melanoom. Er is echter een verhoogde susceptibiliteit voor diverse andere tumoren beschreven, waaronder pancreas-, long- en borstcarcinoom. De prevalentie-ratio voor mammacarcinoom bij CDKN2A-mutatiedragers bedroeg in 1 studie 2 ivm wild-type patiënten zodat het vermoedelijk eerder een matig verhoogd risico betreft.

Er zijn geen specifieke guidelines omtrent senologische surveillance, doch een kiembaan pathogene mutatie in een familie met verhoogd borstkanker zouden we de aanbevelingen volgen van matig verhoogd risico.

	40years	65years	75years
CDKN2A	Clin. Exam. (2x/y) Mammo/US (1x/y) MRI on indication	Clin. Exam. (2x/y) Mammo (1x/y)	Clin. Exam. (2x/y) Mammo each 2y

CDKN2A maakt geen deel uit van het HBOC-panel in UZ Leuven. Familiale anamnese met voorkomen van melanoom en pancreascarcinoom kan een reden zijn om eventuele testing te bespreken.

11.7 Minder frequente mutaties gerelateerd aan hereditair ovariumcarcinoom

Algemene opmerkingen:

- Bij pre-test counseling voor hereditair borst- en ovariumcarcinoom dient de kleine kans op detectie van een minder frequent erfelijk kankersyndroom, opgenomen in de paneltesting, worden besproken
- Na diagnose van een minder frequente mutatie gerelateerd aan hereditair ovariumcarcinoom moet patiënte met oog op eventueel predictieve testing binnen de familie verwezen worden naar het centrum voor menselijke erfelijkheid.
- Er is op heden nog onvoldoende evidentie dat de genetische alteraties hieronder beschreven gepaard gaan met een verhoogd risico op borstcarcinoom.

11.7.1 BRIP1

Ongeveer 1,4% van alle patiënten met invasief ovariumcarcinoom hebben een mutatie in het BRIP1 gen.

Vrouwen met een heterozygote BRIP1 mutatie hebben een significant verhoogd risico voor ovariumcarcinoom. Het cumulatieve 'lifetime'-risico (op 80-jarige leeftijd) bedraagt 5.8%. Dit risico werd ingeschat op basis van 2 grote case-control studies.

Er wordt aangenomen dat een profylactische BSO best verricht wordt vanaf een cumulatief risico van 2.64%, gezien dit het geschatte risico is voor een vrouw met een eerste-graads verwante met een niet-BRCA-gerelateerd ovariumcarcinoom.

Patiënten met een BRIP1 mutatie overstijgen dit risico vanaf de leeftijd van 50-55 jaar.

Gezien het significant verhoogd risico, de prognose van ovariumcarcinoom en de minimale morbiditeit van de ingreep wordt een pBSO geadviseerd rond 48 jaar.

Op basis van de huidige gegevens lijkt een BRIP1 mutatie niet significant geassocieerd met een verhoogd risico op borstkanker. BRIP1 is wel geassocieerd met Fanconi anemie (autosomaalrecessieve overerving), zodat counseling op de reproductieve leeftijd hiervoor aangewezen is via het centrum voor menselijke erfelijkheid.

11.7.2 RAD51C, RAD51D en risico op ovariumcarcinoom

Ongeveer 1,1% van alle patiënten met invasief ovariumcarcinoom hebben een mutatie in het RAD51C of RAD51D gen. Beide genen zijn, net zoals BRCA1 en BRCA2, belangrijk voor het herstel van dubbelstrengs DNA breuken via homologe recombinatie.

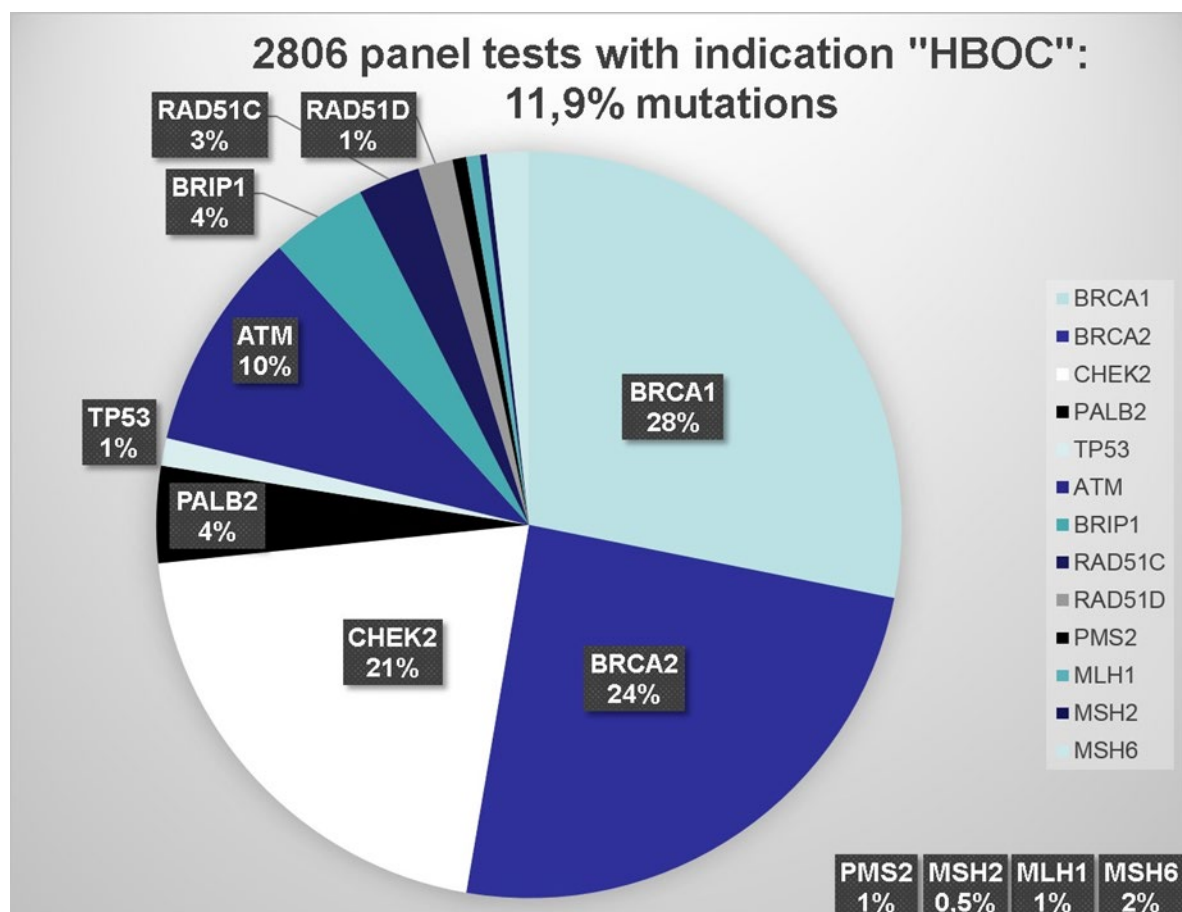
Vrouwen met een heterozygote RAD51C of RAD51D mutatie hebben een significant verhoogd risico voor ovariumcarcinoom. Het cumulatieve 'lifetime'-risico (op 70-jarige leeftijd) bedraagt 5% voor RAD51C en 12% voor RAD51D. Dit risico werd ingeschat op basis van 2 grote case-control studies.

Er wordt aangenomen dat een profylactische BSO best verricht wordt vanaf een cumulatief risico van 2.64%, gezien dit het geschatte risico is voor een vrouw met een eerste-graads verwante met een niet-BRCA-gerelateerd ovariumcarcinoom.

Patiënten met een RAD51C of RAD51D mutatie overstijgen dit risico respectievelijk vanaf de leeftijd van 60 en 50 jaar.

Gezien het significant verhoogd risico, de prognose van ovariumcarcinoom en de minimale morbiditeit van de ingreep wordt een **pBSO geadviseerd rond 48 jaar**.

Op basis van de huidige gegevens lijken RAD51C of RAD51D mutaties niet significant geassocieerd met een verhoogd risico op borstkanker. RAD51C is wel geassocieerd met Fanconi anemie (autosomaal-recessieve overerving), zodat counseling op de reproductieve leeftijd hiervoor aangewezen is via het centrum voor menselijke erfelijkheid.



12 RADIOTHERAPIE

12.1 RT INDICATIES

12.1.1 Borst/thoraxwand:

BORST:

Whole breast irradiation	Partial breast irradiation	Boost
<u>Invasieve kankers:</u> altijd adjuvante RT uitzondering: laag risico • >70j • <3cm • pN0 • ER+, PR+, HER2- • R0 resectie • G I-II • LVI- • Unilateraal • levensverwachting <5j. Deze criteria zijn dezelfde bij herbestraling: altijd 15 fracties	AANWEZIGHEID VAN ALLE VOLGENDE: • >50j • ≤1cm (50-70j) • ≤3cm (≥70j) • PN0 (ook ITC -) • ER+, PR+, HER2- • R0 resectie • G I-II • LVI- • Marges >2mm • Slechts 1 letsel • Geen NA-therapie • Geen LCa Geen boost	GEEN BOOST overwegen bij: • >70j • <3cm • pN0 • ER+, PR+, HER2- • R0 resectie • G I-II • Geen NA therapie • LVI- • Geen LCa

THORAXWAND:

- N+
- pT3 of pT4
- ypT2
- Positief snedevlak

12.1.2 Lymfeklieren

Level 1	Level 2-3-4	Mammaria Interna
NA OKSELEVIDEMENT: (=minimum 5 klieren gereseceerd): enkel indien > 3 klieren mét kapseldoorbraak. GEEN OKSELEVIDEMENT: pN1(sn): ALTIJD RT van level 1 pN1(mi)(sn): RT van level 1 <i>énkel</i> indien graad 3 of LVI	cN1 of pN1: ALTIJD, tenzij level chirurgisch werd uitgeruimd. Bij chirurgische uitruiming enkel RT indien > 3 klieren met kapseldoorbraak. pN1(mi): RT indien graad 3 of LVI	ALTIJD INDIEN: • Méér dan 3 LN aangetast (opgelet: dit geldt ook indien > 3 lymfeklieren verdacht op PET/CT of andere beeldvorming pre-chemotherapie, ongeacht de respons op de chemotherapie) • PET/CT + in IM regio • Drainage sentinel naar parasternaal • pT4d

		<u>STERK OVERWEGEN</u> <u>INDIEN N+ én:</u> • mediale/centrale tumor • < 50 jaar • Slechte respons op NACT <u>STERK OVERWEGEN</u> <u>INDIEN NO én</u> • cT3-cT4 én mediaal gelegen
--	--	---

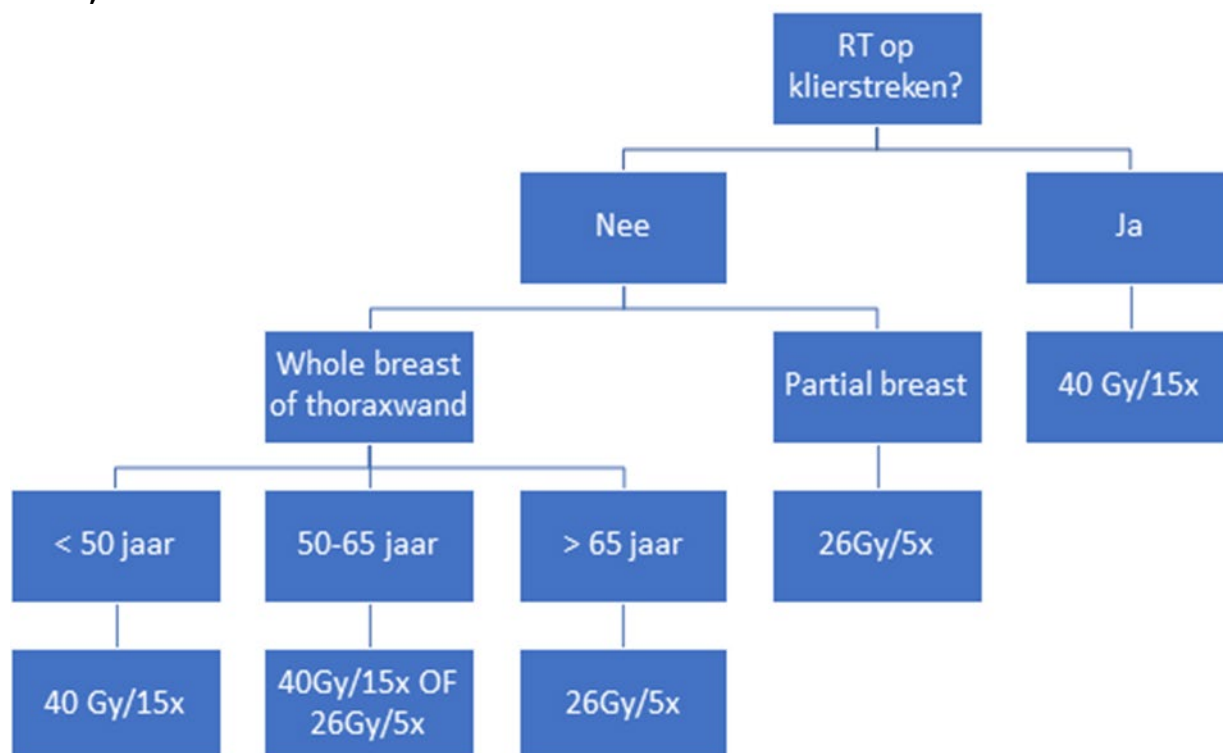
12.2 RT DOSIS EN FRACTIONATIE

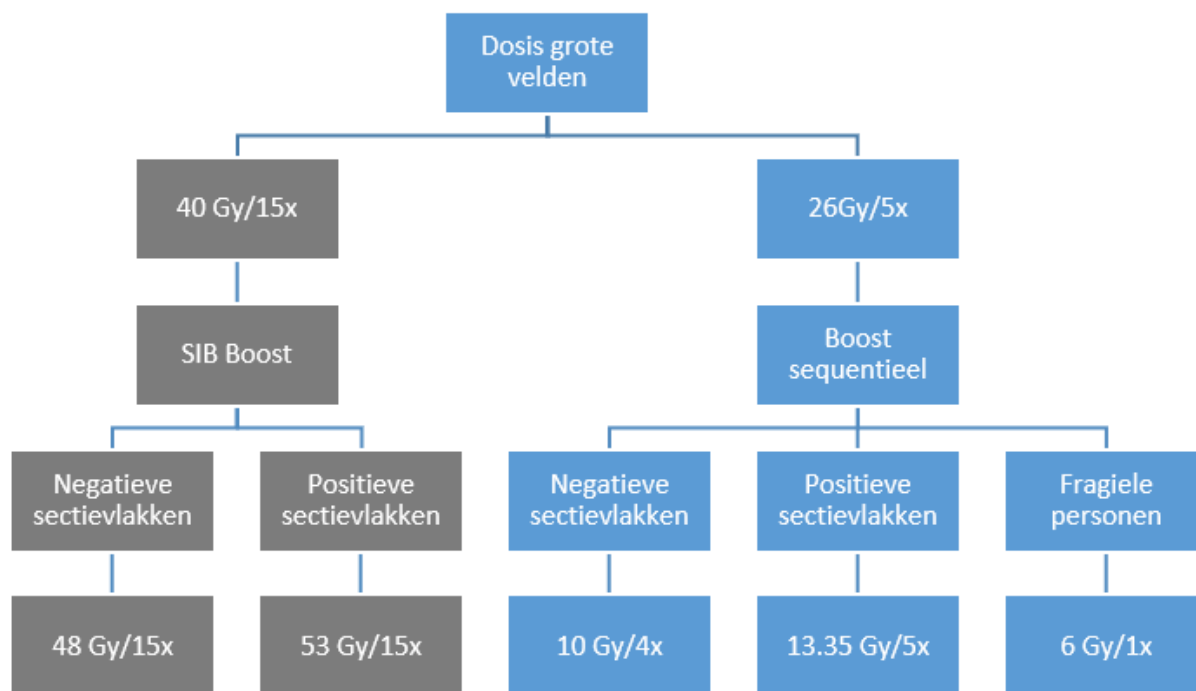
* na borstsparende chirurgie:

- **SIB** (Simultaneous Integrated Boost): radiotherapie van de borst tot 40,05 Gy met een SIB tumorbed tot 48 Gy in 15 fracties, 53 Gy bij SV+
- **FF** (Fast Forward): radiotherapie van de borst tot 26 Gy in 5 fracties gevolgd door een sequentiële boost tumorbed van aanvullend 10 Gy in 4 fracties, 13.35 Gy/5 fracties bij SV+
Overweeg bij frele patiente nde fractionatie van de YOHA1-5 studie.
- **PBI**: RT tumorbed 26 Gy in 5 fracties – geen boost

Herbestraling PBI tot 40.05 Gy in 15 fracties (zonder boost)

Borst, thoraxwand en klierstreken:



Boost:

13 BEPALEN VAN PREDICTIEVE FACTOREN

13.1 ER en PR

Hormonale receptorenbeepaling (oestrogeenreceptor ER en progesteronreceptor PR) wordt uitgevoerd op zowel alle invasieve borstcarcinomen, alsook op ductaal carcinoma in situ.

Alhoewel de bepalingen standaard worden uitgevoerd, is het noodzakelijk dit op het aanvraagformulier te vermelden.

Latentietijd tussen excisie en fixatie alsook fixatieduur is van belang voor de betrouwbaarheid, deze dienen dus geregistreerd te worden en op het aanvraagformulier vermeld.

Er wordt gebruik gemaakt van de meest recente ASCO/CAP richtlijnen

Score % positieve tumorcelkernen	Score gemiddelde intensiteit
0% = score 0	geen aankleuring = score 0
<1% = score 1	zwak = score 1
1-10% = score 2	matig = score 2
11-33% = score 3	sterk = score 3
34-66% = score 4	
>66% = score 5	

In principe gebeuren de bepalingen van ER en PR op de corebiopsies/mammotoom.

De bepaling wordt herhaald op de resectie indien aan één van de volgende voorwaarden is voldaan:

- indien receptor negatief is op corebiopsie
- het carcinoma een sterk heterogeen uitzicht heeft
- er meerdere foci zijn van invasief carcinoma, waarbij deze foci niet allemaal hetzelfde histologisch type én dezelfde graad vertonen. In dat geval worden ER en PR op elke anders uitziende focus bepaald.

13.2 HER2 (c-Erb-B2)

In tegenstelling tot de hormoonreceptorbepaling wordt HER2 enkel uitgevoerd op alle invasieve carcinomen. DCIS geeft geen aanleiding tot HER2 bepaling.

Alhoewel de bepaling standaard wordt uitgevoerd, is het noodzakelijk dit op het aanvraagformulier te vermelden.

Latentietijd tussen excisie en fixatie alsook fixatieduur is van belang voor de betrouwbaarheid, deze dienen dus geregistreerd te worden en op het aanvraagformulier vermeld.

Initieel wordt er een immuunhistochemische kleuring uitgevoerd op de corebiopsie/mammotoom. Voor de interpretatie wordt enkel rekening gehouden met een aankleuring ter hoogte van de celmembranen. Cytoplasmatische aankleuring wordt niet meegeteld.

Na de immuunhistochemische kleuring wordt elke resultaat van 2+ of 3+ met invasief carcinoma onderworpen aan een in situ hybridisatie test (SISH).

De interpretatie van zowel immuunhistochemie als in situ hybridisatie wordt uitgevoerd volgens de meest recente ASCO/CAP richtlijnen, rekening houdend met terugbetalingscriteria van RIZIV.

Indien het SISH-resultaat op de core/mammotoom wijst op amplificatie van het HER2-gen wordt er op resectie geen herhaling van de test uitgevoerd (geen immuunhistochemie, geen SISH).

Indien het SISH-resultaat op de core/mammotoom wijst op geen amplificatie van het HER2-gen of indien het immuunhistochemisch onderzoek een resultaat 0 of 1+ gaf wordt er op resectie altijd een nieuwe immuunhistochemische kleuring uitgevoerd.

Indien deze nieuwe immuunhistochemische kleuring op de resectie negatief is (0 of 1+) én de aankleuring homogeen is, wordt er geen SISH uitgevoerd.

Indien deze nieuwe immuunhistochemische kleuring op de resectie of 3+ of indien de aankleuring heterogeen is met een focus van 3+, wordt er een nieuwe SISH uitgevoerd.

Indien het SISH-resultaat op de core/mammotoom als resultaat "equivocal" heeft, wordt er op resectie altijd een nieuwe immuunhistochemische kleuring uitgevoerd. Wat daarvan ook de uitslag is, er zal steeds ook een SISH worden uitgevoerd (altijd immuunhistochemie en altijd gevolgd door SISH).

Samenvatting

Op core op immuno score 0 of 1+: herhaling immuno op resectie.

Op core amplificatie: geen herhaling van immuunhistochemie of SISH op resectie.

Op core geen amplificatie na score 2+ of 3+: op resectie herhaling immuunhistochemie, afhankelijk daarvan eventueel SISH.

Op core equivocal: op resectie altijd zowel immuunhistochemie als SISH herhalen.

13.3 Ki67

Ki67 is een proliferatieve merker.

Ki67 wordt systematisch op core biopsie gedaan.

Bij discrepantie tussen prognostische factoren kan gevraagd worden de Ki67 te herhalen op de resectie.

Het aantal aankleurende celkernen wordt geschat als percentage van het totaal aantal kernen van maligne cellen. Het geschatte percentage is de proliferatie-index (PI). Het resultaat wordt semi-kwantitatief gerapporteerd.

<15%: lage proliferatiegraad

15-30%: intermediair

>30%: hoog

13.4 Androgenreceptor (AR)

Bij triple negatieve tumoren kan overwogen worden AR te bepalen, best op core.

Alhoewel hierover nog geen consensus bestaat, wordt het resultaat best gerapporteerd zoals ER en PR.

Er is nog geen cut-off vastgesteld om AR als positieve te beschouwen.

13.5 GEP – NGS en PD-L1

Op clinico-pathologische indicatie.

14 SYSTEMISCHE THERAPIE

14.1 Wanneer adjuvante chemotherapie?

	Definitie risicocategorieën	Indicatie adjuvante chemo
Triple negatief borstkanker (ductal)	ER, PR negatief (<1%), HER2 negatief (IHC 0-1 of 2-3 met negatieve FISH)	Chemotherapie vanaf pT $\geq$ 1cm of pN1-2-3. Als tumorsize 5-9mm: overweeg chemo ifv andere factoren
HER2 positief borstkanker (non-luminal)	ER, PR negatief (<1%), HER2 positief (IHC 2-3+ en ISH positief)	ChT + trastuzumab tot 1 jaar als pT $\geq$ 1 cm of pN+. Als tumorgrootte 0.5 tot 0.9 cm: overweeg ook chemo en trastuzumab ifv andere factoren (patient need program).
Luminal A like	ER positief ($\geq$ 1%), HER2 negatief (IHC 0-1 of 2-3 met negatieve ISH), PR matig-sterk positief (allred score 4	Enkel te overwegen bij aanwezigheid van andere

	of 5 op percentage) en graad 1 of graad 2 met lage Ki67	significante risicofactoren op herval (bv. klieraantasting).
Luminal B like (HER2 negatief)	ER positief ($\geq 1\%$), HER2 negatief (IHC 0-1 of 2-3 met negatieve ISH) maar niet voldaan aan de andere criteria voor Luminal A	Chemotherapie in principe aangewezen vanaf ≥ 2 van onderstaande factoren aanwezig zijn: - jonge leeftijd (<50 jaar) - LVI of pN+ (pN2 telt als 2 factoren) - pT2-4 - multifocale tumoren - lage ER en PR expressie - Bij randindicatie: overweeg genetic profiling (GEP)
Luminal B like (HER2 positief)	ER e/o PR positief ($\geq 1\%$), HER2 pos (IHC $\geq 3+$ en ISH positief)	ChT + trastuzumab tot 1 jaar als pT ≥ 1 cm of pN+. Als tumorgrootte 0.5 tot 0.9 cm: overweeg ook chemo en trastuzumab ifv andere factoren (patient need program).

Bemerkingen:

Dit schema geeft een globaal overzicht van de indicaties voor adjuvante chemotherapie maar is slechts richtinggevend en dient steeds geïnterpreteerd te worden in de gehele klinische context.

- Factoren die de indicatiestelling voor adjuvante chemotherapie kunnen beïnvloeden zijn:
 - risicofactoren voor herval: hoge histologische graad, hoge Ki67, lage/afwezige receptorstatus, positieve HER2 status, klieraantasting (vooral vanaf pN2), leeftijd. Soms wordt ook de NPI-score hiervoor gebruikt als samenvatting voor de risicofactoren (cfr. infra). Het risico op recidief kan ook ingeschat worden via www.adjuvantonline.com of predictplus; dit neemt meer risicofactoren in rekening dan NPI maar heeft ook beperkingen (geen rekening houden met HER2 of met hormoonreceptorsterkte). Voor twijfelindicaties bij hormoonreceptor positieve borstkankers kan ook genetische testing (PAM50, MammaPrint, Oncotype Dx) overwogen worden om de benefit van adjuvante chemotherapie toegevoegd aan antihormonale therapie, beter te kunnen inschatten (indien beschikbaar).
 - patiëntgebonden factoren: wens van de patiënt (na uitleg van potentiële voor- en nadelen), comorbiditeit, levensverwachting.
- Ki67-bepaling wordt systematisch uitgevoerd op het resectiespecimen indien aan alle volgende eigenschappen voldaan is:
 - ER en/of PR positief en HER2 negatief
 - graad 1 en 2
 - pN0 of pN1a

Doel is om beter de benefit van adjuvante therapie te kunnen inschatten bij patiënten met een randincidentie volgens klassieke parameters.

- Triple negatief borstkanker bevat verschillende subtypes waarvan ± 80% valt onder "basal-like" subtype met slechte prognose. Er zijn echter ook zeldzamere subtypes met goede prognose (adenoid cystic, juvenile secretory, low grade metaplastic) of intermediaire prognose (medullair) waar de incidentie voor chemotherapie per casus moet bekeken worden.
- Micrometastase(n) groter dan 0.2 mm = N+. Isolated tumor cells (≤ 0.2 mm) = N-.
- Behoud van fertiliteit bij jongere patiënten: cfr. richtlijnen cel fertiliteit UZ Leuven.

14.2 WELKE CHEMOTHERAPIE?

Neo-adjuvant

	HER2 negatief, HR positief	Triple negatief (bij voorkeur NACT)	HER2 positief (bij voorkeur NACT)
N +	4x EC*dd° --> 12x Pac qw 4x EC* --> 12x Pac qw 4 (à 6)x Endoxan- Docetaxel	12x TC qw + Pembrolizumab-- > 4x EC*dd° 4 (à 6)x Endoxan- Docetaxel (elderly)	4x EC° --> 12x Pac + Her + Pertuzumab (vanaf N2) 6x TCH (Docetaxel-Carbo-Her + Pertuzumab) (4x Endoxan-TXT + Her + Pertuzumab)
N -		Vanaf cT2 TC + Pembrolizumab gevolgd door EC(dd) 4 (à 6)x Endoxan- Docetaxel (elderly)	6x Taxotere-Carboplatine + Her 4x Endoxan-TXT + Her

* EC = Epirubicine 90 mg/m²

°dd = dose dense = q2w + G-CSF

Opmerkingen:

Bij TNBC:

- Adjuvant Xeloda bij residuele invasieve ziekte en indien BRCA-negatief te starten na radiotherapie
- Adjuvant Pembrolizumab (totaalduur 1 jaar) indien geen majeure contra-indicatie en indien BRCA negatief
- Adjuvant Olaparib indien BRCA-positief gedurende 1 jaar.

Bij Her2+:

- Bij pCR verder Herceptine +/- Pertuzumab (totaal 18 cycli)
- Bij residuele invasieve ziekte: switch TDM-1 (14 cycli)

Adjuvant:

	HER2 negatief, HR positief	Triple negatief (bij voorkeur NACT)	HER2 positief (bij voorkeur NACT)
N +	4x EC*dd° --> 12x Pac qw 4x EC* --> 12x Pac qw 4 (à 6)x Endoxan- Docetaxel	EC x 4 gevolgd door TC 12 cycli 4 (à 6)x Endoxan- Docetaxel	4x EC° --> 12x Pac + Her + Pertuzumab (N2) 6x TCH (Docetaxel-Carbo-Her + Pertuzumab) (4x Endoxan-TXT + Her + Pertuzumab)
N -	4 (à 6)x Endoxan- Docetaxel	4x EC*dd° --> 12x TC qw 4x EC --> 12x TC qw 4 (à 6)x Endoxan- Docetaxel	6x Taxotere-Carboplatine + Her 4x Endoxan-TXT + Her 12x Pac + Her: tot T2(Toleny)

Timing:

- Wanneer anthracycline of taxane houdende chemotherapie wordt gepland, wordt radiotherapie naar het einde van de chemotherapie uitgesteld. De chemotherapie wordt postoperatief gestart na wondheling, liefst binnen de eerste 4 - 6 weken na ingreep. De bestraling mag starten na recuperatie van de hematologische toxiciteit (gebruikelijk drie weken na laatste chemo-toediening), en van alle andere klinisch relevante bijwerkingen van de laatste kuur chemotherapie. De hormonale therapie wordt ook 3 weken na de laatste chemotherapie toediening gestart
- Herceptin mag in principe tijdens de radiotherapie verdergezet worden tenzij het cardiale risico door de radiotherapeuten te hoog wordt ingeschat (vb. indien significante hoeveelheid myocard in het bestralingsveld ligt). Informatie voor zorgverleners ivm individuele chemotherapieschema & apos.

Informatie voor zorgverleners i.v.m. individuele chemotherapieschema's.

15 ADJUVANTE HORMONALE THERAPIE

15.1 Algemeen

De noodzaak en modaliteit van een adjuvante hormoontherapie wordt bepaald door de menopauzale status van een vrouw en door haar risico op herval. Het correct definiëren van de menopauze is van belang omdat de orale aromatase inhibitoren enkel werken bij een definitieve menopauze. Indien een vrouw boven de 48 jaar de AOC-pil inneemt, moet deze minstens 6 weken worden gestopt alvorens FSH en oestradiol te doseren.

De menopauze wordt gedefinieerd als een periode van 12 maanden amenorrhoe of gestegen FSH en laag oestradiol. Onder de 50 jaar moet men voorzichtig zijn met deze definitie gezien een langdurige amenorrhoe of lage oestradiol en hoge FSH frequent door chemotherapie wordt geïnduceerd. Een deel van deze patiënten zal na verloop van enkele maanden opnieuw menses vertonen of hername van ovariële functie met amenorrhoe door anovulatie. Tamoxifen gaat ook frequent gepaard met amenorrhoe door chronische anovulatie.

Contraceptie is noodzakelijk bij premenopauzale patiënten:

- tijdelijke mechanische contraceptie: condoom of IUD zonder hormoon (Mirena spiraal met levonorgestrel wordt afgeraden omdat men niet goed weet wat het effect is van een significante serumconcentratie levonorgestrel op normaal en voorbestemd klierweefsel)
- permanente contraceptie: vasectomie man of tubaligatuur/tubectomie vrouw

Indicaties:

Na adjuvante chemotherapie bij hoog of primair bij laag risico.

- zo ER en PR negatief : geen adjuvante hormonale therapie
- zo ER of PR positief : altijd adjuvante hormonale therapie, voor minimum 5 jaar

Timing:

- nooit samen met chemotherapie
- samen met radiotherapie
- samen met target-therapie

15.2 Premenopauzale vrouwen

Vrouwen <35 jaar:

- LHRH + AI voor 5 jaar, eventueel gevolgd door 5 jaar Tamoxifen
- indien T1N0 graad 1-2 / Luminal A: 5 jaar Tamoxifen +/- OS

Vrouwen >35 jaar:

- T2, N+, graad 3: 5 jaar suppressie + AI
- laag risico: T1N0 graad 1-2 / Luminal A: 5 jaar Tamoxifen
- intermediair risico: AI+OS met switch naar Tam te overwegen

Bij hoog risico na chemotherapie: gebruik van Reagan comp risk score.

Indien er geopteerd wordt voor ovariële suppressie/ablatie, dient de keuze van de methode voor ovariële ablatie met patiënte besproken te worden en is er eventueel een voorkeur voor definitieve ablatie van een zekere leeftijd (>45 jaar) door heekunde of radiotherapie ovariëel.

LHRHa worden bij voorkeur gebruikt gedurende 5 jaar bij patiënten <35 jaar.

Bij familiaal belaste patiënten dient een adnexectomie als castratietechniek overwogen te worden om het verhoogde risico op ovariumcarcinoom te reduceren.

Indien absoluut nog kinderwens, LHRH-agonist alvorens te starten met 1ste kuur chemo, hoewel het nut hiervan controversieel is (cfr. richtlijnen cel fertiliteit KUL).

15.3 Definitief postmenopauzale patiënten

15.3.1 Laag risico tumoren

pT1 en graad 1 en PR positief en HER2 negatief en LVI negatief en N negatief: 5 jaar Tamoxifen.

15.3.2 Intermediair risico tumoren

AI upfront (Letrozole). Bij slechte tolerantie van Letrozole eerst switch naar Anastrozole en vervolgens switch naar Tamoxifen.

15.3.3 Hoog risico tumoren

- pN2-3, PR negatief, >2 negatieve risicofactoren (pT2-4, graad 3, HER2 +, LVI of N1): 5 jaar AI.
- vanaf 4 pos klieren of
- 1-3 pos klieren met gr 3 OF >5cm
- Abemaciclib gedurende 2 jaar (cfr. terugbetaling)

15.3.4 Extended adjuvant

Na 5 jaar Tamoxifen:

- nog 5 jaar Tamoxifen
- 3 jaar AI indien postmenopauzaal

Na minstens 3 jaar AI:

- Laagrisico 3 à 5 jaar Tamoxifen
- Verderzetten AI bij N+ 3 tot 5 jaar (9/12 maanden kan)

CTS5 score ter evaluatie nut extended use.

15.3.5 Nota

Patiënten in amenorrhoe na chemo, die opstarten met een AI, dienen nauwgezet gescreend te worden voor het hernemen van een ovariële functie. Bij het hernemen van de menstruele cyclus of biochemische bevestiging hiervan (FSH en oestradiol) dient OFS herstart te worden.

15.4 Indicatie adjuvante bifosfonaten

Postmenopauzale vrouwen + premenopausale onder OFS

- 1x/6 maanden gedurende 3 jaar
- vooraf gegaan door tandsanering
- calcium en vitamine D supplement
- opvolgen van nierfunctie
- actueel geen terugbetaling voorzien voor Zometa tenzij patiënte osteoporotisch is; patiënt tekent hiervoor een informed consent. Als alternatief kan Alendronaat 70 mg wekelijks overwogen worden.
- Bij intermediair risico in functie van BMC

16 NEO-ADJUVANT BELEID

16.1 Indicaties

1. Technisch inoperabel of cT4d
2. Operabele tumoren waarbij beslist wordt om eerst neo-adjuvant chemotherapie te geven:
 - downstaging om borstsparende chirurgie eventueel mogelijk te maken, voor zover zekerheid tot noodzaak chemotherapie. Zo niet, kan zeker bij ouderen adjuvante hormonale therapie overwogen worden.
 - triple negatieve tumoren en bij HER2 positieve tumoren (Perjeta)

16.2 Bilan

Onderzoek	Bij opstart	Na 8-12 weken	Na einde chemotherapie
Klinisch onderzoek	x	x	x
Labo + CA15.3 BRCA-testing cfr. tabel	x		
Mammo-echo	Clip tumor en/of positieve klier	alleen echo +/- clip	x
NMR borst/CEM	x		x
Coil		bij borstsparende en goede respons	
PET-CT (cT4 en/of N2)	x		enkel op klinische indicatie

APO-onderzoek:

- altijd corebiopsie voor APO, gradering, hormoonreceptoren en c-Erb-B2
- biopsie met voldoende dikke naald zodat er voldoende materiaal is voor immunohistochemisch onderzoek
- nieuwe bepaling receptoren bij triple negatieve tumoren

16.3 Schema's

Cfr. adjuvant beleid.

16.4 Heelkunde

Ook bij CR, zowel klinisch als mammografisch, blijft heelkunde noodzakelijk.
Cave beoordeling sectievlakken: voldoende brede marges vanwege de kans op inhomogene tumorrespons en daardoor verhoogd risico op lokaal recidief.

Benadering axilla:

- N0 bij diagnose: SN procedure na NACT
- N+ bij diagnose:
TAD kan overwogen worden bij
Volledige axillaire respons én
goede respons in de borst én
minder dan 3 pos klieren bij diagnose

In deze setting wordt best steeds een peroperatief onderzoek uitgevoerd.
Zo perop tumorcellen bij SN weerhouden, dient een volledig OE te gebeuren.

17 ADJUVANTE EN NEO-ADJUVANTE CHEMOTHERAPIESCHEMA'S

EC

Product	Dosis	Dag 1
Epirubicine	100 mg/m ² iv	o
Cyclofosfamide	500 mg/m ² iv	o

Om de 2 of 3 weken.

17.1 Nevenwerkingen

Myelosuppressie graad III.

Emesis graad II.

Alopecia graad II 90%.

Cardiotoxiciteit.

Mucositis.

Cystitis, soms 1-2 dagen roodverkleuring van de urine.

Conjunctivitis.

Diarree.

Vroege menopauze.

(Secundaire leukemie).

Vesicant: epirubicine is toxisch bij extravasatie.

17.2 Dosisreducties

Hematologische toxiciteit: zo bij de start neutrofielen <1000 of BP <100.000, moet FEC 1 week uitgesteld worden. De week erna wordt geprobeerd terug aan 100% verder te gaan. Overweeg nadirbepaling (dag 8 en dag 15) bij patiënten met risico op diepe nadir: zo neutropeen (graad 4 <500) terug bepaling om een graad 4 neutropenie van 5 dagen of meer te documenteren (cfr. RIZIV terugbetalingscriteria voor G-CSF).

Niet hematologische toxiciteit: bij graad 3 (stomatitis, nausea en braken) alles reduceren tot 80%.

17.3 Aandachtspunten

Cardiotoxiciteit: steeds ejectiefractiebepaling en GLS vooraf, met nucleaire scan of echocardiografie (voorkeur voor echocardiografie bij oudere patiënten of wanneer een meer uitgebreide cardiale evaluatie gewenst is). Indien EF >50 kan EC gestart worden. Indien <55 of bij cardiale risicopatiënt, ejectiefractie te herhalen na 3 cycli. Zo niet enkel ejectiefractie nadien op klinische indicatie. Het risico op congestief hartfalen neemt vooral toe vanaf een cumulatieve dosis voor epirubicine van 900 mg/m².

Preventie mucositis: Perioaid mondspoeling 2x/dag, zo nodig mucositis-cocktail.

TAXOTÈRE -ENDOXAN

1. Indicaties:

Cfr. schema

2. Schema:

Product	Dosis	Dag 1
Docetaxel (Taxotere) 1x/3w	75mg/m ² IV	0
Cyclofosfamide	600mg/m ² IV	0

Te herhalen om de 3 weken.

3. Nevenwerkingen:

Myelosuppressie graad II (bij 3-wekelijks schema vooral rond dag 7).

Emesis graad I.

Alopecia graad II in meerderheid van patiënten.

Hypersensitivity reaction.

Vochtretentie (oedemen, pleuravocht).

Neuropathie.

Huidtoxiciteit.

Tranende ogen.

Nageltoxiciteit.

4. Dosisreducties:

Hematologische toxiciteit:

3-wekelijks: zo bij de start neutrofielen <1000 of BP <100.000, stelt men de cyclus 1 week uit.

Niet hematologische toxiciteit:

Bij graad 3 alles reduceren tot 80% (individueel te bekijken).

Bij verschijnen van vochtretentie (meestal pas vanaf 600 mg/m² cumulatieve dosis) best stopzetten.

TAXOTERE -CARBOPLATINUM

1. Indicaties:

Enkel bij HER2 +

2. Schema:

Product	Dosis	Dag 1
Docetaxel (Taxotere) 1x/3w	75mg/m ² IV	0
Carboplatinum	4x AUC IV	0

TAXOL WEKELIJKS

1. Indicaties:

Enkel bij HER2 + pN0

2. Schema:

Product	Dosis	Dag 1
Taxol wekelijks	80mg/m ² IV	0

3. Aandachtspunten:

Cave louter hepatische klaring: dosisaanpassing bij leverfunctiestoornissen.

Preventie allergische reacties: Dexamethasone 10 mg (enkel eerste 2 cycli) + Zyrtec – 12u en -3u