Oncologisch Handboek Borstkliniek

[1 Pathologiewerkgroep borstkliniek 5](#_Toc11155030)

[1.1 Doel 5](#_Toc11155031)

[1.2 Samenstelling 5](#_Toc11155032)

[1.3 MOC 5](#_Toc11155033)

[1.3.1 Doel 5](#_Toc11155034)

[1.3.2 Samenstelling MOC 5](#_Toc11155035)

[1.3.3 Frequentie 6](#_Toc11155036)

[1.4 Kankerregistratie 6](#_Toc11155037)

[1.4.1 Incidentiemeting: via MOC 6](#_Toc11155038)

[1.4.2 Opvolging: behandelplan 6](#_Toc11155039)

[1.4.2.1 Indicatoren 6](#_Toc11155040)

[1.4.2.2 Op te volgen kwaliteitsindicatoren en bijwerkingen vastgelegd door de pathologie werkgroep 7](#_Toc11155041)

[1.5 Verwijzingen 7](#_Toc11155042)

[1.5.1 Interne verwijzing 7](#_Toc11155043)

[1.5.1.1 Diagnostiek 7](#_Toc11155044)

[1.5.1.2 Behandeling 7](#_Toc11155045)

[1.5.2 Externe verwijzing 8](#_Toc11155046)

[1.5.2.1 Diagnostiek 8](#_Toc11155047)

[1.5.2.2 Behandeling 8](#_Toc11155048)

[1.6 Medische en niet-medische omkadering 8](#_Toc11155049)

[1.6.1 Lijst geneesheren medische urgenties gyneco-oncologie 9](#_Toc11155050)

[1.6.2 Structuur 10](#_Toc11155051)

[1.6.2.1 Hospitalisatieafdelingen 10](#_Toc11155052)

[1.6.2.2 Ambulante zorg 10](#_Toc11155053)

[1.6.3 Samenwerkingsovereenkomsten 10](#_Toc11155054)

[2 Multidisciplinair handboek: Diagnose- en behandelingsprotocols 11](#_Toc11155055)

[2.1 Behandeling van borstkanker 11](#_Toc11155056)

[2.1.1 Incidentie en risicofactoren 11](#_Toc11155057)

[2.1.2 Dossiergegevens en klinische stadiëring 12](#_Toc11155058)

[2.1.3 TNM 13](#_Toc11155059)

[2.1.3.1 Klinische evaluatie van primair borstcarcinoom 13](#_Toc11155060)

[2.1.3.1.1 Definitie regionale klieren 15](#_Toc11155061)

[2.1.3.1.2 Afstandsmetastasen: M 15](#_Toc11155062)

[2.1.3.2 Stadium groepering 16](#_Toc11155063)

[2.1.3.3 Locally Advanced Disease (LAD) of lokaal gevorderd borstcarcinoom 16](#_Toc11155064)

[2.1.3.3.1 Tumor-afhankelijke factoren: 16](#_Toc11155065)

[2.1.3.3.2 LNN- factoren: 16](#_Toc11155066)

[2.1.3.3.3 Inflammatoir carcinoom (§10) 16](#_Toc11155067)

[2.1.3.3.4 Anatomische plaatsen en subplaatsen 17](#_Toc11155068)

[2.1.3.4 Medische Beeldvorming 17](#_Toc11155069)

[2.1.3.4.1 Mammografie/echografie 17](#_Toc11155070)

[2.1.3.4.2 Interventietechnieken voor histologische diagnose 18](#_Toc11155071)

[2.1.3.4.2.1 Tru-cut biopsie 18](#_Toc11155072)

[2.1.3.4.2.2 Vacuümgeassisteerde macrobiopsie 19](#_Toc11155073)

[2.1.3.4.2.3 FNA: Fine needle aspiration 21](#_Toc11155074)

[2.1.3.4.2.4 Harpoenage: preoperatieve lokalisatie van een letsel in de borst 21](#_Toc11155075)

[2.1.3.4.2.5 MRI borsten 22](#_Toc11155076)

[2.1.3.4.2.6 Letselmarkering door middel van een clip 24](#_Toc11155077)

[2.1.3.5 Pathologische Anatomie: kwaadaardige epitheliale tumoren van de borstklier 24](#_Toc11155078)

[2.1.3.5.1 Klinische informatie 25](#_Toc11155079)

[2.1.3.5.2 Macroscopie 26](#_Toc11155080)

[2.1.3.5.3 Microscopie 26](#_Toc11155081)

[2.1.3.5.3.1 Invasief carcinoom: 26](#_Toc11155082)

[2.1.3.5.3.2 (geassocieerd) ductaal carcinoma in situ (DCIS): aanwezig / afwezig 26](#_Toc11155083)

[2.1.3.5.3.3 (geassocieerd) lobulair carcinoma in situ (LCIS): 27](#_Toc11155084)

[2.1.3.5.3.4 (geassocieerde) ziekte van Paget van de tepel (adenocarcinoma in situ) 27](#_Toc11155085)

[2.1.3.5.4 Bepalen van oestrogeen- en progesteronreceptor (ER, PR) expressie 28](#_Toc11155086)

[2.1.3.5.5 Bepalen van p53 eiwitexpressie 28](#_Toc11155087)

[2.1.3.5.6 Bepalen van c-erbB-2/HER2/neu eiwitexpressie en genamplificatie 29](#_Toc11155088)

[2.1.3.5.7 Moleculaire testen 30](#_Toc11155089)

[2.1.3.6 Heelkunde 30](#_Toc11155090)

[2.1.3.6.1 Terminologie van de resecties 30](#_Toc11155091)

[2.1.3.6.1.1 Incisionele biopsie 30](#_Toc11155092)

[2.1.3.6.1.2 Excisionele biopsie (tumorectomie) 31](#_Toc11155093)

[2.1.3.6.1.3 Lumpectomie (wijde locale excisie) 31](#_Toc11155094)

[2.1.3.6.1.4 Kwadrantectomie/segmentectomie 31](#_Toc11155095)

[2.1.3.6.1.5 Werkwijze tumorectomie 31](#_Toc11155096)

[2.1.3.6.1.6 Adequate tumorectomie 31](#_Toc11155097)

[2.1.3.6.1.7 Totale eenvoudige mastectomie 31](#_Toc11155098)

[2.1.3.6.1.8 Gemodifieerde radicale mastectomie 32](#_Toc11155099)

[2.1.3.6.1.9 Radicale mastectomie (“type Halsted”) 32](#_Toc11155100)

[2.1.3.6.1.10 Resectie van niet-voelbare letsels 32](#_Toc11155101)

[2.1.3.6.2 Contra-indicaties borstsparende heelkunde 32](#_Toc11155102)

[2.1.3.6.3 De okselingreep 32](#_Toc11155103)

[2.1.3.6.3.1 Axillaire dissectie 32](#_Toc11155104)

[2.1.3.6.3.2 Infraclaviculaire (apicale) biopsie (Haagensen) 33](#_Toc11155105)

[2.1.3.6.4 Schildwachtklierprocedure 33](#_Toc11155106)

[2.1.3.6.4.1 Contra-indicaties 33](#_Toc11155107)

[2.1.3.6.4.2 Techniek 33](#_Toc11155108)

[2.1.3.6.4.3 Chirurgisch 33](#_Toc11155109)

[2.1.3.7 Algemeen adjuvans beleid 34](#_Toc11155110)

[2.1.3.7.1 Voorafgaande definities en afspraken specifiek m.b.t. adjuvans beleid in OC-SA 34](#_Toc11155111)

[2.1.3.7.1.1 Menopauzale status 34](#_Toc11155112)

[2.1.3.7.1.2 Leeftijdslimiet voor adjuvans behandeling 34](#_Toc11155113)

[2.1.3.7.1.3 Hormoongevoeligheid 34](#_Toc11155114)

[2.1.3.7.1.4 Axillaire status 34](#_Toc11155115)

[2.1.3.7.2 Adjuverende radiotherapie 34](#_Toc11155116)

[2.1.3.7.2.1 Thoraxwandbestraling 34](#_Toc11155117)

[2.1.3.7.2.2 Okselbestraling 35](#_Toc11155118)

[2.1.3.7.2.3 Mammaria interna en mediaan subclavia bestraling 35](#_Toc11155119)

[2.1.3.7.2.4 Externe borstbestraling 36](#_Toc11155120)

[2.1.3.7.2.5 Borstbestraling: tumor bed (boost) 36](#_Toc11155121)

[2.1.3.7.2.6 Partiële borstbestraling 37](#_Toc11155122)

[2.1.3.7.3 Adjuverende systemische therapie 37](#_Toc11155123)

[2.1.3.7.4 Chemotherapie: algemene principes 37](#_Toc11155124)

[2.1.3.7.5 Hormonale therapie: algemene principes: 38](#_Toc11155125)

[2.1.3.7.6 Trastuzumab 39](#_Toc11155126)

[2.1.3.7.7 Bisfosfonaten 39](#_Toc11155127)

[2.1.3.7.8 Calcium / Vitamine D 39](#_Toc11155128)

[2.1.3.7.9 Beleidsoptie voor de systemische adjuverende therapie 39](#_Toc11155129)

[2.1.3.8 Neo-adjuverende (NACT) of primair systemische therapie (PST) bij borstkanker 41](#_Toc11155130)

[2.1.3.9 Algemene therapie bij gemetastaseerde ziekte 42](#_Toc11155131)

[2.1.3.9.1 Endocriene therapie 42](#_Toc11155132)

[2.1.3.9.1.1 Indicaties 42](#_Toc11155133)

[2.1.3.9.1.2 Keuze van therapie 42](#_Toc11155134)

[2.1.3.9.1.3 Bepalen van antitumor antwoord 42](#_Toc11155135)

[2.1.3.9.1.4 Specifieke bijwerkingen 43](#_Toc11155136)

[2.1.3.9.1.5 Gebruik van bisfosfonaten 43](#_Toc11155137)

[2.1.3.9.2 Specifieke klinische problemen 43](#_Toc11155138)

[2.1.3.9.2.1 Meningitis Carcinomatosa 43](#_Toc11155139)

[2.1.3.9.2.2 Maligne pericarditis 43](#_Toc11155140)

[2.1.3.10 Follow-up schema na de primaire therapie met curatieve intentie 44](#_Toc11155141)

[2.1.3.11 Inflammatoir borstcarcinoom 45](#_Toc11155142)

[2.1.3.12 Lokaal recidief borstcarcinoom 45](#_Toc11155143)

[2.1.3.13 Borstkanker tijdens zwangerschap. Fertiliteit en zwangerschap na behandeld borstcarcinoom 45](#_Toc11155144)

[2.1.3.14 Protocol fertiliteitspreservatie vrouwen 46](#_Toc11155145)

[2.1.3.14.1 Doel protocol 46](#_Toc11155146)

[2.1.3.14.2 Verwijzing naar Vruchtbaarheidskliniek 46](#_Toc11155147)

[2.1.3.14.3 Verloop fertiliteitscounseling: 47](#_Toc11155148)

[2.1.3.14.4 Ovariopexie 47](#_Toc11155149)

[2.1.3.14.5 Ovariële suppressie dmv LHRH-analogen 48](#_Toc11155150)

[2.1.3.14.6 Cryopreservatie ovarieel weefsel 49](#_Toc11155151)

[2.1.3.14.7 Cryopreservatie embryo's 49](#_Toc11155152)

[2.1.3.14.8 Cryopreservatie eicellen 50](#_Toc11155153)

[2.1.3.14.9 Specifiek beleid bij borstkankerpatiënten 51](#_Toc11155154)

[2.1.3.15 Hereditair borstkanker syndroom 52](#_Toc11155155)

[2.1.3.15.1 BRCA1 52](#_Toc11155156)

[2.1.3.15.2 BRCA2 52](#_Toc11155157)

[2.1.3.15.3 Relatieve risico’s voor kankerontwikkeling in functie van gekende genmutatie 53](#_Toc11155158)

[2.1.3.15.4 Richtlijnen voor het verwijzen naar erfelijkheidskliniek 53](#_Toc11155159)

[2.1.3.15.5 Beleid in functie van mutatie analyse 53](#_Toc11155160)

[2.1.3.15.5.1 Mutatie wordt aangetoond 53](#_Toc11155161)

[2.1.3.15.5.2 Mutatie wordt niet aangetoond 54](#_Toc11155162)

[2.1.3.16 Reconstructieve heelkunde, prothesen 54](#_Toc11155163)

[2.1.3.16.1 Timing van de borstreconstructie. 54](#_Toc11155164)

[2.1.3.16.2 Technieken. 54](#_Toc11155165)

[2.1.3.16.2.1 Reconstructie met prothese: 55](#_Toc11155166)

[2.1.3.16.2.2 Reconstructie met de Latissimus Dorsi flap 55](#_Toc11155167)

[2.1.3.16.2.3 Reconstructie met de DIEP flap 56](#_Toc11155168)

[2.1.3.16.3 Na de reconstructie: symmetrisatie, tepelreconstructie en tattoo 56](#_Toc11155169)

[2.1.3.16.4 Mogelijke verwikkelingen 56](#_Toc11155170)

[2.1.3.16.4.1 Volgende algemene verwikkelingen kunnen zich voordoen: 56](#_Toc11155171)

[2.1.3.16.4.2 Verwikkelingen specifiek verbonden aan een DIEP flap 57](#_Toc11155172)

[2.1.3.17 Moleculaire detectie van micrometastasen (TCRG webstek) 57](#_Toc11155173)

[2.1.3.17.1 Klinische studies: 58](#_Toc11155174)

[2.1.3.17.1.1 Carcinoma in situ 58](#_Toc11155175)

[2.1.3.17.1.2 Lobulair carcinoma in situ 60](#_Toc11155176)

[2.1.4 Legende 60](#_Toc11155177)

# Pathologiewerkgroep borstkliniek

## Doel

Samen met geneesheren van de betrokken pathologie groep het zorgprogramma oncologie structureren, samenwerkingsafspraken maken deze evalueren en bijsturen.

## Samenstelling

Gen med spec HK Dr. L. Verkinderen

Gen med spec HK Dr. J. Hauspy

Gen med spec HK Dr. E. Desmedt

Gen med spec HK Dr. J. Renard

Oncologen Dr. L. Dirix

Oncologen Dr. A. Prové

Radiotherapeut Dr. G. Buelens

Radiologie Dr. A. De Schepper

Nucleaire geneeskunde Dr. F. Homans

Pathologische Anatomie Dr. G. Van den Eynden

Dr. C. Colpaert

Dr. S. Declercq

Genetica Dr. M. Desmedt

Plastische heelkunde Dr. J. Vanoorbeek

Borstverpleegkundige An Van As

Kristina Dhaenens

An Wojtasik

Veronique Breckpot

Verpleegkundige Amber Neefs

Carine Martens

Coördinator pathologiewerkgroep: Dr. L. Verkinderen

## MOC

### Doel

Het multidisciplinair bespreken van het meest optimale behandel- en verzorgingsplan conform de vooropgestelde richtlijnen opgenomen in het multidisciplinair oncologisch handboek.

### Samenstelling MOC

Dr. G. Buelens

Dr. L. Dirix

Dr. A. Rutten

Dr. K. Erven

Dr. R. Weytjens

Dr. A. De Schepper

Dr. A. Bernaerts

Dr. J. Van Wiemeersch

Dr. N. Jordens

Dr. L. Verkinderen

Dr. J. Hauspy

Dr. B. Loix

Dr. L. Noelmans

Dr. P. Albertyn

Dr. C. Eelen

Dr. G. Kermans

Dr. P. Meulyzer

Dr. D. Smet

Dr. K. Aerts

Dr. K. Hansen

Dr. V. Catry

Dr. J. Renard

Dr. E. Desmedt

Dr. F. Homans

Dr. C. Colpaert

Dr. MC. Tavares

Dr. G. Van den Eynden

Dr. J. Vanoorbeek

Mevr. A. Van As

Mevr. A. Wojtasik

Mevr. K. Dhaenens

Mevr. V. Breckpot

### Frequentie

MOC heeft plaats elke maandag van 8.00-9.00 u en woensdag van 7.30-8.30 u in de aula Sint-Camillus (SA).

## Kankerregistratie

### Incidentiemeting: via MOC

### Opvolging: behandelplan

#### Indicatoren

* Verwijzing gebruikte richtlijn
* Verantwoording afwijking
* Follow-upplan
* Bijwerkingen
* Ziekte vrije overleving
* Overleving

#### Op te volgen kwaliteitsindicatoren en bijwerkingen vastgelegd door de pathologie werkgroep

* Disease free survival
* Overall survival
* Complicaties na heelkunde
* Complicaties na radiotherapie
* Complicatie bij chemotherapie
* Dosis intensiteit chemo

## Verwijzingen

### Interne verwijzing

#### Diagnostiek

1. **Tru-cut biopsies:**   
   **Dienst :** radiologie  
   **Verantwoordelijke:** Dr. A. De Schepper   
   Dr. Pouillon  
   Dr. Bernaerts
2. **Mammotomie:**  
   **Dienst:** radiologie  
   **Verantwoordelijke:** Dr. A. De Schepper  
   Dr. Pouillon   
   Dr. Bernaerts
3. **PET-scan:**  
   **Da Vinci** Sint-Augustinus
4. **Sentinelklier detectie:**  
   Dienst: nucleaire geneeskunde Sint-Augustinus

**Verantwoordelijke:** Dr. F. Homans

1. **Histologische, cytologische en moleculaire diagnostiek:**

**Dienst:** Laboratorium voor Pathologische Anatomie en Cytologie PA2 (GZA/ZNA)

**Verantwoordelijke:** Dr. G. Van den Eynden en Dr. C. Colpaert

Dr. S. Declercq

Dr. MC. Tavares

#### Behandeling

1. **Behandeling**: Borstchirurgie  
   **Dienst**: Gynaecologische Oncologie  
   **Verantwoordelijke**: Dr. L. Verkinderen en Dr. J. Hauspy  
   **Verwijspatroon**:
2. **Behandeling:** chemotherapie  
   **Dienst:** medische oncologie  
   **Verantwoordelijke**: Dr. L. Dirix, Dr. A. Prové
3. **Behandeling:** radiotherapie  
   **Dienst:** radiotherapie  
   **Verantwoordelijke**: Dr. G. Buelens en Dr. R. Weytjens
4. **Behandeling:** pijnkliniek  
   **Dienst:** pijnkliniek  
   **Verantwoordelijke**: ?
5. **Behandeling:** psychologische steun
6. **Experimentele behandelingen  
   Verantwoordelijke**: Dr. L. Dirix
7. **Behandeling:** Plastische & reconstructieve heelkunde **Dienst:** Dienst reconstructieve heelkunde Sint-Augustinus

**Verantwoordelijke**: dr. J. Vanoorbeek

1. **Behandeling**: genetisch advies  
   **Dienst**: Genetica  
   **Verantwoordelijke:** Dr. M. De Smet
2. **Behandeling:** Plaatsen poortcatheter

**Dienst:** algemene chirurgie  
**Verantwoordelijke:** Dr. P. Leyman

### Externe verwijzing

#### Diagnostiek

Mammotomie onder MR-geleide

AZ Sint Jan Brugge

Dr. Casselman

#### Behandeling

Prelevatie eierstokken:

UZ Leuven

## Medische en niet-medische omkadering

* Geneesheer-specialist oncoloog vertegenwoordiger van de dienst medische oncologie  
  Dr. L. Dirix
* Geneesheer-specialist oncoloog vertegenwoordiger van de dienst radiotherapie  
  Dr. G. Buelens
* Geneesheer-specialist in de gynaecologische oncologie  
  Dr. L. Verkinderen

Dr. J. Hauspy

* Geneesheer-specialist in gynaecologie  
  Dr. J. Van Wiemeersch

Dr. N. Jordens

Dr. B. Loix

Dr. K. Aerts  
Dr. P. Albertyn  
Dr. C. Eelen  
Dr. G. Kermans  
Dr. P. Meulyzer  
Dr. D. Smet  
Dr. K. Hansen  
Dr. V. Catry

Dr. J. Renard

Dr. E. Desmedt

Dr. Ph. Elst

Dr. F. Cha’aban

Dr. M. Dewulf

Dr. L. Oeyen

Dr. D. De Schrijver

Dr. L. Dyckmans

* Geneesheer-specialist vertegenwoordiger van de dienst Pathologische Anatomie  
  Dr. G. Van den Eynden en Dr. C. Colpaert
* Geneesheer-specialist vertegenwoordiger van de dienst radiologie  
  Dr. A. De Schepper
* Geneesheer-specialist vertegenwoordiger van de dienst nucleaire geneeskunde  
  Dr. F. Homans
* Labo moleculaire biologie  
  S. Van Laere
* Geneesheer-specialist vertegenwoordiger van de dienst plastische heelkunde  
  dr. J. Vanoorbeek
* Psycho-sociaal supportteam
  + **Klinisch psycholoog**
  + **Sociaal werker**
  + **Psychiater**
  + **Pijntherapie**

### Lijst geneesheren medische urgenties gyneco-oncologie

Dr. L. Dirix

Dr. A. Prove

Dr. G. Buelens

Dr. K. Erven

Dr. P. Huget

Dr. P. Janssens

Dr. H. Verstraete

Dr. R. Weytjens

Dr. P. Dirix

Dr. S. Vanderkam

Dr. J. Van Wiemeersch

Dr. L. Verkinderen

Dr. J. Hauspy

Dr. P. Albertyn

Dr. C. Eelen

Dr. G. Kermans

Dr. P. Meulyzer

Dr. D. Smet

Dr. K. Hansen

Dr. V. Catry

Dr. N. Jordens

Dr. M. Aerts

Dr. B. Loix

### Structuur

#### Hospitalisatieafdelingen

* **Verpleegafdeling gyneco-oncologie patiënten** • **Activiteit**
* C09SA - heelkunde
* C06SV - heelkunde
* **Afdeling voor medische oncologie** • **Activiteit**
* D011SA - Hematologie, medische oncologie, brachytherapie
* D012SA - Medische oncologie

#### Ambulante zorg

* **Dagziekenhuis** 
  + Dagziekenhuis heelkunde
  + Oncologisch dagziekenhuis

### Samenwerkingsovereenkomsten

Formeel samenwerkingsakkoord :

” Organisatie van de samenwerking in het kader van de oncologische zorgprogramma’s tussen het Sint- Augustinus en Sint-Jozef Mortsel.” Dd 03/09/2003

“Samenwerkingsovereenkomst in de zin van artikel 10 van het KB van 21 maart2003 houdende vaststelling van de normen waaraan het zorgprogramma voor oncologische basiszorg en het zorgprogramma voor oncologie moeten voldoen om te worden erkend.” Dd 21/03/05

# Multidisciplinair handboek: Diagnose- en behandelingsprotocols

## Behandeling van borstkanker

Oncologisch Centrum GZA  
Oncologisch Centrum – Gynaecologische Oncologie  
Versie 2 (10-2002)  
Versie 3 (10-2004)  
Versie 4 (09-2005)  
Versie 5 (09-2006)  
Versie 6 (05-2008)  
Versie 7 (10-2009)  
Versie 8 (27-10-2009)  
Versie 9 (-2013)

Versie 10 (2014)

### Incidentie en risicofactoren

* Incidentie = 1/10 levenslang
* Familiale voorgaanden: steeds stamboom indien andere familieleden BC en/of EOC
* Argumenten voor additionele screening bij familiale belasting
* Overwegen BRCA testen indien familiaal belast (§12)
* Risicoprofiel:
  + ouderdom
  + blank
  + roken (leeftijd)
  + menarche < 11 jaar
  + menopauze > 50 jaar
  + nullipariteit
  + borstvoeding
  + eerdere behandeling voor andere tumoren (bv. Hodgkin ziekte)
  + # jaren contraceptie voor eerste zwangerschap
  + behandeling voor infertiliteit, hormonale substitutie postmenopauzaal
  + familiale voorgaanden, suggestie voor BRAC dragerschap
  + voorgaande goedaardige borstpathologie: atypische hyperplasie, LCIS, FKM
  + voorgaand borstcarcinoom
  + vroegere biopsies
  + alcohol gebruik
* Deze parameters worden ook gebruikt in de Gail prognostic index (leeftijd menarche, leeftijd eerste partus, aantal biopsies, aanwezigheid atypische hyperplasie of lobulair carcinoma in situ, aantal eerstegraads verwanten met BK).
* Preventie: uitstel menarche, lichamelijke activiteit, borstvoeding, beperk alcohol, beperk lange termijn blootstelling aan oestrogenen, controle lichaamsgewicht, evenwichtige voeding, roken

### Dossiergegevens en klinische stadiëring

* Reden van consulteren: massa, pijn, verkleuring, tepelverlies en/of –retractie, zwelling
* Datum eerste klachten en datum eerste consultatie in OC
* Datum voorgaande mammografie en/of screening: actie: contact met screeningsautoriteiten
* Anamnese en aandacht voor familiale voorgaanden, menarche, abortus, zwangerschappen, contraceptie, substitutietherapie, menopauze, datum begin laatste menses
* Menopauze definitie:
  + amenorroe > 12 maanden ongeacht leeftijd
  + amenorroe > 6 maanden en leeftijd > 50 jaar
  + bilaterale ovariëctomie ongeacht leeftijd
  + radiatie castratie en amenorroe > 3 maanden
  + hysterectomie en > 55 jaar
  + hysterectomie en/of contraceptie én leeftijd jonger dan 50 jaar: bepalen LH en FSH minstens 6 weken na staken hormonale substitutie en/of OC
* Borstkanker populatie definities in functie van leeftijdsdefinities zoals gebruikt protocollair:
  + “young” = tot en met 35 jaar
  + “premenopausal/postmenopausal” = 50 jaar, indien onduidelijk
  + “elderly” = 75 jaar
* Sociale status
* Co-morbiditeit
* Medicatiegebruik
* Lichamelijk onderzoek: opzoeken metastasen (longen, lever, bot, neurologisch), vitale parameters, lengte en gewicht
* Lokaal onderzoek: huidretractie, tepelretractie, lokalisering (kwadranten), mobiliteit t.o.v. huid en thoraxwand, grootste meting, grenzen, verhouding tot de tepel, verhouding tot de huid, tepel, huid, lymfeknopen, oksel, sub- en supraclaviculair, ipsi- en contralateraal, mastitis tekens, peau d’orange, tepelareola eczeem
* Gynaecologisch onderzoek, navragen laatste uitstrijkje
* Routine labo, CA 15.3, stolling
* Overweeg circulerende tumorcellen, enkel mits afspraak (03-4433669) dinsdag en donderdag tussen 08–10u
* Liefst deelname aan project expressieprofielen en invriesprotocol
* Liefst spijtserum en plasma (1 extra tube serum en plasma) wordt automatisch afgenomen dinsdag en donderdag
* Steeds zwangerschapstest bij < 55 jaar
* Hormonaal bilan: LH/FSH, E2, progesterone (SK testen)
* Bilaterale mammografie-echografie
* Steeds triple diagnostiek: mammo-echo-pathologie
* Rx thorax, echo lever, botscintigrafie
* Gerichte radiologie indien afwijkingen
* CT thorax bij grote tumoren en gefixeerde klieren (T3/T4 en N2/N3)
* CT lever/MR lever bij dubieuze bevindingen en/of onverklaarde leverbiochemiestoornissen
* ECG, ejectiefractie op nucleaire geneeskunde te overwegen indien anthracycline chemotherapie wordt voorzien én leeftijd > 50 jaar en/of klinisch geïndiceerd
* PET (CT-PET) te overwegen in het raam klinische protocollen
* MRI borst 1.1.1.4.4.

### TNM

#### Klinische evaluatie van primair borstcarcinoom

Het is mandatoir om deze richtlijnen te volgen om vergelijkbaarheid en registratie zinvol te maken. Om deze reden wordt deze sectie uitvoerig behandeld. Vermits de primaire therapie afhankelijk is van deze stadiëring staat en valt veel met het correcte gebruik hiervan. Een TNM-classificering is een éénmalig gebeuren en heeft enkel betrekking op de presentatie van de ziekte bij diagnose en niet in functie van de verdere gebeurtenissen. Pathologiegegevens hebben betrekking op het pTNM-systeem. De pathologische stadiëring na voorafgaande therapie wordt aangegeven door Yp.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tx  T0  Tis  T1  T2  T3  T4 | Tis (DCIS)  Tis (LCIS)  Tis (Paget)  T1mic  T1a  T1b  T1c  T4a  T4b  T4c  T4d | Niet vast te stellen  Geen aanwijzingen voor primaire tumor  Carcinoom in situ  Ductaal carcinoom in situ  Lobulair carcinoom in situ  Paget van de tepel zonder tumor.  N.B. Paget met tumor wordt geclassificeerd aan de hand van de tumorgrootte.  Tumor 2 cm of kleiner in grootste dimensie  Micro-invasie 0,1 cm of minder in grootste dimensie (1)  Meer dan 0,1 cm maar dan niet meer dan 0,5 cm  Meer dan 0,5 cm maar niet meer dan 1 cm  Meer dan 1 cm maar dan niet meer dan 2 cm  Tumor meer dan 2 cm maar niet meer dan 5 cm in grootste dimensie  Tumor meer dan 5 cm in grootste dimensie  Tumor van elke grootte met directe uitbreiding in borstwand of huid  N.B. de borstwand houdt in: ribben, intercostale spieren en de m.serratus anterius, maar niet de m.pectoralis  Uitbreiding in de borstwand  Oedeem (waaronder peau d’orange) of ulceratie van de huid van de borst of huidsatellieten in de huid van de borst  4a en 4b  Inflammatoir carcinoom (2) |

(1) micro-invasie is de uitbreiding van carcinoom buiten de basaalmembraan in omgevende weefsels in een gebied kleiner dan 0,1 cm. Als er verschillende gebieden met invasie zijn, moet het grootste gebruikt worden om micro-invasie vast te stellen. (de verschillende gebieden moeten niet opgeteld worden). Multipele foci met micro-invasie moeten wel vermeld worden.

(2)inflammatoir carcinoom wordt gekenmerkt door diffuse huidinduratie met een erysipelas-achtig aspect, meestal zonder onderliggende tumormassa. Als er in huidbiopten geen tumor wordt gevonden en er geen meetbare tumor is, is de pT classificatie pTX, terwijl de klinische classificatie T4d is. Huidoedeem wijst op een T4b tumor.   
Dimpling van de huid, tepelretractie en andere huidveranderingen, behalve zoals genoemd onder T4b en T4d, kunnen voorkomen bij T1, T2 of T3, zonder de classificatie te beïnvloeden.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| N | NX  N0  N1  N2  N2a  N2b  N3  N3a  N3b  N3c | Regionale lymfeklieren (klinisch – c)  Niet te beoordelen (bv. Na eerdere klierdissectie)  Geen regionale kliermetastasen  Metastasen in mobiele ipsilaterale okselklier(en)  Metastasen in gefixeerde ipsilaterale okselklier(en), of klinisch ontdekte (3) ipsilaterale parasternale klieren zonder klinisch evidente okselkliermetastasen.  Metastasen in onderling verbakken klieren of met andere structuren vergroeide klieren  Metastasen uitsluitend in klinisch ontdekte (3) ipsilaterale parasternale lymfeklieren zonder klinisch evidente okselkliermetastasen  Metastase in ipsilaterale subclaviculaire klier(en) met of zonder okselkliermetastasering of klinisch ontdekte (3) ipsilaterale parasternale metastasering samen met klinisch evidente okselkliermetastasering of metastasen in ipsilaterale supraclaviculaire lymfeklier(en) met of zonder oksel- of parasternale kliermetastasering  Metastase subclaviculair  Metastasen parasternaal en in oksel  Metastase supraclaviculair |

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| M  pTNM  pN  pN1mi  pN2  pN3 | MX  M0  M1  pNX  pN0  pN1  pN1a  pN1b  pN1c  pN2a  pN2b  pN3a  pN3b  pN3c | Metastasen op afstand  Niet vast te stellen  Geen aanwijzingen voor afstandsmetastasen  Afstandsmetastasen  Classificatie op basis van pathologiebevindingen: pT primaire tumor. Voor het vaststellen van de pT is een macroscopisch volledige excisie van de tumor vereist. De pT kan bepaald worden ingeval van microscopische uitbreiding in een resectievlak.  N.B. de pT is een maat van de invasieve component. Als er een grote in situ component is (bv. 4 cm) en een kleine invasieve (bv. 0,5 cm) wordt de tumor gecodeerd als pT1a  Regionale klieren (4)  Niet vast te stellen  Geen regionale metastasen (5)  Micrometastasen (groter dan 0,2 mm maar niet groter dan 2 mm in grootste dimensie)  Metastasen in 1 t/m 3 ipsilaterale okselklieren en/of parasternale metastasen in klinisch onverdachte klieren die uitgenomen zijn naar aanleiding van schildwachtklieronderzoek  1 t/m 3 okselkliermetastasen, waarvan tenminste 1 groter dan 2 mm  Metastase in klinisch onverdachte parasternale klier uitgenomen naar aanleiding van schildwachtklieronderzoek  pN1a en pN1b  metastasen in 4 t/m 9 okselklieren of in klinisch verdachte parasternale klier zonder okselkliermetastasen  4 t/m 9 okselkliermetastasen, waarvan tenminste 1 groter dan 2 mm  Metastase in klinisch verdachte parasternale klier zonder okselkliermetastasen  Metastasen in minstens 10 okselklieren of subclaviculaire metastase of metastasering in klinisch parasternale klier(en) samen met okselkliermetastasen of in meer dan 3 okselklieren samen met metastase in klinisch onverdachte parasternale klier of ipsilaterale supraclaviculaire metastase  Metastasen in minstens 10 okselklieren, waarvan tenminste 1 groter dan 2 mm of metastase in subclaviculaire klier  Metastase in klinisch verdachte parasternale klier(en) samen met okselkliermetastasen of metastasen in tenminste 3 okselklieren samen met parasternale metastasen in klinisch onverdachte klieren, uitgenomen naar aanleiding van schildwachtklieronderzoek  Metastase in supraclaviculaire klier |

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

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

##### Definitie regionale klieren

1) oksel (ipsilateraal): interpectoraal (Rotter), lymfeklieren langs v. axillaris en zijtakken

2) a) level I (laag): lateraal van de laterale rand van de m. pectoralis minor

b) level II (centraal): tussen mediale en laterale randen van m. pectoralis minor en de interpectorale klier(en)

c) level III (apicaal): apicale klieren en mediaal van de mediale rand van de m. pectoralis minor, inclusief de zgn. subclaviculaire, infraclaviculaire of apexklier(en) met uitzondering van infra- en subclaviculaire knopen.  
N.B.: intramammaire klieren worden gecodeerd als okselklieren

3) infra/subclaviculair

4) parasternaal: lymfeklieren in de ipsilaterale intercostale ruimten

5) supraclaviculair

##### Afstandsmetastasen: M

Mx afstandsmetastasen kunnen niet beoordeeld worden  
 M0 geen afstandsmetastasen  
 M1 afstandsmetastasen

#### **Stadium groepering**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Stadium 0  Stadium I  Stadium IIA  Stadium IIB  Stadium IIIA  Stadium IIIB  Stadium IIIC  Stadium IV | Tis  T1mic  T1  T0  T1  T2  T2  T3  T0  T1  T2  T3  T3  T4  any T  any T | N0  N0  N0  N1  N1  N0  N1  N0  N2  N2  N2  N1  N2  N1, N2  N3  any N | M0  M0  M0  M0  M0  M0  M0  M0  M0  M0  M0  M0  M0  M0  M0  M1 |

#### Locally Advanced Disease (LAD) of lokaal gevorderd borstcarcinoom

Deze term is een leven gaan leiden zonder rigide definitie. Toch lijkt iedereen wel te begrijpen waarover het gaat. LAD kan het gevolg zijn van de groei van de primaire tumor, regionale klieraantasting, tekens van inflammatie.

##### Tumor-afhankelijke factoren:

* Extensie naar de thoraxwand (T4a) (niet de pectoralis spieren)
* Oedeem huid (inclusief peau d’orange, T4b)
* Ulceratie (T4b)
* Satelliet nodules (T4b)

##### LNN- factoren:

* Metastasen in de apicale klieren van de oksel
* Metastasen in de mammaria interna LNN
* Supraclaviculair LNN zijn LAD criterium, dit is N3 = stadium IIIC

##### Inflammatoir carcinoom (§10)

Om praktische redenen mag gesproken worden van een inflammatoir borstcarcinoom indien “redness exists over at least one-third of the breast”. Tumormassa, borstvergroting en lokale warmte zijn geen criteria maar zijn wel vaak aanwezig. In het OC-SA is er steeds de voorkeur aangegeven om de pathologische IBC aan te tonen door de aanwezigheid van tumorcellen aan te tonen, in wat geacht wordt dermale lymfewegen te zijn.

##### Anatomische plaatsen en subplaatsen

* Lokalisering van tumoren geschiedt best met een:

0 = tepel  
1 = centraal  
2 = boven-binnen  
3 = onder-binnen  
4 = boven-buiten  
5 = onder-buiten  
6 = axillaire uitloper

* Centrale tumoren bevinden zich in de regel retro-areolair
* Axillaire staarttumoren bevinden zich in dat deel van de borst buiten de cirkel van de 4 kwadranten
* Indien een laesie zich uitbreidt over twee kwadranten dan wordt het kwadrant dat het meest de tumor omvat aangeduid
* Indien nadere lokalisering toch gewenst is dan kunnen twee cijfers worden gebruikt
* Als er meerdere tumoren aanwezig zijn dan wordt de grootste laesie aangeduid
* Multipele tumoren worden wel steeds vermeld
* Multicentriciteit betekent de aanwezigheid van meerdere tumoren op afstand van elkaar en meestal in verschillende kwadranten
* Multifocaliteit wijst op aanwezigheid van haarden van carcinoom in de buurt van de primaire tumor en dus meestal in hetzelfde kwadrant
* De primaire tumor wordt met latje gemeten (of caliper)
* De mammografische doormeter wordt apart genoteerd
* De uiteindelijke klinische T is de grootste van de klinische en de mammografische metingen
* De aanwezigheid van Pagetziekte wordt apart vermeld
* Indien de tumor niet palpeerbaar is, wordt de mammografische T gebruikt
* Voor het pT-systeem geldt enkel de meting van de invasieve component
* De beschrijving van de totale grootte van invasieve en niet-invasieve componenten blijkt zinvol
* In de laatste TNM-richtlijnen wordt ook gebruik gemaakt van de pT1mic en deze wordt beschreven als een in situ tumor met micro-invasie: uitbreiding van de invasie voorbij de basale membraan maar niet meer dan 0,1 cm in grootste diameter
* Metingen van juist 2 en juist 5 cm moeten worden vermeden om juiste staging mogelijk te maken
* Thoraxwand duidt op ribben, serratus spieren en intercostale spieren maar niet op pectoralis musculatuur
* De oksel wordt onderverdeeld in 3 niveaus:
  + level I (lage oksel) = lnn lateraal van de laterale grens van de pectoralis minor
  + level II (mid oksel) = lnn tussen de mediale en laterale grens van de pectoralis minor spier. Hier vind je ook de interpectorale knopen of Rotterse knopen
  + level III (okseltop) = lnn mediaal van de mediale marge van pectoralis minor spier

#### Medische Beeldvorming

##### Mammografie/echografie

Mammografie in combinatie met de echografie bij klinisch suspecte vormingen in de borst blijft het standaard radiologisch onderzoek. Van elke borst wordt een digitale cranio-caudale en een oblique opname gemaakt. Indien vereist kan dit basisonderzoek door de radioloog aangevuld worden met:

* een vergrotingsopname
* een laterale opname
* een 3D-tomosynthese opname

Voor de rapportering van de mammografie wordt gebruik gemaakt van het BI-RADS-systeem (Breast Imaging Reporting And Data System) (categorie van 1 – 6):

* BI-RADS 1: normaal
* BI-RADS 2: benigne
* BI-RADS 3: waarschijnlijk benigne (< 2% kans op kwaadaardigheid) – follow-up
* BI-RADS 4: waarschijnlijk kwaadaardig  biopsie/heelkunde
* BI-RADS 5: kwaadaardig
* BI-RADS 6: bioptisch bewezen kwaadaardig

Elke mammografie wordt onderworpen aan een tweede lezing door een andere radioloog. De naam van de tweede lezer wordt steeds vermeld op het definitieve rapport.

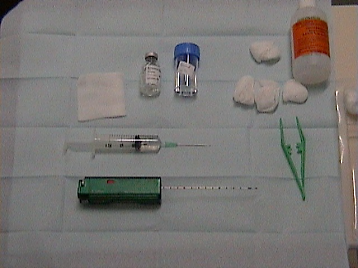
Mammografische/echografische documenten evenals andere beeldvormingsmodaliteiten zijn onontbeerlijk voor het bepalen van het bilan. De beeldvormingsdocumenten die ‘intra-muros’ zijn gemaakt, worden via het PACS-systeem verzameld en geprojecteerd tijdens de MOC-bespreking.

De beeldvormingsdocumenten die ‘extra-muros’ zijn gemaakt, dienen voor de MOC-bespreking aan de radioloog overhandigd te worden.

##### Interventietechnieken voor histologische diagnose

Technieken met het oog op het bekomen van weefselstalen bestemd voor histologisch onderzoek.

###### Tru-cut biopsie

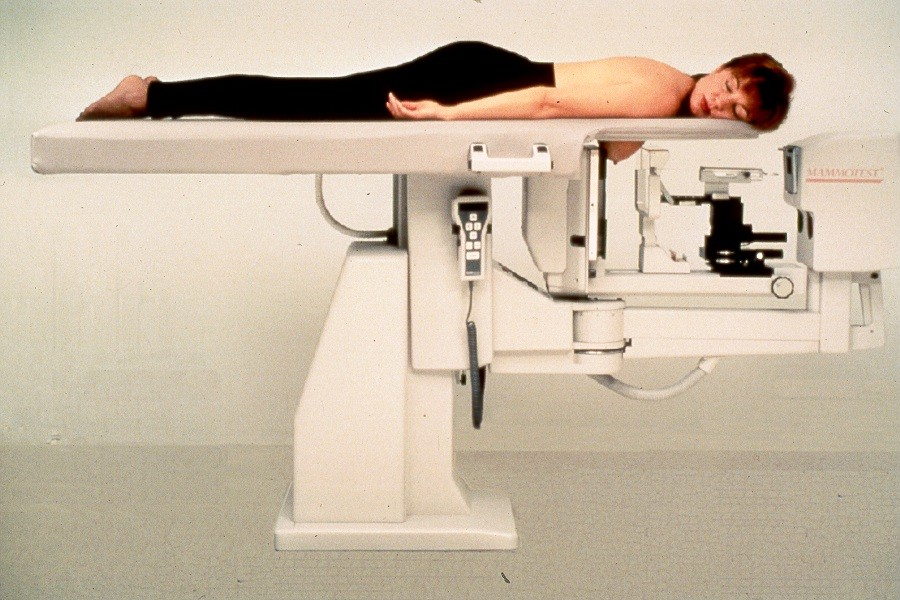
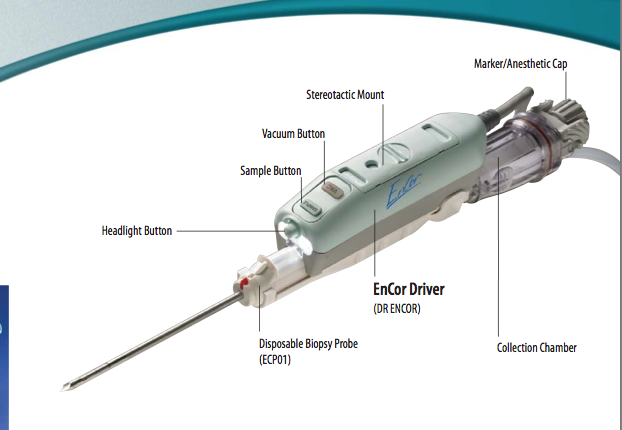
* ***Definitie:***Tru-cut-biopsie = core-biopsie = punctiebiopsie = borstpunctie  
  Borstbiopsie voor histologische weefseldiagnose onder echografische geleiding d.m.v. ‘biopsy-gun’.  
  Unieke voorwaarde is de zichtbaarheid van het letsel op echografie
* ***Voorbereiding:***Onderzoekstafel schuin zetten zodat men aan beide zijden de patiënt kan benaderen
* ***Werkwijze biopsie:***
  + Met behulp van echografie visualiseren van het letsel(s)
  + lokale anesthesie van huid en borstparenchym
  + Plaatsen van de biopsienaald onder echogeleiding
  + Nemen van 3 à 5 stalen
  + Bewaren van de weefselstalen in formol 10%
  + Documenteren van de staalname – bewaren van de echografische beelden
  + In geval van meerdere letsels worden van minstens 2 letsels weefselstalen genomen ter bevestiging van multifocaliteit of multicentriciteit
* ***Materiaal:***
  + Tru-cut-naalden met dikte van 14 G of 16 G

###### Vacuümgeassisteerde macrobiopsie

(VABB: vacuüm assisted breast biopsy of ‘mammotoom-biopsie’)

Vacuüm-geassisteerde macrobiopsie van de borst onder geleiding van echografie of RX.  
De diagnostische waarde van de bekomen stalen is evenwaardig aan deze van de chirurgisch ‘open’ borstbiopsie. VABB is een diagnostische techniek en géén therapeutische.

* ***Indicaties:***
  + ‘probably benign lesions’
    - Microcalcificaties
    - asymmetrische densiteiten
    - architecturale densiteiten/distorsies
    - stellaire beelden van onbekende oorsprong
    - nodulaire densiteiten: < 1cm (> 1 cm eerder tru-cut)
  + voorafgaande onsuccesvolle tru-cut-biopsie
  + vermoeden van een recidief in een litteken
  + vermoedelijk kwaadaardige letsels
    - ‘one-step procedure’
    - vermijden dat de patiënt tweemaal geopereerd wordt
    - patiënte start volledig geïnformeerd aan latere ingreep
  + verwijderen van een fibroadenoom
    - enige geval dat VABB als een therapeutische techniek kan aangewend worden
* ***Voordelen voor de patiënt:***
  + Sneller en minder invasief
  + Psychologisch minder belastend
  + Esthetisch: kleiner litteken
  + Minder risico op complicaties eigen aan anesthesie en chirurgische ingrepen



***Prone breast biopsy table***

***10 G macrobiopsie naald Mammotoomclip***

* ***Werkwijze:***
  + De patiënte wordt in buiklig op een onderzoekstafel gepositioneerd met de te onderzoeken borst hangend in een daartoe voorbestemde opening in de tafel. Deze tafel is verbonden met een radiografietoestel dat stereotactische bepaling van een letsel in de borst toelaat.
  + Lokale ontsmetting van de huid
  + Lokale anesthesie van de huid en het onderliggende borstparenchym
  + Kleine huidincisie met bistouri
  + Ter plaatse brengen van de 10 G mammotomienaald volgens de vooraf berekende coördinaten
  + De mammotoom bestaat uit een dikke naald van 10 G die verbonden is met een vacuümsysteem. De naald wordt onder radiologische geleiding, hetzij echografisch hetzij onder stereotaxie ter plaatse gebracht in de borst. Vervolgens wordt in de naald een kamer geopend die op basis van een vacuümkracht het borstweefsel met het inliggende letsel (meestal microcalcificaties) zal binnenzuigen. Een roterend mes in de naald snijdt vervolgens het naar binnen gezogen weefsel. Het bekomen specimen wordt door een tweede vacuümsysteem naar extern getransporteerd zodat het door de radioloog kan opgevangen worden. Tijdens deze procedure blijft de naald ter plaatse zodat meerdere stalen kunnen bekomen worden. Dankzij een systeem dat toelaat de vacuümkamer van de mammotoom te roteren rond zijn as is staalname in een cirkel van 360° rond zijn positie in de borst mogelijk.
  + Per procedure worden meestal 10 à 20 stalen bekomen. De stalen bestaan uit volwaardige weefselcilinders. De staalname is in die mate adequaat dat het bekomen weefsel voor pathologisch onderzoek evenwaardig is aan het weefsel dat bekomen wordt bij een open borstbiopsie.
  + Eventueel kan via de naald op het einde van de procedure een metalen clip worden nagelaten, voor eventuele herlokalisatie indien het letsel of de verkalkingen door de procedure volledig werden verwijderd.
  + Patiënten die zich aanmelden voor een mammotoom-ingreep dienen in het bezit te zijn van:
  + Het volledige platendossier
  + Een gelezen en getekende ‘informed consent’ (exemplaar in bijlage)
  + Een getekende en gedateerde aanvraag

###### FNA: Fine needle aspiration

* ***Definitie:***Het onder echogeleiding aanprikken van letsels met vervolgens het aspireren van de inhoud voor cytopathologisch onderzoek.
* ***Doel:***
  + Diagnose van cystische of pseudo-cystische letsels
  + In het kader van een oncologisch bilan wordt het gebruikt voor de stadiëring van echografisch zichtbare lymfeklieren (axillair-parasternaal-supraclaviculair) met verdacht macroscopisch aspect.
  + Solide letsels: het onder echogeleiding aanprikken van eerder gedetecteerde ‘solide letsels’ in een borst wanneer een tru-cut-biopsie omwille van technische redenen niet mogelijk is.
* ***Werkwijze:***
  + Onderzoekstafel schuin zetten zodat men aan beide zijden de patiënt kan benaderen
  + Patiënte op tafel klaar leggen met de armen boven het hoofd
  + Aanprikken van het letsel
  + Bewaren van het cytologisch aspiraat in ‘Easy-Fix’-oplossing

###### Harpoenage: preoperatieve lokalisatie van een letsel in de borst

* ***Doel:***
  + Lokaliseren en markeren van een letsel(s) ter voorbereiding chirurgische ingreep.
* ***Harpoenage onder echo:***
  + De onderzoekstafel schuin positioneren zodat men aan beide zijden de patiënt kan benaderen
  + Patiënte op tafel klaarleggen met de armen boven het hoofd
  + Plaatsen van de harpoen onder echogeleiding en documenteren van de afstand ‘insteekplaats huid’ tot ‘letsel’
  + Na het plaatsen van de harpoen de borst weer proper maken en de harpoendraad met kompressen en Mefix bevestigen op de huid
* ***Harpoenage-stereotactisch:***
  + Patiënt installeren in buiklig op de mammotoomtafel met de borst door de opening. Tafel volledig omhoog brengen.
  + De radioloog zal dan de borst fixeren en een RX nemen om de calcificaties op te sporen. Zodra de calcificaties zo centraal mogelijk in beeld zijn, worden er twee stereotactische opnames gemaakt op +15° en -15°.
  + Bepalen van de coördinaten van het letsel volgens de X-, Y- en Z-as. Die gegevens worden vervolgens naar de mammotoomtafel doorgestuurd.
  + Ontsmetten van de huid
  + Plaatsen van de harpoen op aanduiding van de berekende coördinaten
  + De harpoendraad wordt met kompressen en Mefix op de huid bevestigd
  + Er worden nog twee mammografie opnames genomen op het digitale mammografietoestel ter bevestiging van de lokalisatie van de harpoen t.o.v. het beoogde letsel.
* ***Rapportering:***
  + De relevante radiologische beelden van de harpoenprocedure, evenals een geschreven rapport + grafische voorstelling met betrekking tot de plaats van de harpoen in verhouding tot het letsel, worden meegegeven met de patiënt.
* ***Stukmammografie:***
  + Indien een heelkundige procedure wordt uitgevoerd voor excisie van microcalcificaties met voorafgaandelijk plaatsen van een harpoennaald, wordt het resectiespecimen op de radiologie aangeboden voor stukmammografie.  
    Een opname van het resectiespecimen wordt genomen die toelaat de radioloog te oordelen of de beoogde microcalcificaties in het specimen aanwezig zijn én of ze voldoende ver van de resectieraden gelegen zijn.  
    Na het beoordelen wordt de gynaecoloog rechtstreeks telefonisch in het operatiekwartier gecontacteerd en de bevindingen worden mondeling meegedeeld.

###### MRI borsten

De introductie van de MRI heeft de sensitiviteit voor de detectie van kwaadaardige borstletsels gevoelig vergroot. Doch gezien het tijdsintensief karakter en de hoge financiële kost, kan het niet gebruikt worden als een eerstelijns screeningsonderzoek.

* ***Indicaties***
  + Preoperatieve beeldvorming: multifocaliteit, multicentriciteit, bilateraliteit
  + Postoperatieve beeldvorming: beter onderscheid tussen litteken (niet aankleurende scar) versus recidief tumor (gevasculariseerd ca)
  + Borstprothesen bij onvolledige visualisatie van het klierweefsel op mammografie (voornamelijk prepectorale borstprothese) en het opsporen van lekkages
  + Work-up bij metastase van onbekend carcinoom
  + Evaluatie van het effect van neo-adjuvante chemotherapie
  + ‘probleem’-gevallen: discrepantie tussen RX – echo – tru-cut-biopsie
  + Screening van hoog risicopatiënten (BRCA-1, -2 mutatiedragers en niet-geteste eerste graad familieleden met een levensrisico op borstkanker van 20% of meer, bestraling van de thoraxwand tussen 10 en 30j, andere genetische syndromen die het risico op borstkanker verhogen zoals Li Fraumeni syndroom)
  + De screening van patiënten met een intermediair risico is nog onderwerp van discussie (vrouwen met een levensrisico van 15% - 20%, persoonlijke voorgeschiedenis van borstkanker, voorgeschiedenis van lobulaire neoplasie, ADH
* ***Contra-indicaties (net zoals bij alle NMR-onderzoeken)***

In een aantal gevallen is MR tegenaangewezen. De belangrijkste zijn:

* + Ingeplante elektronische apparaten (pacemakers, neuro-stimulators, interne defibrillators, sommige cochlear implantaten,…)
  + Klassiek (ferromagnetisch) elektrisch geleidend materiaal (pacemakerelektroden, ECG-draden,…) en sommige katheters,…
  + Ferromagnetische aneurysma-clips in de hersenen
  + Ferromagnetische voorwerpen op kritische plaatsen (oog, hersenen, long,…)
  + Zwangerschap (eerste trimester)

MR-onderzoek is veilig als de metalen voorwerpen niet ferromagnetisch zijn of zwak ferromagnetisch doch met geringe aantrekkingskracht waarbij de aantrekkingskracht onvoldoende is om het object te verplaatsen of om zijn functie te verstoren.

* + Hartkleppen: de meerderheid van de hartkleppen die getest werden in een magnetisch veld worden lichtjes aangetrokken door het magnetische veld. De aantrekkingskracht is minimaal vergeleken met de kracht die een klep ondervindt ten gevolge van de hartactiviteit zelf. De meeste hartkleppen zijn dus veilig. Dit geldt ook voor de Starr-Edwards Model Pre-6000 die tot voor kort beschouwd werd als onveilig.
  + Coils, stents en filters: Sommige coils, stents of filters zijn zwak ferromagnetisch; ze worden licht aangetrokken door het magnetische veld . De aantrekkingskracht is minimaal vergeleken met de kracht van de hartactiviteit zelf.   
    Het is zo dat deze stents na 6-8 weken stevig genoeg ingebed zijn in het omgevende weefsel. Voor dit type stents wacht men best 6-8 weken vooraleer een MRI onderzoek uit te voeren.
  + MR-procedures postoperatief: voor implantaten die zwak ferromagnetisch zijn wacht men best 6-8 weken totdat het materiaal voldoende ingebed is in het omgevende weefsel door fibrose en granulatie.

Tot op heden zijn er meer dan 900 materialen geëvalueerd op veiligheid.   
MRI mag alleen uitgevoerd worden bij patiënten met metalen objecten als deze getest zijn op hun veiligheid ! Daarvoor kan u een website raadplegen met een databank van alle mogelijke objecten, tot op heden getest op veiligheid in MRI : www.mrisafety.com

* ***Voorbereiding***
  + In principe geen: niet nuchter,…
  + Beste periode voor NMR borst: 1ste week na beëindigen van menstruatie
  + 12 maanden na RT
  + 6 maanden na HK
  + 6-8 weken stop van hormoonsubstitutie
  + In geval van contrastallergie: voorbereiding met histamine 1 en 2 receptorantagonisten en corticoïden
* ***Verloop van het onderzoek***
  + De verpleegkundige zal de patiënt verzoeken alle metalen voorwerpen zoals juwelen, piercings, kunstnagels (met metaalelementen in) en hoorapparaten te verwijderen.
  + De patiënte wordt in buiklig op de MR-tafel geplaatst waarbij de borsten in een daartoe bestemde ‘antenne’ worden gepositioneerd.
  + Een geluiddempende hoofdtelefoon wordt geplaatst
  + Er worden vier types van MR-sequenties gerealiseerd in axiale richting:
    - **Ax Diffusiebeelden** geven informatie over de ‘vrije diffusie’ van watermoleculen in weefsel en dus rechtstreekse informatie over de cellulariteit van de letsels
    - **Ax T1 beelden**(= vetplaatje) geven anatomische informatie en informatie over de morfologie van de letsels. Vethoudende structuren komen hyperintens voor.
    - **Ax TIR T2 beelden** (= waterplaatje) geven informatie over de chemische samenstelling van weefselstructuren. Vochtrijke structuren komen hyperintens voor.
    - **Ax GRE dynamische reeks voor en tijdens injectie van Gadolinium** geeft informatie over de vascularisatie van de letsels. Tussentijds wordt hierbij ook een hoge resolutie T1 gewogen opnamereeks uitgevoerd voor extra informatie over de morfologie van de aankleurende letsels.
  + Het totale onderzoek duurt ongeveer 25 min.

###### Letselmarkering door middel van een clip

* ***Definitie:***Het markeren van een letsel in de borst d.m.v. een radio-opake en MR-compatibele clip in het kader van een neo-adjuvante therapie.
* ***Doel:***Herlokalisatie van een letsel in de borst met het oog op een eventuele secundaire heelkundige behandeling, wanneer een mogelijks volledige regressie van het letsel te verwachten is.
* ***Werkwijze:***
  + Onderzoekstafel schuin zetten zodat men aan beide zijden de patiënt kan benaderen. Patiënte op tafel klaar leggen met de armen boven het hoofd.
  + Interventie uitgevoerd na histologische diagnose en beslissing tot een neo-adjuvant beleid op de MOC-bespreking
  + Plaatsen van de clip onder echogeleiding
  + Radiologisch documenteren van de plaats van de clip t.o.v. het letsel d.m.v. echografische of mammografische beelden

#### Pathologische Anatomie: kwaadaardige epitheliale tumoren van de borstklier

Het pathologieverslag moet de clinicus in staat stellen om het (neo)adjuverende beleid rationeel in te stellen. Het Laboratorium voor Pathologische Anatomie en Cytologie PA2van de GZA/ZNA ziekenhuizen werkt volgens een kwaliteitssysteem dat voldoet aan de ISO15189: 20012 norm (BELAC-accreditatie). Dit betekent onder meer dat alle patholoog-anatomen en alle medisch laboratorium technologen in de verschillende campussen werken volgens hetzelfde kwaliteitshandboek en hiermee samenhangende procedures, werkvoorschriften, bedieningsvoorschriften, enz. Al deze documenten worden beheerd door de kwaliteitsdienst en zijn daar steeds opvraagbaar. Telefoon nummer: 032804815

Volgende documenten werden opgesteld met betrekking tot borstcarcinoom:

* ‘Verwerken en rapporteren van mastectomiespecimens – PA2 – Instructie (ID: 7208)’
* ‘Verwerken en rapporteren van borstresectiespecimens na neo-adjuvante therapie – PA2 – Instructie (ID: 7253)’
* ‘Verwerken en rapporteren van mammotoombiopten – PA2 – Instructie (ID: 7147)’
* ‘Diagnosecategorieën op naaldbiopten uit de borst en borstcytologie volgens Europese richtlijnen – PA2 – Instructie (ID: 7153)’
* ‘Verwerken en rapporteren van tumorectomiespecimens van niet palpabele borstlaesies – PA2 – Instructie (ID: 7250)’
* ‘Verwerken en rapporteren van tumorectomiespecimens van palpabele borstlaesies – PA2 – Instructie (ID: 7252)
* ‘Verwerken en rapporteren van het okselevidement bij patiënten met borstkanker – PA2 – Instructie (ID: 7146)’
* ‘Verwerken en rapporteren van schildwachtlymfeknopen bij patiënten met borstkanker – PA2 – Instructie (ID: 7154)’
* ‘Bepaling van de ER enPRIHC scores in weefselsneden van patiënten met borstkanker – PA2 – Instructie (ID: 7152)’
* ‘Bepaling van de HER2 status in weefselsneden van patiënten met borstcarcinoom – PA2 – Instructie (ID: 8514)’
* ‘Versturen van materiaal voor mammaprint of oncotype DX – PA2 – Instructie (ID: 7938)’

De immuunhistochemische testen voor oestrogeen – en progesteronreceptoren ( ER en PR ) en voor Humane Epidermale groeifactor Receptor 2 ( HER2) gebeuren onder BELAC accreditatie en zijn dus onderworpen aan kwaliteitscontroles.

Ook het SISH (zilver in situ hybridisatie) onderzoek voor HER2 gebeurt onder BELAC accreditatie.

Hieronder worden slechts enkele punten uit bovenstaande documenten aangehaald.

##### Klinische informatie

Het laboratorium voor Pathologische Anatomie en Cytologie PA2GZA/ZNA voorziet een specifiek aanvraagformulier voor borstpathologie beschikbaar op de GZA website en GZA portaal via de dienstspecifieke pagina. Hierop is plaats voorzien voor het verschaffen van de noodzakelijke klinische informatie:

* Inlichtingen lichamelijk onderzoek, beeldvorming, vorige ingrepen, vorige PA verslagen, ook indien van elders
* Zijde, kwadrant lokalisering
* Type geplande ingreep ( conservatief of niet )
* Type specimen
* Duidelijke oriëntering van specimen met draden en/of naalden: minstens 2, liefst 3 oriënteringspunten voor een tumorectomiespecimen (b.v. craniaal en lateraal ), minstens 1 oriënteringspunt voor een aanvullende resectie in eenzelfde operatietijd ( b.v. zijde gericht naar voorafgaande biopsie ).

##### Macroscopie

Grootte en gewicht van specimen , grootte van de tumor met de grootste waarneembare doormeter en de relaties tot het meest nabije snijvlak, de huid en de diepe weefsels

Aantal klieren in de verschillende okseldelen, aanwezigheid van gefixeerde klieren

##### ***Microscopie***

Voor een resectiespecimen met aanwezigheid van carcinoom rapporteert de patholoog anatoom minstens volgende elementen:

TYPE SPECIMEN LINKS OF RECHTS MET:

###### *Invasief carcinoom:*

* Aanwezig / afwezig / alleen micro-invasief carcinoom (wordt niet gegradeerd)
* Één tumor / multipele tumoren: n aparte invasieve foci
* Lokalisatie van elke invasieve focus (volgens TNM): tepel / centraal / boven-binnen / onder-binnen / onder-buiten / boven-buiten / okseluitloper / onbekend
* Grootste doormeter in cm van elke invasieve focus / voor micro-invasief ca (≤ 1 mm) in µm
* Afstand tot meest nabij gelegen snijvlak in mm / welk snijvlak?
* Histologisch type (volgens WHO 4th edition, 2012): ductaal (‘no special type’ genoemd in WHO 2012), lobulair, tubulair, cribriform, mucineus, carcinoom met medullaire kenmerken, carcinoom met apocriene differentiatie, carcinoom met zegelringceldifferentiatie, micropapillair, metaplastisch, carcinoom met neuroendocriene kenmerken, papillair, adenoïd cystisch, andere zeldzame types of gemengd (…+…)
* Histologische graad (Nottingham): graad 1 / graad 2 / graad 3
* Mitotische activiteitsindex (MAI)
* Necrose en aan- of afwezigheid van een kleine (< 1/3 diameter tumor) of grote fibrotische focus
* Lymfovasculaire invasie: aanwezig / niet aantoonbaar
* Prognostische en predictieve factoren:
  + ER: positief (>=1%) of negatief (<1%) EN

Allredscore: proportiescore + intensiteitsscore = totaalscore

* + PR: positief (>=1%) of negatief (<1%) EN

Allredscore: proportiescore + intensiteitsscore = totaalscore

* + HER2 status: positief/negatief/kan niet bepaald worden. Deze is gebaseerd op een combinatie van het immuunhistochemisch onderzoek voor het Her2 oncoproteine en het SISH onderzoek voor het Her2/neu oncogen. Voor een gedetailleerde beschrijving van de werkwijze, die is gebaseerd op de naar Belgische terugbetalingscriteria voor anti-Her2 therapie aangepaste ASCO / CAP guidelines 2018, verwijzen we naar het volgende document: ‘Bepaling van de Her2 status in weefselsneden van patiënten met borstcarcinoom – PA2 – Instructue (ID: 8514)
  + Proliferatie-index Ki-67: % immuunreactieve kernen

###### (geassocieerd) ductaal carcinoma in situ (DCIS): aanwezig / afwezig

|  |  |
| --- | --- |
| **DCIS met invasief carcinoom** | **DCIS zonder invasief carcinoom** |
| Maximale doormeter van hele laesie (DCIS + invasief carcinoom) in cm | Maximale doormeter van DCIS in cm |
| Afstand van DCIS tot meest nabij gelegen snijvlak in mm/welk snijvlak? | Afstand van DCIS tot meest nabij gelegen snijvlak in mm/welk snijvlak? |
| Nucleaire graad (volgens European guidelines): graad 1 (laag), graad 2 (intermediair), graad 3 (hoog) | Nucleaire graad (volgende European guidelines): graad 1 (laag), graad 2 (intermediair), graad 3 (hoog) |
| Architecturaal patroon (solied, cribriform, papillair,…) | Architecturaal patroon (solied, cribriform, papillair,…) |
| Uitgebreid of beperkt DCIS (volgens EIC definitie) | ER en PR: Allredscore: proportiescore + intensiteitsscore = totaalscore |

N.B.: architecturaal patroon (solied, cribriform, papillair,…) is prognostisch niet belangrijk, doch is vereist voor registratie in de Eusoma database.

###### (geassocieerd) lobulair carcinoma in situ (LCIS):

aanwezig / afwezig

* Klassiek LCIS (LIN2) of
* Speciaal type LCIS (LIN 3 pleiomorf [apocrien] LCIS, LCIS met necrose, macro-acinair LCIS, puur zegelring type)

Alleen voor speciaal type LCIS (LIN 3) rapporteert de patholoog anatoom:

* Grootste doormeter in cm
* Afstand tot meest nabijgelegen snijvlak in mm / welk snijvlak

Voor alle LCIS zonder invasief carcinoom rapporteert de patholoog anatoom:

* ER en PR: Allredscore: proportiescore + intensiteitsscore = totaalscore

###### (geassocieerde) ziekte van Paget van de tepel (adenocarcinoma in situ)

Axillaire lymfeknopen (LN):

* Totaal aantal LN (aantal schildwachtlymfeknopen en aantal andere lymfeknopen)
* Aantal LN met metastasen
* De doormeter van de grootste metastase
* Aanwezigheid van kapseldoorbraak

Voor elk invasief borstcarcinoom bevat het verslag ook de tijd tot formolfixatie en fixatieduur:

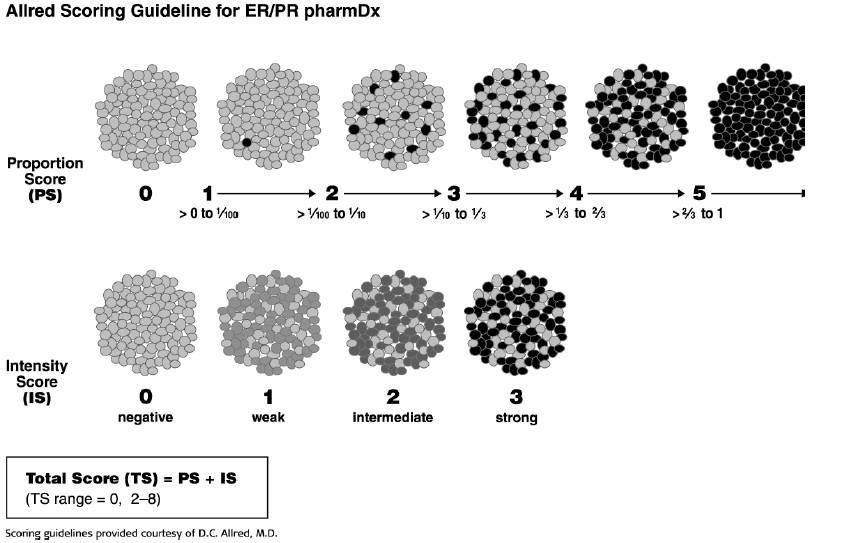
* Aan borstchirurgen wordt gevraagd om resectiestukken met invasief borstcarcinoom onmiddellijk na resectie naar het laboratorium te brengen volgens de chronoprocedure beschreven in de ‘Gids voor aanvragers’ van het laboratorium. Van invasieve borstcarcinomen met een doormeter van minstens 1 cm worden binnen de 15 minuten na resectie uit het lichaam enkele weefselcilinders ingevroren in vloeibare stikstof om optimale kwaliteit van kernzuren en eiwitten te bewaren, indien dit het (routine) diagnostisch onderzoek niet compromiteert.  
  Terzelfder tijd worden ook enkele cilinders normaal borstweefsel ingevroren.
* De tijd tussen resectie van het carcinoom uit het lichaam en fixatie van het carcinoom in formol moet korter zijn dan 1 uur om optimale kwaliteit van de ER, PR en HER2 testen te garanderen.
* Er wordt gestreefd naar een fixatieduur van de weefsels in formol tussen 24 en 72 uren.

##### Bepalen van oestrogeen- en progesteronreceptor (ER, PR) expressie

De aanwezigheid van estradiol en/of progesterone receptoren in tumor weefsel is een betrouwbare indicator voor hormoongevoeligheid. Beide zijn eiwitten die thv. de kern binden met 17-estradiol (E2) of progesterone (Pg). Beide merkers worden gebuikt om hun predictief effect, met uitzondering van patiënten met inflammatoir borstcarcinoom. De prognostische betekenis is minder eensluidend. Toch wordt in de regel aangenomen dat hun expressie, vooral die van de PR duidt op een betere prognose.

De patholoog-anatoom beoordeelt en rapporteert de aanwezigheid van ER/PR receptoren op immuunhistochemische kleuringen op 2 manieren:

* % positieve kernen: >= 1% (positief) versus <1% (negatief)
* volgens het Allredscoresysteem. Bij deze evaluatiemethode wordt de testel meestal als positief beschouwd, indien de Allred totaalscore ≥3.



##### Bepalen van p53 eiwitexpressie

Het p53 eiwit is het genproduct van het p53 gen. Dit eiwit speelt een rol in de celcyclus regulering en met name in het remmen van doorgang doorheen de cyclus bij schade aan de DNA of replicatie fouten. Indien zulks gebeurt wordt de genexpressie voor p53 verhoogd en zal dit aanleiding tot cyclus arrest en/of DNA herstel of zelfmoord (apoptose). Immuunhistochemische aantoonbaarheid van het p53 eiwit wordt geïnterpreteerd als het bestaan van een gemuteerd p53 gen. Ook hier bestaat het probleem van non-sense mutaties en mis-sense mutaties die geen aanleiding geven tot een verlengd halfleven en de problematiek van weefsel bereiding en kwantificering. In het laboratorium voor Pathologische Anatomie en Cytologie PA2, GZA/ZNA, wordt immuunhistochemisch onderzoek uitgevoerd met het D07 antilichaam dat zowel wild type als gemuteerd p53 eiwit herkent. De tumor is p53 positief als meer dan 10% van de carcinoomcellen positief kleuren.

De immuunhistochemische test kan worden uitgevoerd, indien nodig, op de naaldbiopten van borstcarcinoom (gebeurt niet routinematig).

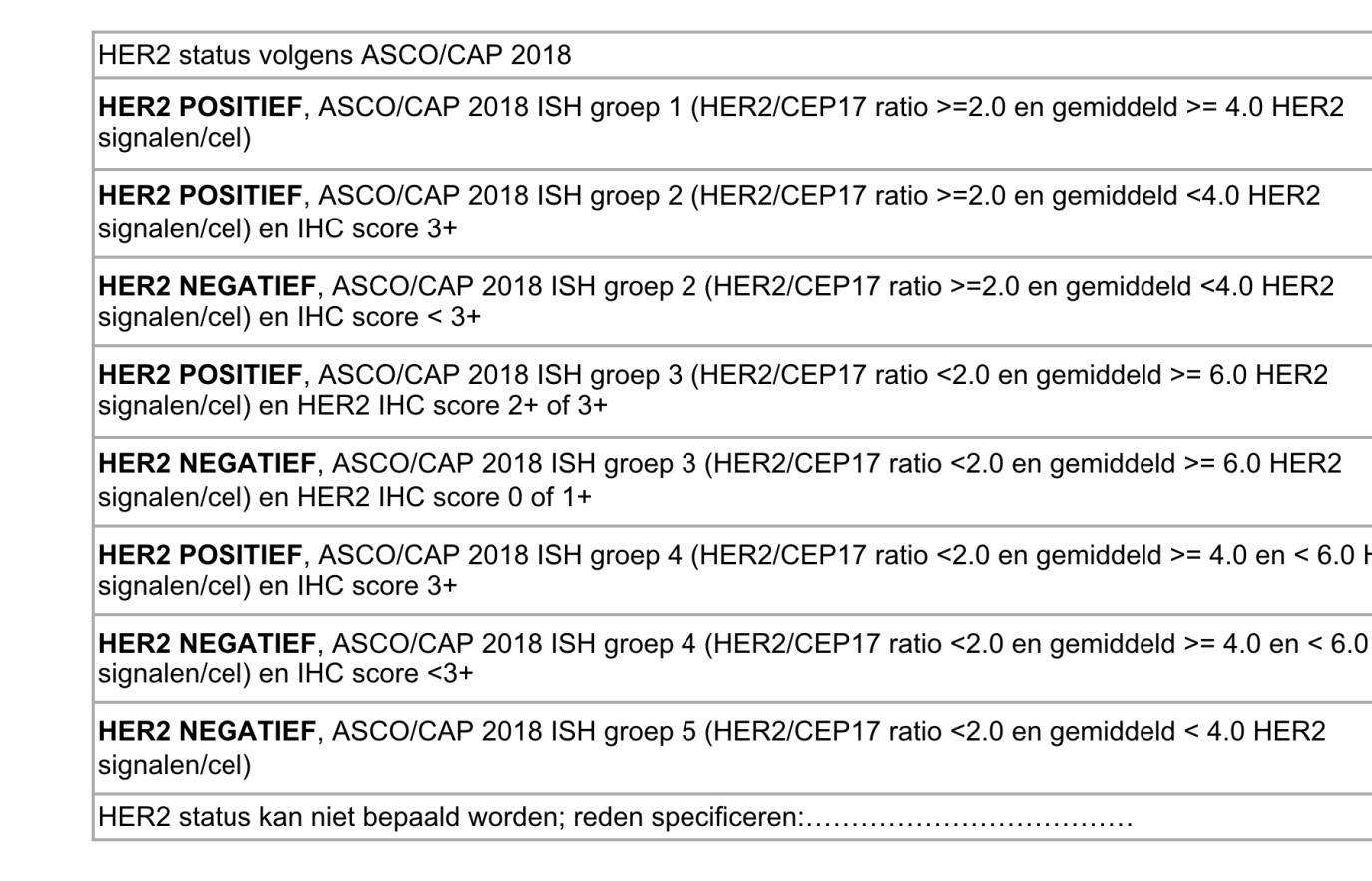
##### Bepalen van c-erbB-2/HER2/neu eiwitexpressie en genamplificatie

Het HER2/neu eiwit is een transmembranair eiwit en behoort tot de familie van epitheliale groeifactor receptoren. Het gen c-erbB-2 is gelegen op chromosoom 17q21. Het eiwit vormt homo- en/of heterodimeren met andere receptoren van deze familie (HER1= EGFR, HER3 en HER4). In borstcarcinomen is er bij 10 tot 20% van de tumoren amplificatie van het c-erbB-2 gen, zodat in plaats van 2, meerdere kopijen van dit gen in tumorcellen aanwezig zijn. Deze genamplificatie gaat in de regel gepaard met overtranscriptie en -translatie, dus meer boodschapper RNA voor HER2 en meer eiwit. Dit heeft voor gevolg dat i.p.v. de normale 20000-50000 eiwitmoleculen per cel, er tot 2.000.000 HER2 moleculen per cel tot expressie worden gebracht. Deze overexpressie gaat meestal gepaard met continue overactiviteit van het cytoplasmatische kinase domein en dus een sterke toename in ligand-onafhankelijke mitogene signalen.

De bepaling van HER2 status is van belang als predictieve factor voor de behandeling met Trastuzumab (Herceptin), Lapatinib en andere HER2 gerichte medicatie en ook als predictieve factor voor chemo- en waarschijnlijk ook hormonotherapie.

Er bestaan verschillende methoden om de HER2 status te bepalen, enerzijds deze met als doel de DNA amplificatie te objectiveren ( Southern blotting, fluorescentie in situ hybridisatie, chromogeen in situ hybridisatie) en deze met als doel de verhoogde eiwitexpressie te objectiveren (Western blot, ELISA/EIA test van bloed of weefsel cytosol en immuunhistochemie). De expressie van HER2 gaat meestal gepaard met ductaal type van tumor, graad III differentiatiegraad volgens Nottingham, ER negativiteit, hoge proliferatie-index (Ki-67).

In het Laboratorium voor Pathologische Anatomie en Cytologie PA2, GZA/ZNA wordt de Her2 status van een infiltrerend borstcarcinoom bepaald volgens de naar Belgische terugbetalingscriteria voor anti-Her2 therapie aangepaste ASCO / CAP guidelines 2018. Het gaat om een combinatie van immuunhistochemisch onderzoek van de expressie van het Her2/neu oncoproteine en SISH onderzoek voor het Her2/neu oncogen. De patholoog anatoom rapporteert de test als negatief, positief of niet te bepalen volgens volgende schema (gedetailleerde werkwijze: zie document ‘Bepaling van de Her2 Status in weefselsneden van patiënten met borstcarcinoom – PA2 – Instructie (ID: 8514)’.



##### Moleculaire testen

Recent werden moleculaire testen ontwikkeld en in klinische trials getest die meer informatie kunnen opleveren over het moleculaire sutype van de tumor en bij bepaalde patiënten aanvullende informatie kunnen opleveren over het al dan niet nuttig zijn van adjuvante therapie. Enkele voorbeelden van deze testen zijn Mammaprint ([www.agendia.com](http://www.agendia.com)), Oncotype DX ([www.genomichealth.com](http://www.genomichealth.com)), Prosigna, …

Het gebruik van deze testen werd ook, in bepaalde situaties en voor bepaalde type tumoren, recent opgenomen in meerdere (inter)nationale guidelines. Deze testen zijn prijzig en zijn (voorlopig) nog niet terugbetaald door de Belgische ziekteverzekering.

Vermits deze testen uitgevoerd worden in een centraal laboratorium van de firma die ze aanbiedt, dient hiervoor tumormateriaal op correcte wijze te worden verstuurd.

* Indien de behandelend arts in overleg met patiënte deze test geïndiceerd acht, kan hij/zij een aanvraag indienen bij het Laboratorium voor Pathologische Anatomie en Cytologie PA2 GZA/ZNA. Het laboratorium zal het materiaal klaar maken en versturen zoals beschreven in de procedure ‘Versturen van materiaal voor mammaprint of oncotype DX – PA2 – Instructie (ID: 7938)

#### Heelkunde

##### Terminologie van de resecties

Steeds wordt de incisie loodrecht boven de tumor verricht. Dit is kritisch voor de correcte boost behandeling. De incisie wordt best halfcirkelvormig gemaakt in de bovenste kwadranten. In de onderste kwadranten is dit eventueel radiair. Een continue incisie met de oksel is af te raden.

###### Incisionele biopsie

Enkel een gedeelte van de tumor wordt verwijderd en er rest macroscopische ziekte.

###### Excisionele biopsie (tumorectomie)

Excisie zonder marges maar met de bedoeling alle tumorweefsel dat palpatoir suspect is te verwijderen en met afwezigheid van suspecte palpatie in de tumorholte.

###### Lumpectomie (wijde locale excisie)

Excisie van de tumor met een geschatte marge van 1 cm macroscopisch normaal weefsel omheen de voelbare tumor. De tumorholte moet dan normaal aanvoelen. De marges naar de spiergroepen toe mogen dan toch minder dan 1 cm zijn, de spierfascia moet wel in de ingreep begrepen worden en deze wordt eventueel gemerkt met vaatklips.

###### Kwadrantectomie/segmentectomie

De tumor wordt verwijderd met minstens een marge van 2 cm schijnbaar gezond borstweefsel. Het ductaal systeem tussen tumor en tepel wordt meegenomen in de resectie. Dit is niet noodzakelijk voor tumoren uit het perifere borstgedeelte op voorwaarde dat 2 cm ‘gezond’ borstweefsel is verwijderd geworden. Deze marges mogen steeds kleiner zijn naar de spierzijde toe op voorwaarde dat indien minder dan 1 cm kan worden bekomen, de oppervlakkige spierfascie lokaal wordt meegenomen. Deze zone moet worden gemarkeerd met clips, tenzij intra-operatieve radiotherapie

###### Werkwijze tumorectomie

* Incisie preferentieel curvilineair overeenkomend en parallel aan de lijnen van Langer. Eventueel kunnen radiaire incisies gemaakt worden op 3, 6 en 9 uur.
* De incisie wordt boven de tumor gemaakt.
* De huid boven de laesie wordt niet verwijderd, tenzij bij oppervlakkig gelegen tumoren.
* De tumor wordt zodanig verwijderd dat hij volledig omgeven is door normaal weefsel, zodanig dat negatieve sectievlakken verkregen worden.
* Het specimen met drie-dimensioneel georiënteerd worden. Hiervoor worden 3 verschillende kleuren naalden gebruikt: blauw anterior, groen op 12 uur en rood op 3 uur.
* Het specimen wordt naar het labo pathologische anatomie verstuurd via chronoprocedure voor het invriezen van vers weefsel en voor beoordeling van de snijranden.
* Indien nodig wordt een recoupe uitgevoerd van de zone aangegeven door de patholoog waar zich mogelijk een positief of krap snijvlak bevindt.
* Vervolgens wordt een zorgvuldige hemostase uitgevoerd.
* Preferentieel (tenzij bij IORT) worden in de tumorholte clips aangebracht op 12, 3, 6 en 9 uur, en dorsaal, dit in functie van de adjuvante radiotherapie.
* De subcutis wordt gesloten met een resorbeerbare draad (Vicryl 3-0). De huid wordt gesloten met resorbeerbare (Monocryl 3-0) of niet-resorbeerbare draad (Prolene 4-0 of Ethilon 3-0).

###### Adequate tumorectomie

* Heelkunde wordt bij tumorectomie als adequaat beschouwd indien marges microscopisch vrij zijn, ongeacht de afstand tot de snijrand.
* Een vrije snijrand van 1 cm wordt als aanbevelingswaardig aanzien.
* Indien in situ component aanwezig, dan wordt eventuele extra nabehandeling (heelkunde of RT) individueel besproken.

###### *Totale eenvoudige mastectomie*

Verwijderen van de borst, het areola-tepelcomplex, de pectoralis major fascia maar zonder okseldissectie.

###### Gemodifieerde radicale mastectomie

* ***Type Madden:***Ongeacht van de incisie zijn de grenzen van de mastectomie de volgende: lateraal de voorste rand van de musculus latissimus dorsi, mediaal de sternumrand, superior de musculus subclavius en inferior de caudale extensie van de borst, ongeveer 3-4 cm onder de inframammaire plooi. Na de incisie wordt tractie uitgeoefend op de huid. De borst wordt afgeprepareerd van de huid waarbij een overal een gelijke dikte van de huidflap nagestreefd wordt, zonder de vasculatuur van de huid in gevaar te brengen.  
  Het verwijderen van de borst wordt uitgevoerd van superior naar inferior waarbij de fascia van de musculus pectoralis major mee verwijderd wordt. De borst, inclusief huidflap en fascia wordt en bloc verwijderd. Hierna volgt de okselcurage (zie procedure okselcurage).  
  Na de ingreep wordt een zorgvuldige hemostase uitgevoerd.Er worden redons (ch. 12) geplaatst op de pectoralis en bij okselcurage in de oksel, met een redonnaald die op de voorste axillaire lijn naar buiten gebracht wordt. De huid wordt subcutaan gesloten met Vicryl 2-0. Hierna wordt gesloten met nietjes of intracutaan met Prolene. De redons worden gefixeerd aan de huid.En bloc verwijderen van de borst en een okselevidement.
* ***Type Patey:***En bloc verwijderen van de borst en een okselevidement en verwijderen van de pectoralis minor spier.

###### Radicale mastectomie (“type Halsted”)

En bloc verwijderen van de borst en een okselevidement en verwijderen van de pectoralis minor spier en met resectie van een deel van het sternale gedeelte van de pectoralis major spier.

###### Resectie van niet-voelbare letsels

Eerst wordt een lokaliseringsprocedure uitgevoerd. Nadien volgt een radiologische harpoencontrole. Na excisie van dit gebied geschiedt een stukradiografie. De excisie van een gemerkte zone wordt beschouwd als een diagnostische procedure, niet als een definitieve behandeling. Dit betekent dat in zijn algemeenheid geen pogingen moeten worden ondernomen om een radicale excisie na te streven.

##### Contra-indicaties borstsparende heelkunde

* T > T2
* Relatie grootte borst (zeer kleine borst)
* Multipele tumoren (multicentrisch)
* Centrale, retro-areolaire tumoren zijn vaak (niet steeds) een contra-indicatie
* Onmogelijkheid tot nabestraling: eerdere RT, fysieke en/of psychische contra-indicaties RT, Ataxia-telangiectasia, xeroderma pigmentosum, pure red cell aplasia
* Uitgebreide in-situ component ( individueel te bespreken )
* Na neo-adjuverende chemo- en hormonotherapie bij andere T-stadia, individueel te bespreken

##### De okselingreep

###### Axillaire dissectie

Bij borstsparende ingrepen gebeurt de incisie meestal discontinu van de tumorectomie.  
Al het okselvet van niveau I en II worden in de regel als één specimen verwijderd.  
De mediale grens is gevormd door een gebogen vlak beginnend aan de vasculonerveuze streng van de pectoralis spieren (in de interpectorale regio wordt het interpectoral vet, dat de knopen van Rotter bevat, zorgvuldig vrijgedisseceerd van deze vasculonerveuze bundel) en reikend tot aan het sagittale vlak doorheen de mediale grens van de pectoralis minor spier. De bovengrens wordt gevormd door de plexus en vena axillaris, de laterale grens door de pees van de latissimus dorsi, de dorsale grens is de fascia van de subscapulaire spieren (de n. thoracodorsalis en de vaten dienen te worden gespaard). Naar caudaal toe wordt deze regio begrensd door het bovenste-buitenste kwadrant van de borst. Het kan nodig zijn de pectoralis minor spier te verwijderen. Niveau III axillair vet kan of en bloc met het voorgaande of separaat worden gereseceerd. Ook hier wordt het plaatsen van clips als nuttig beschouwd.

###### Infraclaviculaire (apicale) biopsie (Haagensen)

Deze procedure wordt soms toegepast. Hierbij wordt in de ruimte gevormd door de vena subclavia craniaal, de mediale grens van de pectoralis minor lateraal, de thoraxwand dorsaal en mediaal, en de onderste pectorale fascia ventraal, LNN verwijdering verricht. Deze ruimte wordt geacht niveau III-knopen te bevatten.

##### Schildwachtklierprocedure

De vervanging van de okseldissectie door de resectie van de schildwachtklier is de standaardprocedure bij N0-ziekte. Met ervaring is de pakkans van de schildwachtklier > 95%.  
De volledige oksel wordt heelkundig behandeld indien de SNLN + is.

###### Contra-indicaties

* Voelbare LNN
* T3-T4
* Eerdere okselheelkunde
* Eerdere RT
* IBC
* Ongekende status van de oksel na neo-adjuvante behandeling

###### Techniek

Preoperatief wordt een kleine hoeveelheid radioactieve stof (Tc99) ingespoten. Bij het 2-daags protocol wordt dit peritumoraal (of intra-tumoraal) ingespoten. Bij het 1-daags protocol wordt dit peri-areolair subcutaan ingespoten. De lymfoscintigrafie en het markeren van de sentinel nodes gebeurt dan de dag van de ingreep. Indien geen sentinel tekent op lymfoscintigrafie, zal juist voor het ontsmetten patentblauw subcutaan peri-areolair ingespoten worden.

###### Chirurgisch

Via een aparte incisie of via dezelfde incisie indien deze in het superolaterale kwadrant gelegen is en op geleide van een gammaprobe (of blauwverkleuring) wordt de sentinelklier gedetecteerd en gereseceerd. Alle ‘hete’ klieren worden verwijderd.  
Peroperatief wordt DEP-cytologie uitgevoerd op deze sentinelklier(en). Indien negatief, wordt geen aanvullend okselevidement uitgevoerd, indien positief, wordt een curage van niveau I en II uitgevoerd (zie procedure okselcurage).  
Hierna wordt een zorgvuldige hemostase uitgevoerd.

#### Algemeen adjuvans beleid

##### Voorafgaande definities en afspraken specifiek m.b.t. adjuvans beleid in OC-SA

###### Menopauzale status

* Premenopauzaal is jonger of net 50 jaar, ook indien geen menses meer
* Ouder dan 50 jaar maar menstruerend is premenopauzaal
* Patiënten die orale contraceptie of hormonale substitutie gebruiken, worden als premenopauzaal gecatalogeerd indien ze jonger dan 55 jaar zijn of tenzij de serumwaarden voor estradiol en gonadotrofines na 4+ weken hormoonvrij interval het tegendeel bewijzen.

###### Leeftijdslimiet voor adjuvans behandeling

Leeftijd is een relatief criterium en om die reden wordt aangeraden patiënten vanaf hun 75ste levensjaar separaat te bespreken met aandacht voor antecedenten en co-morbiditeit.

###### Hormoongevoeligheid

* Hormoongevoeligheid = oestrogeen en/of progesteronreceptor positiviteit
* IH = > 1% van de tumorcelkernen kleurt aan, ongeacht intensiteit en/of Allred > 2
* Bij contradictie tussen één en ander wordt een maximalistische keuze voor de patiënt gemaakt

###### Axillaire status

* Betrouwbaarheid van deze parameter geldt eigenlijk pas vanaf een ‘redelijk’ aantal LNN in het resectiestuk.
* De introductie van de schildklierwachtprocedure verandert dit uiteraard, wel is SLND maar aanvaardbaar indien strikte indicaties worden gerespecteerd en indien een axillaire dissectie gebeurde + schildwachtklier.
* LNN status wordt als negatief aangeduid indien geen van 10 of meer klieren aangetast zijn, ongeacht de lokalisering van deze aantasting en/of de omvang ervan.
* Bij contradictie tussen één en ander wordt een maximalistische keuze voor de patiënt gemaakt.

##### Adjuverende radiotherapie

* Indien combinatie met chemotherapie gepland wordt, wordt in principe eerst de chemotherapie afgewerkt en nadien de radiotherapie uitgevoerd.

###### Thoraxwandbestraling

* Bij patiënten met verhoogd risico voor lokaal herval. In zijn algemeenheid mag worden gesteld dat radiotherapie lokaal herval vermindert en een effect heeft op overleving.
* Behalve bij huidinvasie moet de huid niet worden blootgesteld aan 100% van de gespecifieerde tumordosis. De uitgebreidheid van het bestralingsveld is afhankelijk van de vraag naar tumor ‘spilling’. In die gevallen dient men zorg te dragen om ook draintrajecten en littekens in te sluiten in het veld.
* Het litteken en eventuele gemobiliseerde flappen dienen zo mogelijk in het doelvolume worden geïncludeerd met als grenzen het oorspronkelijke borstvolume. Dit betekent meestal een veld dat reikt van de ondergrens van de clavicula tot (contralaterale) inframammaire plooi in craniocaudale richting, en van de midaxillaire lijn, tot de middenlijn in lateromediale richting. De diepte van het doelvolume wordt gedefinieerd door de voorzijde van de m.pectoralis en de meest oppervlakkige grens is net onder de huid.
* ***Indicaties:*** 
  + Na ME vanaf klinische T3-letsels (> 5 cm)
  + Na ME vanaf pT2 te overwegen indien bijkomende risicofactoren: LVI, triple -, < 40 j, gr III, >3cm
  + Indien okselklieren positief
  + Indien multifocaal / multicentrisch, zeker indien aanzienlijke foci van invasiviteit Indien huidinvasie, tepelinvasie, zenuwinvasie
  + Indien positieve posterieure sectievlakken
* ***Totale dosis:***
  + 40 Gy: 15 x 2,67 Gy
  + Hygiënische bestraling:
    - 5 tot maximaal 11 x 4 Gy (fractionatie afhankelijk van ziektespreiding elders in lichaam en algemene toestand patiënt)
* ***Techniek:***
  + Uni-isocentrische 3D-techniek, met field in field
  + Intekening van doelvolumes en risico-organen volgens ESTRO en PROCAB guidelines, verwerkt in aparte procedure

###### Okselbestraling

* ***Indicatie:***
  + R1-2 resectie.
    - Level I-II-III
  + pN3
    - Level I-II-III
  + pN1, pN2
    - Level III
  + pN1 en geen OE:
    - level I-II-III
  + pN1mi en geen OE en graad 3 of >3 cm:
    - level I-II
  + Na neo-adjuvante chemotherapie wordt de beslissing tot bestralen genomen ahv het initiele klinische stadium, gecombineerd met pathologie van de axilla pre-chemo als een FNAC van een klinisch verdachte klier werd uitgevoerd.
* ***Totale dosis:***
  + 15 x 2.4 Gy
* ***Techniek:***
  + Uni-isocentrische 3D-techniek, met field in field
  + Intekening van de doelvolumes en risico-organen volgens PROCAB guidelines, verwerkt in aparte procedure

###### Mammaria interna en mediaan subclavia bestraling

De mammaria interna knopen liggen juxta-sternaal in de intercostale ruimte vlak voor de pleura. Het doelvolume van de bestraling zijn de homolaterale, parasternale en de mediane subclaviaklierketen.  
De incidentie van MI lymfeknoopaantasting houdt rechtstreeks verband met de ligging van de tumor, de aanwezigheid van okselknoopmetastasen en de grootte van de tumor.  
Recente gegevens ( EORTC trial) tonen aan dat bestraling van deze keten een invloed heeft op de (ziektevrije) overleving is onduidelijk.

Bij knoop-positieve patiënten is de kans dat de MI knopen aangetast zijn veel groter bij centro-mediane tumoren. Als bij een schildwachtklierprocedure een MI of MS knoop tekent, dan wordt de MSP keten ook begrepen in het doelvolume van de “adjuverende” RT.

* ***Indicatie:***
  + Indien pN1b-1c-2-3: MSP
  + Indien pN1a: enkel MS
  + Indien sentinelklier tekent parasternaal ipv axillair: MSP
  + Indien verdachte MSP klieren op PET of CT: MSP
* ***Totale dosis:***
  + 15 x 2.4 Gy

###### Externe borstbestraling

De bestraling van de borst is onderdeel van elke borstconserverende behandeling en wordt ook toegepast bij deze patiënten die niet in aanmerking komen voor heelkunde. Hoewel het doelvolume in wezen niet zozeer verschillend is zijn er toch enkele verschillen. Ten eerste, de huid is geen deel van de bestraling na borstsparende therapie, terwijl ze dat net wel is bij LAD (lokaal gevorderd borstcarcinoom ) met huidinfiltratie, satelliet nodules en inflammatoire ziekte. Bij borstsparende therapie wordt hoofdzakelijk energie van 6 MV aanbevolen om zo een afdoende dosis te bereiken vanaf 5 mm onder de huid.

* ***Indicatie:***
  + Borstsparende chirurgie
    - NB: Bij laag risico DCIS (goed gedifferentieerd én < 2.5 cm én vrije snedevlakken ≥ 3 mm) kan RT achterwege gelaten worden
  + Inoperabele borsttumoren om hygiënische redenen
  + Na chemotherapeutische behandeling voor een mastitis carcinomatosa.
* ***Doelvolume:***De ganse borstklier. De huid is eveneens doelvolume wanneer het gaat om een mastitis carcinomatosa of om een Morbus Paget.
* ***Totale dosis:***
  + 40 Gy: 15 x 2,67 Gy
  + Hygiënische borstbestraling:  
    5 tot maximaal 11 x 4 Gy (fractionatie afhankelijk van ziektespreiding elders in lichaam en algemene toestand patiënt)
* ***Techniek:***
  + Uni-isocentrische 3D-techniek, met field in field
  + Respiratory gating in deep inspiration breath hold te overwegen zo linkszijdige jonge patiente (zeker indien gecombineerd met parasternale bestraling).
  + Intekening van doelvolumes en risico-organen volgens ESTRO guidelines, verwerkt in aparte procedure.
  + Indien de huid doelvolume is, wordt in de helft van de fracties een bolus van 0.5 cm op de borst gelegd.

###### Borstbestraling: tumor bed (boost)

* ***Externe boost:***

Fotonen of electronen te bepalen ifv diepte / ligging van het tumorbed.

* + ***Dosis:***
    - 5 x 2,6 Gy met elektronen thv tumorbed
    - 5 x 2 Gy met fotonen thv gehele borst bij mastitis carcinomatosa of bij een diepgelegen tumorbed.
  + ***Doelvolume:*** tumorbed te bepalen ahv clips en seroma
* ***IORT:***Intra-operatieve boost thv tumorbed met 6, 8,10 of 12 MeV elektronen
  + ***Dosis:***
    - 9 Gy op de 90% isodose
* ***Geen boost:***Bij patiënten ouder dan 70 jaar én T1 én graad I of II én ER+, PR+

###### Partiële borstbestraling

Partiële borstbestraling wordt voorgesteld aan de volgende doelgroep:

* **ER/PR pos, G1-2, pT1, > 70j, HER2neg,** (preferentieel geen EIC, geen ILA, geen LVSI)
* **ER/PR pos, G1-2, pT1-2, > 80j, HER2neg**, (preferentieel geen EIC, geen ILA, geen LVSI).
* Dosis: 1x21 Gy op de 90 % isodose

##### Adjuverende systemische therapie

##### Chemotherapie: algemene principes

* Dose-dense EC 90-100/600 mg/m² q 14 d + pegfilgastrim x 4 is de standaardoptie (ook in geval Trastuzumab dient gegeven te worden). EC wordt gevolgd door een taxaan (in de regel: Paclitaxel wekelijks cfr. infra).
* EC d1 q21 is alternatief indien contra-indicatie voor dose dense EC (C 600, E 100 mg/m²)
* Wekelijks Paclitaxel is de standaard na EC: 80 mg/m² continu x 12. Paclitaxel kan zonder beperkingen worden gebruikt.
* Bij TN-borstcarcinoom wordt, indien chemotherapie wordt overwogen, Carboplatinum (AUC6) om de 3 weken geassocieerd met de wekelijkse Paclitaxel toediening gedurende 4 3-wekelijkse cycli.
* CEF d1 & 8 is bij hoog risicopatiënten waarbij taxanen gecontraïndiceerd zijn te overwegen( e.g. neuropathie)
* CMF kan steeds zinvol zijn, maar dan steeds d1+ d8 en nooit het driewekelijkse schema (C = 600 mg/m², MTX 40 mg/m², 5FU 600 mg/m²), gedurende 6 cycli
* Orale CMF met C 100 mg/m² d1-14 is steeds aanvaardbaar als alternatief voor IV CMF
* Boven 75 jaar wordt enkel chemotherapie voorgesteld na MOC
* Onder specifieke omstandigheden (bejaarde patiënten, ongunstige prognose) kan het AC x 4 of TXT75+C600/m² x 4 worden overwogen
* Docetaxel 100 mg/m² q 3 weken is vergoed bij:
  + LNN+
  + LNN-
    - HER2 positief
    - Triple negatief ER+ en HER2 – met minstens 1 van de 5 volgende:
    - Lage ER
    - Graad III
    - LVI
    - T > 5 cm
    - Hoge score in genexpressieprofiel
* Antracycline bevattende CT wordt nooit simultaan met radiotherapie toegediend
* Gebruik van G-SCF beperken, wel steeds bij dose-dense
* Erytropoëtine is tegenaangewezen
* Inclusie in adjuverende studies wordt waar mogelijk deelname voorgesteld
* Gebruik van alternatieve schema’s wordt in MOC besproken

##### Hormonale therapie: algemene principes:

* Adjuverend Tamoxifen = 5 jaar 20 mg/dag blijft standaard bij premenopauzale patiënten, langduriger gebruik is te overwegen zeker bij dames met HRT en LN+ status.
* Recente Atlas/aTTom-gegevens ondersteunen gebruik tot 10 jaar .Een gepoolde analyse toont een reductie in de overlijdensrisico aan van 9% (RR 0.91, 95% CI [0.84, 0.97]; *p* = 0.008). De absolute winst ligt om en bij de 2%. Bij dames die na 5 jaar tamoxifen steeds premenopausaal zijn, en/of aromatase remmers niet kunnen verdragen is continueren van tamoxifen tot 10 jaar te overwegen. Dit moet functie zijn van borstkanker risico (grootte, nodale status, co-morbiditeit zoals CV-risico, botpathologie en status na hysterectomie en/of eerdere baarmoederslijmvliesafwijkingen, andere medicatie ( bvb CYP2D6 remmers, SSRIs) en tolerantie voor tamoxifen. Bij dames die na 5 jaar zeker na de menopauze zijn, en waarbij langdurige hormonale therapie gewenst is, is een voorzetting van de behandeling met letrozole te prefereren.
* In combinatietherapie met chemotherapie, wordt Tamoxifen gestart na einde chemotherapie.
* Indien SSRI nodig voorkeur Venlafaxine.
* Bij premenopauzale patiënten met LNN+ en ER+; steeds ovariële onderdrukking overwegen indien geen chemotherapie wordt toegediend.
* Bij menopauzale patiënten bij diagnose steeds een AI includeren in het behandelingsschema; overwegen ofwel upfront, ofwel switch ofwel extendeD
* Upfront Letrozole of Anastrozole:
  + LNN+
  + LVI +
  + T > 2 cm
  + HER2+SISH
  + ER+/PR-
  + DVT, CVA, art trombose, erfelijke thrombogene ziekte, lupus anticoagulans+, endometriumpoliepen
* Switch naar Anastrozole of Exemestaan na 2-3 jaar Tamoxifen; totale duur = 5 jaar
  + LNN+
  + LV+
  + Graad 2-3
  + HER2+
  + Extended na 5 jaar Tamoxifen, nog 3 jaar Letrozole bij LNN+
* Switch van Tamoxifen naar AI
  + CVA
  + DVT
  + Endometrium atypie
  + Allergie Tamoxifen

##### Trastuzumab

Aantasting van de lymfeklieren of tumor van tenminste 10 mm én de linker ventrikel ejectiefractie is hoger aan 55% én er is geen cardiale contra-indicatie bij de start van de behandeling (gedocumenteerde voorgeschiedenis van hartfalen, van een coronaire ziekte met een q-wave myocardinfarct, van angor die medicamenteus behandeld moet worden, van arteriële hypertensie die niet onder controle is, van een klinisch significante kleppathologie of een onstabiele aritmie).

De tumor vertoont een amplificatie van het HER2-gen. De SISH-test wordt als positief beoordeeld indien er meer dan 6 kopieën van het gen per nucleus aanwezig zijn of een ratio HER2-signalen/chromosoom 17 signalen > 2.

De dosis: eerste gift 8 mg/kg, nadien 6 mg/kg q 3 weken gedurende 12 maand = 18 keer.

De ejectiefractie wordt tijdens de behandeling best driemaandelijks gecontroleerd. Na het stoppen van de therapie kan gedurende 1 jaar de ejectiefractie nog zesmaandelijks worden gecontroleerd.

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

Trastuzumab kan sequentieel of concomitant met de chemotherapie worden toegediend. Bij concomitante toediening wordt Trastuzumab gestart gelijktijdig met het Taxaan.

##### Bisfosfonaten

Het gebruik van bisfosfonaten in de adjuvante setting is te overwegen in twee situaties:

1. Dames die postmenopauzaal zijn en een AI krijgen en bij aanvang van de therapie met de AI osteopeen zijn. Dan Zoledroninezuur 2 x 4 mg/jaar zolang AI wordt toegediend. (geen terugbetaling indien geen osteoporose (T< -2.5). Indien osteoporose is enkel Aclasta terugbetaald).
2. Dames die reeds ‘geruime’ tijd in de menopauze zijn > jaar ongeacht skeletstatus. Zoledroninezuur 4 mg 2x/jaar gedurende 3 jaar. (geen terugbetaling indien geen osteoporose (T<-2.5).

##### Calcium / Vitamine D

1. Vit D en Calcium supplement is mandatoir bij iedereen die bisfosfonaten krijgt
2. Calcium en Vit D ook bij alle patiënten die AI krijgen
3. Regelmatige controle Vit D spiegels is mandatoir
4. 1000 IE dagdosis Vit D (FDA RDA)
5. Calcium 1200 mg per dag

##### Beleidsoptie voor de systemische adjuverende therapie

In het OC-GZA is gekozen voor een gemodificeerde St-Gallen aanpak met modulering naar het intermediaire risicoprofiel. Een ander model gebruikt de NPI of Nottingham Prognotic Index:

* NPI = (0,2 xpT(cm)) + LNN stadium + gradering
* Grootte in cm
* LNN stadium =
  + Score 1 = N0
  + Score 2 = 1-3 klieren aangetast
  + Score 3 = > 4 klieren aangetast
* Gradering volgens de BSR modificering volgens Eston

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  | **5 jaar OS** | **10 jaar OS** |
| NPI < 2.4 | Zeer goede prognose | 98% | 90% |
| NPI 2.41 – 3.4 | Goede prognose | 92% | 80% |
| NPI 3.41 – 5.4 | Matig | 65 – 75% | 45 – 70% |
| NPI > 5.4 | Slechte prognose | 30% | 10% |

* Vb. tumor van 1.3 cm met 2 klieren en een graad II:
  + 0.2 x 1.3 + 2 + 2 = 0.26 + 4 = 4.26
* Vb. tumor 2 cm met 4 klieren graad II:
  + 0.2 x 2 + 3 + 2 = 5.4

***Premenopauzale status bij diagnose (biochemisch en/of < 50 jaar)***

1. ***ER-, PgR-, HER2-: triple negatieve status***

* LNN negatief, T1: 4 x ddEC – 4xCarbo d1(AUC6)-Pac 80 d1,d8,d15
* LNN negatief, T2: 4 x ddEC – 4xCarbo d1(AUC6)-Pac 80 d1,d8,d15
* LNN+: 4 x ddEC – 4xCarbo d1(AUC6)-Pac 80 d1,d8,d15

1. ***HER2+: ongeacht ER/PgR status***

* LNN negatief T1 (< 1 cm): 4 x ddEC – 4 x TXT 100 / 12 x Pac

Situatie blijft onduidelijk over de rol van H bij T1b én ER-/PgR- én/of hoger Ki67 (niet vergoed)

* LNN negatief T1c (1 cm +): 4 x ddEC – 4 x TXT 100 / 12 x Pac

+1 Jaar H gevolgd door Tamoxifen 5 jaar + (indien ER+ en/of/PgR+)

* LNN+: 4 x ddEC – 4 TXT 100/ 12 x PAC+ H 1 jaar gevolgd door H+ Tam (indien ER/PgR+) na 5 jaar, 3 jaar AI indien menopauze bij ER+ en/of PgR+

1. ***HER2-, ER+ en/of PgR+***

* LNN negatief, T1 < 1 cm en SBR I én Ki67<14% én > 35 jaar: 5 jaar Tam
* LNN negatief en T1c + SBR I en ki67<14% én > 35 jaar: 5 jaar Tam of langer (deze groep moet worden besproken rekening houdend met het continuüm van risicofactoren en predictieve factoren)
* LNN negatief en/of T2 en/of SBR II-III en/of Ki67>14% en/of < 35 jaar: 4 x ddEC – 12 x PAC gevolgd door 5 jaar Tam
* LNN+: 4 x ddEC 100 – 4 x TXT 100 / 12 x PAC gevolgd door 5 jaar Tam, indien dan menopauzaal overweeg AI

PS: bij de optie om ‘extended’ inhibitie van het aromatase enzym in te stellen bij dames die initieel niet of althans niet duidelijk menopauzaal waren:

* + Vergewissing hiervan bij middel van herhaaldelijke endocriene bepaling
  + Bij twijfel tijdelijk gebruik van LHRH-agonist

Enkel Letrozole is terugbetaald in deze indicatie voor de duur van 3 jaar

***Postmenopauzale status bij diagnose (biochemisch of > 55 jaar)***

1. ***ER-, PgR-, HER2-: triple negatieve status:***

LNN negatief, T1, T2: < 65 jaar 4 x ddEC – 4xCarbo (AUC6)-Pac 80 d1,d8,d15

65 – 74 j 4 x ddEC(90) – 4xCarbo (AUC5-6)-Pac 80 d1,d8,d15  
 > 75 j MOC

LNN+: < 65 jaar 4 x ddEC – 4xCarbo (AUC6)-Pac 80 d1,d8,d15

65 – 74 j 4 x ddEC(90) – 4xCarbo (AUC5-6)-Pac 80 d1,d8,d15  
 > 75 j MOC

1. ***HER2+, ongeacht ER/PgR ER, PgR-status***

LNN T1 (< 1 cm) < 65 j 4 x ddEC (100)– 4 x TXT / 12 x Pac  
 65 – 69 j 4 x ddEC (90) – 12 x Pac  
 > 70 j MOC

LNN negatief T1 (1 cm +) < 65 j 4 x ddEC 100– 4 x TXT / 12 x Pac + H 1 j   
 65 – 69 j 4 x ddEC 90– 12 x Pac + H 1 j   
 > 70 j MOC

LNN+: < 65 jaar 4 x ddEC 100 – 4 x TXT / 12 x Pac + 1 j H   
 65 – 69 j 4 x ddEC 90 – 12 x Pac + 1 j H   
 > 70 j MOC

In deze groep is de hormonale therapie steeds AI 5 jaar.

1. ***HER2-, ER+ en/of PgR+***

* LNN negatief, T1, SBR I en Ki67< 14 , ER+/PgR+: 5 jaar T
* LNN negatief, T1, SBR I en Ki67 < 14 , ER+/PgR-: 5 jaar AI
* LNN negatief, tot T1c, SBR I en Ki67 < 14, ER+/PgR+: 5 jaar T
* LNN negatief, tot T1c, SBR I en Ki67 < 14 , ER+/PgR-: 5 jaar AI
* LNN negatief, T2 en/of SBR II, en/of Ki67> 1 : 6 x CEF gevolgd door 2,5 jaar T, gevolgd door 2,5 jaar AI
* LNN negatief, en SBR III, en/of Ki67> 1 : 6 x CEF 5 jaar AI
* LNN positief: 4 x dd EC 90-100 – 4 TXT of 12 Pac gevolgd door 5 jaar Tam gevolgd door 3 jaar L

#### Neo-adjuverende (NACT) of primair systemische therapie (PST) bij borstkanker

* Neoadjuvante therapie dient overwogen te worden bij alle patiënten met borstkanker waarvan aan de hand de tumorkenmerken vaststaat dat adjuverende systemische therapie aangewezen is.
* Voordelen zijn of kunnen zijn :
* Het converteren van niet-borstsparende naar borstsparende heelkunde
* Het beperken van de resectie waardoor een cosmetisch resultaat allicht beter wordt
* Het inbouwen van extra tijd met betrekking tot bepaalde keuzes die bvb. functie zijn van genetische analyses
* Het bepalen van de gevoeligheid van de ziekte voor de ingestelde therapie
* Het bekomen van een pCR of een near-pCR als individueel prognostisch gegeven
* Het bepalen van extra-aanvullende therapie bij non-pCR, voorbeelden zijn/of kunnen zijn :
  + Capecitabine bij non-HER2 geamplificeerde ziekte (Create-X)
  + T-DM1 bij HER2 geampliceerde ziekte (Katherine) (indien terugbetaling)
  + PARPi bij BRCA gerelateerde ziekte (pending Olympia) (indien terugbetaling)
* Wat moet gekend zijn:
* Tumorgraad, ER, PR en HER2 status (SISH incluis)
* Grootte en uitbreiding
* cTNM (bij T4 tumoren best ook fotografie)
* Steeds clip thv tumorbed
* Indien multicentrisch of multifocaal en toch borstsparende heelkunde wordt overwogen dienen alle laesies gebioptieerd en gemerkt te worden
* Okselknoopstatus klinisch en echografisch vaststellen
* Indien cN0 : schildwachtknoop (SWK)-biopsie na de PST
* Indien cN+ best FNAC ter bevestiging vòòr PST,
* Overwegen clip thv (fors) aangetaste LN pre-PST
* Bij cT3-T4 of cN+ best CT Tx-Abd of PET-CT
* Indien borstsparende heelkunde deel behandelplan, MRI pre-PST en post-PST
* Soorten NACT/PST
* Neo-adjuvante hormonale therapie is een experimentele therapie, kan overwogen worden ipv heelkunde (extreem fragiele ptn) maar geldt dan niet echt als NACT, tenzij bij fraaie respons alsnog heelkunde cq locoregionale RT wordt overwogen.
* Bij HER2 geamplificeerde ziekte, ongeacht ER/PR is NACT aangewezen. Gezien de gegevens van de Katherine studie wordt hier post-PST tumor evaluering bepalend voor het post-PST systemisch beleid. Deze gegevens maken NACT mandatoir bij HER2 geamplificeerde ziekte, tenzij bij cT1a-b,cN0.
* Bij TNBC is neoadjuverende chemotherapie aangewezen en is de 4x ddEC - 12xT
* Bij TNBC die BRCA gemuteerd zijn is de toevoeging van carboplatinum aangewezen
* Bij TNBC zonder BRCA mutatie of familiale belasting is dit onduidelijk. Bij ER+/PR+/HER2- ziekte is 4x ddEC gevolgd door 12xT de standaard
* Bij HER2+ ziekte is de standaard 4xddEC gevolgd door 12xT + T/+P ( indien P beschikbaar) of THCP ( indien P beschikbaar).
* Bij non-pCR is capecitabine als adjuvans aangewezen bij TNBC en HR+/HER2- ziekte
* Heelkunde oksel na PST
  + Bij cN0 ziekte kan de SWK procedure gebeuren
  + Bij cN+ ziekte is OKD aangewezen bij klinisch/radiologisch persisterende ziekte, bij N0 ziekte (klinisch + echo) post-PST is het redelijk om de SWK procedure te volgen.
  + Indien + LN bij SWK post-NACT steeds ALND
  + Bij IBC (cT4d) steeds ME + ALND

#### Algemene therapie bij gemetastaseerde ziekte

##### Endocriene therapie

###### Indicaties

Gemetastaseerde ziekte bij patiënten met ER/PgR positieve ziekte of indien ER/PgR onbekend. Uitgebreide viscerale ziekte is een relatieve contra-indicatie.

###### Keuze van therapie

* ***Premenopauzale patiënten:***
  + Ovariëctomie (heelkunde of radiotherapie)
  + LHRH-agonist, best in combinatie met SERM
  + Geen aromataseremmer bij premenopauzale patiënten
* ***Postmenopauzale patiënten:***
  + Tamoxifen (20 mg/dag)
  + Aromataseremmers van de nieuwe generatie niet-steroidale type
  + Exemestaan + Everolimus
  + Fulvestrant

###### Bepalen van antitumor antwoord

* WHO criteria (50% regel in twee dimensies)
* RECIST regels

###### Specifieke bijwerkingen

* Flare up (Tamoxifen)
* Thrombo-embolische complicaties (Tamoxifen, progestativa)
* Gewichtstoename (hoge doses of progestativa)

###### Gebruik van bisfosfonaten

* Zoledroninezuur 4 mg/3-4 weken
* Pamidronaat (Aredia) 60 mg – 90 mg (functie van omvang botmetastasering) 4x wekelijks en daarna 1x/maand bij alle patiënten met botmetastasen
* Steeds Calcium 1000 mg Vit D 400 IE/dag
* Steeds tandartsnazicht gebit, extracties voor bisfosfonaat

##### Specifieke klinische problemen

###### Meningitis Carcinomatosa

* ***Diagnose:***

‘Index of suspicion’:

* + Elk focaal of multifocaal neurologisch deficit
  + CT + contrast
  + MRI
  + Herhaalde LP 50% vals-negatief:
    - Druk
    - Eiwit verhoging
    - Laag glucose
    - Cytologie
    - Lymfocytose
    - Merkers: CEA, beta-2 microglobuline
* ***Therapie:***
  + Evaluatie systeemziekte, cfr. bloedhersenbarrière onderbreking, dus formeel bewijs van PD
  + Liefst plaatsen van intraventriculair reservoir
  + Therapie:
    - MTX: 10 mg IT 2x/week (soms (pediatrie) 7 mg/m²) (Max D = 15 mg):
      * Deze dosis wordt aangehouden tumorcellen verdwijnen uit CSF
      * Daarna 10 mg 1x/week
      * Daarna 10 mg/2 weken tot om de 4 weken

R/Emthexate ConformaR, heeft geen bewaarmiddel 50 mg/2 ml Ledertrexate SP (Lederle) 50 mg/2ml

* + - Cytosar: 40 mg IT 2x/week (soms 30 mg/m²)

R/Alexan (Cytarabine) flacon 40 mg/2 ml

* + - * Dosis 2x/week en verder zelfde schema
    - Thiothepa: 10 mg tot 15 mg IT

###### Maligne pericarditis

* ***Diagnose:***
  + Dyspnoe
  + Orthopnoe
  + Tachycardie
  + Thoraxpijn
  + Wrijfgeruis
  + Doffe tonen
  + Verhoogde CVD
  + Perifere constrictie
  + Pulsus paradoxus
  + Pulsus alterans
  + ECG en echocardiografie (tamponade, collaps rechter ventrikelwand begin diastole)
* ***Therapie:***
  + Katheter drainage
  + Dan: in eerste instantie 5FU ip 1000 mg in 100 ml fysiologisch gedurende 2 uur ter plekke dan aflaten gedurende 3 dagen herhalen dan katheter uit. Indien snel recidief overleg thoraxheelkunde voor plaatsen pericardvenster, talkage slechts in uiterste gevallen (cave analgesie met xylocaïne totaal).

#### Follow-up schema na de primaire therapie met curatieve intentie

De follow-up begint na het beëindigen van de heelkunde, radiotherapie en chemotherapie

***Tijdsschema:***

* Eerste 2 jaar om de 4 maanden
* Na 2 jaar om het half jaar
* Steeds anamnese ook gericht naar laattijdige sequelen van therapie (vb. hartfalen, leukemie, osteoporose, etc…)
* Lichamelijk onderzoek met nadruk op de behandelde zijde, contralaterale borst, en LNN
* Jaarlijkse mammo- en echografie
* Zesmaandelijks laboratoriumonderzoek
* Gericht beeldvormend onderzoek
* Jaarlijks gynaecologisch onderzoek met echografie (cfr. familiale belasting, Tamoxifen)
* Driejaarlijkse botdensiteitsmeting (eerder indien gestoord: in osteoporose range)
* Lipidogram (1x/jaar)
* Menopauzale symptomatologie:
  + Vasomotore instabiliteit
  + Osteoporose
  + Cardiovasculaire conditie
  + Alzheimer
  + Endometrium en vagina
  + Stolling
  + Colorectaal carcinoom
  + Borstweefsel
  + Second primaries

#### Inflammatoir borstcarcinoom

* Voor de definitie wordt verwezen naar §5.3.3. Een heelkundige biopsie wordt aanbevolen. Een meer uitvoerige beeldvormende stagiëring wordt toegepast: CT Tx en lever, voorstel om beenmergonderzoek te verrichten.
* Standaardbehandeling bestaat uit 6 cycli neo-adjuverende chemotherapie op basis van anthracyclines. In principe heelkunde na 6 cycli, waarna locoregionale RT met aandacht voor lokaal cutaan recidief.
* Indien progressie best hygiënische radiotherapie t.h.v. de borst.
* Het belang van adjuverende hormonotherapie na behandeling voor inflammatoir borstcarcinoom is onduidelijk.

#### Lokaal recidief borstcarcinoom

* Bij lokaal herval van ziekte wordt na eerdere conservatie therapie in principe steeds geopteerd voor een mastectomie.
* Lokaal recidief na mastectomie: reresectie en nabestraling indien niet eerder RT.
* Lokaal recidief na eerdere mastectomie en RT: reresectie indien mogelijk en steeds pseudo-adjuverend systeemtherapie te overwegen.
* Indien dit recidief is opgetreden na meer dan 1 jaar na beëindigen van adjuverende chemotherapie of indien geen eerdere adjuverende chemotherapie is gegeven, dan wordt ‘adjuverende’ chemotherapie voorgesteld bij premenopauzale patiënten.
* Bij lokaal recidief bij postmenopauzale patiënten geldt eenzelfde beleid voor ER-/PgR- patiënten. Bij hormoongevoelige ziekte en nooit eerdere hormonotherapie wordt de voorkeur gegeven aan Tamoxifen 20 mg/d gedurende 5 jaar. Indien het recidief ontstaat na meer dan 1 jaar na het staken van Tamoxifen dan wordt deze therapie hervat. Indien het recidief bij postmenopauzale patiënten optreedt onder behandeling met Tamoxifen dan wordt de voorkeur gegeven aan een aromataseremmer.

#### Borstkanker tijdens zwangerschap. Fertiliteit en zwangerschap na behandeld borstcarcinoom

Met de toename van zwangerschap op latere leeftijd zal het aantal vrouwen met borstkanker tijdens de zwangerschap toenemen. De natuurlijke wijzigingen in de borstklier tijdens de zwangerschap maken vroegtijdige diagnose erg moeilijk. Laattijdige diagnose is dus de regel eerder dan de uitzondering. Om deze reden is de stadiëring t.o.v. van niet-zwangere borstkankerpatiënten met dezelfde leeftijd in de regel hoger. Vroegtijdig borstonderzoek tijdens zwangerschap is dus noodzakelijk en mits goede afscherming is een mammogram een verwaarloosbare radiatieblootstelling voor de foetus. Vermits minstens 25% van de mammogrammen negatief zijn bij patiënten met zwangerschapsgerelateerd borstcarcinoom is agressieve diagnostiek, casu quo heelkundige biopsie mandatoir bij patiënten met een suspecte bevinding bij lichamelijk onderzoek en een negatieve mammografie. Stadiëringsprocedures moeten beperkt worden tot deze die geen of zo weinig mogelijk schade aan de foetus aanbrengen. Voor de diagnose van botmetastasen is een botscan te prefereren boven een skeletal survey. Leveronderzoek is meest eenvoudig met echografie. MRI onderzoek is ook een optie. Gegevens over de veiligheid tijdens de zwangerschap hiervan zijn vooralsnog beperkt. De pathologie is gelijkaardig aan deze van de niet-zwangere patiënte. Hormoonreceptor bepalingen zijn meestal negatief bij zwangeren. Vroegtijdig beëindigen van de zwangerschap is niet op zich een “behandeling” die een gunstig effect heeft op de uiteindelijke maternele overleving. Wel moet zij worden overwogen indien de uiteindelijke behandeling van de moeder (bestraling/chemotherapie) belangrijk beperkt worden door het volbrengen van de zwangerschap.

***Stadium I en II:***

Heelkunde blijft de standaardtherapie. Stadiëring beperken tot RX Tx en echo lever. Vermits radiotherapie tijdens zwangerschap koste wat het kost moet worden vermeden is de radicale mastectomie de meest voor de hand liggende optie; ook bij die tumoren die voor conserverende heelkunde in aanmerking zouden komen. Indien adjuverende chemotherapie een indicatie is, kan zij niet worden gegeven tijdens het eerste trimester. Chemotherapie na het eerste trimester gaat niet gepaard met verhoogd risico op malformatie wel met prematuriteit en miskraam. Voor patiënten met LNN+ ziekte wordt chemotherapie toch best begonnen binnen een termijn van 6 weken na de heelkunde, indien chemotherapie tijdens zwangerschap toch nodig is heeft AC de voorkeur liefst zonder 5FU (geen CMF!). Voor patiënten met LNN negatieve ziekte T > 2 cm start CT binnen periode van 12 weken, indien T < 1 cm geen CT. Indien T tussen 1 en 2 cm en LNN negatief, individueel bespreken.

***Stadium III en IV:***

De overleving vanaf stadium III is beperkt met weinig (< 10%) 5-jaarsoverlevers. Behandeling van moeder en kind moet dan individueel worden afgewogen.

***Zwangerschap bij patiënten met een voorgeschiedenis van borstcarcinoom:***

Zwangerschap per se lijkt de overleving van patiënten met een eerder met curatieve intentie behandeld borstcarcinoom niet te bezwaren. Soms wordt gevraagd om een geplande zwangerschap met twee jaar uit te stellen, dit heeft enkel als doel snel herval uit te sluiten en dus ook de infauste prognose te identificeren.

#### Protocol fertiliteitspreservatie vrouwen

##### Doel protocol

De laatste decennia is er bij vrouwen een toenemende trend om de kinderwens uit te stellen tot de latere reproductieve leeftijd, waardoor er meer vrouwelijke kankerpatiënten zijn met nog kinderwens. Bovendien heeft een efficiëntere behandeling van kankers bij vrouwen in de reproductieve leeftijd geleid tot een verbeterde overleving. Oncologische behandelingen (chirurgie, radiotherapie en/of chemotherapie) kunnen echter een negatieve impact hebben op de ovariële reserve en op de vruchtbaarheid in het algemeen.

In dit protocol zullen de beschikbare opties voor fertiliteitspreservatie achtereenvolgens worden besproken. Een aparte paragraaf is gewijd aan het specifieke beleid bij borstkanker.

##### Verwijzing naar Vruchtbaarheidskliniek

Indien bij de diagnose van een potentieel geneesbare kanker blijkt dat de kinderwens niet vervuld is, dienen de mogelijkheden van fertiliteitspreservatie tijdig met de patiënte te worden besproken. De patiënte wordt hiervoor best zo snel mogelijk verwezen naar de Vruchtbaarheidskliniek voor een gesprek met de fertiliteitsarts, omdat sommige beschikbare technieken een zekere tijd vergen en anders niet meer kunnen aangeboden worden voor de start van de oncologische therapie.

De beslissing tot verwijzing is de verantwoordelijkheid van de behandelende oncoloog / orgaanspecialist, en wordt genomen op basis van:

* + - * De aanwezigheid van eventuele kinderwens
      * De leeftijd (zeker jonger dan 40 jaar en liefst jonger dan 38 jaar)
      * De verwachte prognose
      * De verwachte gonadale toxiciteit van de geplande therapie
      * Eventuele contra-indicaties voor fertiliteitspreserverende technieken

Een afspraak kan gemaakt worden op de Vruchtbaarheidskliniek via het nummer 03/44 33 549. Er dient aan de secretaresse van de Vruchtbaarheidskliniek duidelijk vermeld te worden dat het gaat over een afspraak voor fertiliteitspreservatie zodat de afspraak steeds binnen de paar dagen kan gepland worden.

Om een correcte counseling te kunnen uitvoeren, geeft de verwijzende arts duidelijke informatie aan de fertiliteitsarts over:

* De betreffende aandoening
* De verwachte prognose ivm overleving (en evt levenskwaliteit)
* De voorgestelde oncologische behandeling

De patiënte dient van deze informatie ook voldoende op de hoogte te zijn gesteld door de verwijzende arts vooraleer de fertiliteitscounseling plaatsvindt.

Indien de patiënte hormonale contraceptie neemt, wordt deze best niet onderbroken tot de raadpleging op de Vruchtbaarheidskliniek, omdat dan bepaalde fertiliteitspreserverende technieken (eicelvitrificatie, IVF, GnRH-analogen) sneller kunnen opgestart worden.

Om de patiënte onmiddellijk concretere informatie te kunnen geven tijdens de fertiliteitscounseling is het nuttig om reeds volgende hormonale bepalingen te doen:

* AMH (onafhankelijk van moment van de cyclus en eventueel gebruik van hormonale contraceptie)
* Indien mogelijk op dag 2-5 van de menstruele cyclus: oestradiol, LH, FSH en progesterone

##### Verloop fertiliteitscounseling:

De afspraak bij de fertiliteitsarts kent het volgende verloop:

* Anamnese (familiale voorgeschiedenis, medische en chirurgische voorgeschiedenis, gynaecologische en verloskundige voorgeschiedenis, medicatiegebruik, allergieën)
* Klinisch gynaecologisch onderzoek
* Transvaginale echografie (voor uitsluiten afwijkingen thv gynaecologische tractus en evt ook bepaling van de antral follicle count)
* Met patiënte controleren of de oncologische status, de voorgestelde oncologische behandeling en de verwachte prognose duidelijk gekend zijn
* Informatie verstrekken over de huidige fertiliteit (op basis van leeftijd en eventueel reeds uitgevoerde hormoonbepalingen en/of antral follicle count)
* Informatie verstrekken over de verwachte fertiliteit na de voorgestelde oncologische behandeling
* Informatie verstrekken over de eventuele mogelijkheden van fertiliteitspreserverende technieken
* Informatie verstrekken over alternatieven naast fertiliteitspreserverende opties: afwachten van natuurlijke fertiliteit na oncologische behandeling, eicelreceptie, adoptie, kinderloos blijven
* Plannen van vervolgafspraak, bijkomende onderzoeken en/of behandeling indien gewenst
* Schriftelijk verslag aan de behandelende arts in C2M.

##### Ovariopexie

Indicatie: voor start pelviene bestraling

Principe: de ovaria buiten het bestralingsveld houden tijdens radiotherapie

Mogelijke voordelen: de bestralingsdosis op de ovaria kan gereduceerd worden tot 10% van de oorspronkelijke dosis

Mogelijke nadelen: operatief risico, risico op infarctisatie van het ovarium tgv aantasting van de vaatsteel

Werkwijze:

* Na verstrekken van de informatie dient patiënte een informed consent te ondertekenen voor de operatieve ingreep.
* De fertiliteitsarts plant een laparoscopische ovariopexie, in principe via het chirurgisch dagziekenhuis.
* De laparoscopische ovariopexie wordt door de gynaecoloog uitgevoerd na markering van de grenzen van het radiotherapieveld op het abdomen van de patiënte, zodat het duidelijk is tot op welk niveau de ovariopexie dient te gebeuren.  Het ovarium dat het best bereikbaar is wordt hiervoor gekozen. Het niveau van de pexie wordt tijdens de laparoscopie gemarkeerd met een radio-opaque clip.
* Patiënte wordt dezelfde dag ontslagen uit het chirurgisch dagziekenhuis.
* Een postoperatieve raadpleging wordt gepland bij de fertiliteitsarts of bij de uitvoerende gynaecoloog.

Financieel: de kosten voor de laparoscopische ovariopexie en voor de daghospitalisatie worden op een normale manier terugbetaald door de ziekteverzekering

##### Ovariële suppressie dmv LHRH-analogen

Indicatie: voor start en zolang chemotherapie werkzaam is (meestal 6 maanden)

Principe: LHRH-agonisten onderdrukken de hypofysair-gonadale as en veroorzaken zo een prepubertair hormonaal milieu. Het prepubertair ovarium zou resistenter zijn tegen chemo- en radiotherapie.

Mogelijke nadelen:

* homonale (menopauzale) nevenwerkingen.
* Sinds meerdere jaren zijn gegevens over klinische uitkomst in gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde studies inconsistent. Tot hiertoe werd geen verbetering van de kans op livebirth aangetoond. Het klinisch nut van LHRH-analogen blijft daarom controversieel.

Werkwijze:

* LHRH-agonisten veroorzaken aanvankelijk een hormonale flare-up, waarna down-regulatie optreedt. Tijdens de flare-up periode is het theoretisch mogelijk dat het ovarium extra gevoelig is voor het chemotherapeuticum. Daarom is het belangrijk dat er minstens 7 dagen zit tussen het starten van de LHRH-agonist en de start van de chemotherapie.
* Er kan gekozen worden voor preparaat met 1 maand depot werking (Decapeptyl 3.75 mg of Zoladex 3.6 mg) of een preparaat met 3 maanden depot werking (Decapeptyl 11.25 mg of Zoladex 10.8 mg).
* Bij patiënten die hormonale contraceptie gebruiken is er reeds een onderdrukte hypofysaire toestand en kan de LHRH agonist onmiddellijk toegediend worden. Na toediening van de eerste dosis LHRH-agonist wordt de hormonale contraceptie nog 5 dagen verdergezet. Hierna zal een dervingsbloeding optreden.
* Bij patiënte met een spontane menstruele cyclus wordt de LHRH-agonist liefst tijdens de luteale fase of tijdens de menstruatie toegediend.
* Duur van de behandeling: LHRH-agonist dient werkzaam te blijven tot 1 maand na de laatste chemotherapie-kuur.
* Hormonale add-back wordt voorgeschreven voor beperking van menopauzale neveneffecten tgv de hormonale onderdrukking: Tibolone 1 co/d

Financieel: LHRH-agonisten zijn niet terugbetaald voor deze indicatie (prijzen 2014: Decapeptyl 3.75 mg 125.98€, Decapeptyl 11.25 mg 274.08€, Zoladex 3.6 mg 134.70€, Zoladex 10.8 mg 332.19€)

##### Cryopreservatie ovarieel weefsel

Indicatie: voor start chemotherapie of radiotherapie thv het klein bekken, waarbij de kans op premature menopauze na de oncologische behandeling als significant wordt ingeschat (meer dan 50%). De patiënte is liefst jonger dan 38 jaar aangezien dit de belangrijkste predictor van succes is.

Contra-indicaties:

* Verhoogd risico op ontwikkelen van ovariumcarcinoom (bv BRCA-draagsters)
* Patiënten met een primaire tumor met hoog risico op ovariële metastasen (bv leukemie, Burkitt lymfoma, neuroblastoma)

Principe: laparoscopische unilaterale ovariëctomie en invriezen van ovarieel weefsel met onrijpe eicellen voor later gebruik. Het ingevroren ovarieel weefsel kan later ontdooid worden en terug ingeplant thv de pelvis. In de toekomst zal mogelijks de techniek van in vitro maturatie van onrijpe eicellen verder worden ontwikkeld.

Mogelijke voordelen: geen hormonale stimulatie noodzakelijk, kan uitgevoerd worden wanneer slechts weinig tijd beschikbaar is vooraleer chemotherapie dient opgestart te worden

Mogelijke nadelen: risico’s operatieve ingreep, experimentele techniek (slechts kleine case-series in de literatuur)

Werkwijze:

* Conform de wetgeving omtrent biobanking dient een serologische screening te worden uitgevoerd (hepatitis B, Hepatitis C, HIV en syfilis) die negatief moet zijn alvorens ovarieel weefsel mag worden ingevroren.
* Na verstrekken van de informatie tekent patiënte een informed consent voor de chirurgische ingreep en voor de cryopreservatie van het ovarieel weefsel aan het LUFC (Leuvens Universitair Fertiliteitscentrum)
* De fertiliteitsarts plant een laparoscopische unilaterale ovariectomie, in principe via het chirurgisch dagziekenhuis
* De datum van deze ingreep wordt overlegd met het labo embryologie van het LUFC
* Transportmedium wordt besteld voor transport van het ovarieel weefsel naar het LUFC
* De laparoscopische ovariectomie wordt door de gynaecoloog uitgevoerd met minimaal trauma voor de cortex van het ovarium en behandeld volgens de LUFC procedure “Invriezen en Ontdooien van ovarieel weefsel”
* Patiënte wordt dezelfde dag ontslagen uit het chirurgisch dagziekenhuis.
* Een postoperatieve raadpleging wordt gepland bij de fertiliteitsarts of bij de uitvoerende gynaecoloog.
* Het bekomen ovarieel weefsel wordt versneden in het labo van het LUFC en dunne strips cortex worden ingevroren volgens de LUFC procedure “Invriezen en Ontdooien van ovarieel weefsel”
* Histopathologisch onderzoek ter uitsluiting van de aanwezigheid van maligne cellen in het ovarium vóór de cryopreservatie of reïmplantatie is noodzakelijk

Financieel:

* De kosten voor de laparoscopische ovariëctomie en voor de daghospitalisatie worden op een normale manier door de ziekteverzekering terugbetaald.
* De kosten voor de verwerking, het invriezen en de bewaarneming (250 Euro) en voor de bewaarhouding (100 Euro voor een periode van 4 jaar) zullen vooraf voor een periode van vier jaar aan UZ Leuven worden vergoed.
* De kosten voor transport van het ovarieel weefsel (25 euro) worden gefactureerd door GZA.

##### Cryopreservatie embryo's

Indicatie: voor start ovariotoxische behandeling, indien kans op premature menopauze na de oncologische behandeling als significant wordt ingeschat (meer dan 50%). De patiënte dient in een stabiele heteroseksuele relatie te zitten, waarbij de partner ook akkoord is om embryo’s van hun beiden in te vriezen

Principe: dringende IVF behandeling (hormonale stimulatie, eicelaspiratie, bevruchting met zaadcellen van de partner) met invriezen van alle bekomen embryo’s.

Mogelijke voordelen: tot hiertoe techniek met meeste kans op succes (cumulatieve zwangerschapskans rond 40%, afhankelijk van leeftijd vrouw)

Mogelijke nadelen:

* vergt enkele weken tijd (2 tot 6 afhankelijk van het moment van de menstruele cyclus), waarbij mogelijks de oncologische behandeling wordt uitgesteld, hetgeen vaak niet te verantwoorden is
* fysieke en emotionele belasting van IVF-behandeling

Werkwijze:

* Dezelfde inclusie- en exlusiecriteria als bij een klassieke IVF-behandeling zijn geldig
* Na verstrekken van de informatie worden dezelfde informed consent fomulieren als bij een klassieke IVF-behandeling met cryopreservatie van embryo’s door beide partners ondertekend
* Een aanvraag voor terugbetaling van IVF wordt gedaan bij de mutualiteit indien patiënte jonger is dan 43 jaar (duurt in principe 2-3 weken)
* Voor de ovariële stimulatie wordt bij voorkeur gekozen voor een antagonist-protocol aangezien hiermee een lager risico op ovarieel stimulatiesyndroom (OHSS) werd aangetoond bij een zelfde zwangerschapskans. Dit protocol is tevens korter en goedkoper voor de patiënt (indien niet tijdig terugbetaling door de mutualiteit kan worden bekomen). Een LHRH-agonist (0.2mg) wordt toegediend als trigger voor finale eicelmaturatie om het risico op OHSS te minimaliseren.
* Bij hormoon-gevoelige borstkanker-patiënten wordt een protocol met Letrozole toegepast om de oestrogeen-spiegels tijdens de hormonale stimulatie zo laag mogelijk te houden (zie aparte paragraaf)
* Na overleg met het koppel wordt als bevruchtingsmethode ICSI (ipv klassieke IVF) voorgesteld om gefaalde fertilisatie te vermijden, aangezien meestal slechts 1 behandelingscyclus mogelijk is.
* De hormonale stimulatie, de eicelaspiratie en de afgifte van het spermastaal gebeuren in het GZA Ziekenhuizen campus Sint-Augusti nus. De bevruchting, het invriezen en bewaren van de embryo’s gebeuren in het LUFC.

Financieel: de IVF-behandeling wordt op een normale manier terugbetaald door de ziekteverzekering (indien de vrouw jonger is dan 43 jaar, in het verleden maximaal 5 terugbetaalde IVF-behandelingen heeft ondergaan en de goedkeuring voor terugbetaling door de mutualiteit gebeurt voor de start van de behandeling). Indien niet aan deze criteria wordt voldaan wordt de totale kostprijs geschat op 4000-5000 euro.

##### Cryopreservatie eicellen

Indicatie: voor start ovariotoxische behandeling, indien kans op premature menopauze na de oncologische behandeling als significant wordt ingeschat (meer dan 50%). De patiënte dient hiervoor geen (mannelijke) partner te hebben op het moment van de behandeling.

Principe: dringende hormonale stimulatie (zoals bij klassieke IVF behandeling), eicelaspiratie en invriezen van alle bekomen mature eicellen. Deze eicellen kunnen dan later ontdooid en bevrucht worden, waarna een embryo in de uterus kan worden getransfereerd.

Mogelijke voordelen:

* Met recente invriestechnieken (vitrificatie) worden zwangerschapskansen bekomen die de zwangerschapskans met verse eicellen benaderen. Deze techniek wordt daarom niet meer als experimenteel beschouwd, maar als een goede optie wanneer cryopreservatie van embryo’s niet mogelijk / gewenst is
* Geen mannelijke partner noodzakelijk op moment dat eicellen worden ingevroren

Mogelijke nadelen:

* vergt enkele weken tijd (2 tot 6 afhankelijk van het moment van de menstruele cyclus), waarbij mogelijks de oncologische behandeling wordt uitgesteld, hetgeen vaak niet te verantwoorden is
* fysieke en emotionele belasting van IVF-behandeling
* Geen terugbetaling door mutualiteit

Werkwijze:

* Dezelfde inclusie- en exlusiecriteria als bij een klassieke IVF-behandeling zijn geldig
* Na verstrekken van de informatie worden informed consent fomulieren getekend voor IVF-behandeling en voor cryopreservatie van mature eicellen
* Voor de ovariële stimulatie wordt bij voorkeur gekozen voor een antagonist-protocol aangezien hiermee een lager risico op ovarieel stimulatiesyndroom (OHSS) werd aangetoond bij een zelfde zwangerschapskans. Dit protocol is tevens korter en goedkoper voor de patiënt. Een LHRH-agonist (0.2mg) wordt toegediend als trigger voor finale eicelmaturatie om het risico op OHSS te minimaliseren.
* Bij hormoon-gevoelige borstkanker-patiënten wordt een protocol met Letrozole toegepast om de oestrogeen-spiegels tijdens de hormonale stimulatie zo laag mogelijk te houden (zie aparte paragraaf)
* De hormonale stimulatie en eicelaspiratie gebeuren in het St Augustinus Ziekenhuis. De invriezen en bewaren van de eicellen gebeuren in het LUFC.
* De eicelaspiratie wordt die dag als eerste gepland zodat het labo voldoende tijd heeft voor adequate verwerking en vitrificatie van de eicellen.

Financieel: De kosten voor de daghospitalisatie bij de eicelaspiratie worden op de normale manier terugbetaald door de ziekteverzekering. In tegenstelling tot een dringende IVF-procedure (met invriezen van embryo’s) is er verder geen terugbetaling door de mutualiteit (1500-2000 euro voor de medicatie voor hormoonstimulatie, 50 euro per ingevroren eicel). Indien gewenst kan een kostenraming opgemaakt worden door het secretariaat van de Vruchtbaarheidskliniek om de patiënte correct te informeren.

##### Specifiek beleid bij borstkankerpatiënten

Verwijzing van borstkanker patiënten

Met de huidige chemotherapeutica die gebruikt worden bij de behandeling van borstkanker is de kans op recuperatie van de cyclus ongeveer 80% bij vrouwen jonger dan 30 jaar. Voor vrouwen tussen 30 en 35 jaar is dit ongeveer 75%. Actieve counseling naar cryopreservatie van ovarieel weefsel/eicellen/embryo’s is dus enkel noodzakelijk als de kans op herstel van 70-80% als onvoldoende wordt beleefd door de patiënte.

Patiënten tussen 35 en 38 lijken het meeste baat te hebben bij eicelvitrificatie of IVF en worden best zo snel mogelijk verwezen naar de Vruchtbaarheidskliniek voor fertiliteitscounseling, indien nog kinderwens aanwezig is.

Oudere patiënten worden in principe niet standaard verwezen, tenzij op expliciete vraag van de patiënte. Dit omdat in deze leeftijdsgroep de kans op zwangerschap na vitrificatie of IVF eerder laag wordt ingeschat, en de zwangerschap meestal toch minstens 5 jaar dient uitgesteld te worden ikv uitsluiten vroeg recidief.

Behandelingsmogelijkheden

Cryopreservatie van eicellen en embryo’s zijn mogelijk (hormoongevoelige tumoren cfr infra). Cryopreservatie van ovarieel weefsel is zelden de eerste keuze gezien het experimentele karakter.

LHRH-analogen kunnen aangeboden worden. De toediening hiervan is controversieel omdat de uitkomst in studies inconsistent is en geen verhoogde kans op livebirth werd aangetoond.

Voor patiënten die BRCA-drager zijn is er de mogelijkheid om in de toekomst met de ingevroren embryo's of eicellen pre-implantatie genetische diagnostiek en selectieve transfer van BRCA-negatieve embryo’s uit te voeren.

Cryopreservatie van eicellen / embryo’s bij patiënten met hormoongevoelige tumoren

* Met patiënte wordt besproken dat het effect van een kortstondige hormonale stimulatie op de oncologische prognose en het effect van eventueel uitstel van de oncologische behandeling, niet goed gekend zijn. Deze aspecten worden ook steeds overlegd met de verwijzend (gynaecologisch) oncoloog.
* Indien dit theoretische risico van de hormoonstimulatie geaccepteerd worden door de patiënte en de behandelend oncoloog, wordt een stimulatieschema met Letrozole en recombinante gonadotrofines voorgeschreven. Met dit schema werd aangetoond dat voor eenzelfde aantal eicellen de oestrogeen-spiegels in het serum lager blijven, hetgeen theoretisch veiliger lijkt.
* Letrozole-schema praktisch: Femara 5mg/dag wordt gestart op dag 2 van de menstruele cyclus (na baseline echografie) en wordt verdergezet tot het moment van de ovulatie-trigger. Gonal-F wordt gestart op dag 3 van de menstruele cyclus en wordt verdergezet tot het moment van de ovulatie-trigger. Cetrotide wordt gestart vanaf er minstens 1 follikel is van minstens 12-14mm. Ovulatie-trigger gebeurt door middel van een Gonapeptyl 0.2 mg 35u voor de geplande eicelaspiratie.

#### Hereditair borstkanker syndroom

Borstkanker is een zeer frequente aandoening en het levenslang risico op deze ziekte bij een vrouw ligt rond 12% (< 1/9). In de overgrote meerderheid der gevallen gaat het om sporadische borstkanker of niet-erfelijke borstkanker. Bij 5-10% van de gevallen gaat het toch om een erfelijke voorbeschikking. Deze mensen hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van borstkanker op jonge leeftijd, tussen 30 en 60 jaar, het ontwikkelen van bilateraal borstcarcinoom en een verhoogd risico op eiertakkanker.

##### BRCA1

BRCA1 was het eerste borstkankergen dat is geïsoleerd geworden in 1990. Om dit gen te identificeren is vooral beroep gedaan op de analyse van DNA van grote families met een zeer sterk verhoogd voorkomen van borst- en eiertakkanker. Het is gelokaliseerd op chromosoom 17. De volledige basenvolgorde van het BRCA1 werd opgehelderd in 1994. Het gen codeert voor een groot eiwit met 1863 aminozuren. Het is een tumor suppressor gen en verlies van functie leidt tot een verhoogd risico voor borst- en eiertakkanker. Mannen en vrouwen beschikken normaal over twee kopijen (allelen) van BRCA1, één op elke kopij van chromosoom 17, één afkomstig van elke ouder. Vrouwen die één gemuteerde kopij erven, hebben een sterk verhoogd risico omdat cellen met een gemuteerd allel geen reserve hebben, indien het ‘normale’ allel tijdens het leven ook een spontane mutatie ondergaat.

In tumorweefsel van borstkankerpatiënten uit BRCA1 families is inderdaad aangetoond dat het andere allel gemuteerd is, meestal betreft het daarbij deleties. Een zeer groot aantal mutaties in dit gen zijn onderwijl geïdentificeerd. Die wijzigingen kunnen overal in het gen voorkomen. Zeldzaam komen dezelfde mutaties voor in verschillende families. Om die reden is het opsporen van de mutaties in de kiemlijn erg moeilijk. Patiënten met een BRCA1 mutatie en zelf reeds een overlever van borstkanker zijn, hebben een verhoogd risico tot waarschijnlijk rond de 60% om voor de leeftijd van 70 jaar een nieuwe tumor te ontwikkelen.

##### BRCA2

Het BRCA2 gen is gelokaliseerd op chromosoom 13 en was het tweede belangrijke borstkankergen dat werd ontdekt. De structuur van dit gen werd opgehelderd in 1996. Bijna tweemaal zo groot als het BRCA1 gen, codeert dit gen voor een eiwit bestaande 3418 aminozuren. Ook hier zijn reeds meer dan honderd mutaties bekend. Het BRCA2 werkt ook autosomaal dominant.

##### Relatieve risico’s voor kankerontwikkeling in functie van gekende genmutatie

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **BRCA1 mutatie** | **BRCA2 mutatie** | **Bevolking** |
| Borstkanker | 55 – 85% | 37 – 85% | 12,5% |
| Contralaterale borstkanker | 65% | ? | 0,5 – 1,0% |
| Eiertakkanker | 10 – 60% | 15 – 27% | 1,4% |
| Eiertakkanker na borstkanker | 30 – 55% | toegenomen | 2 – 3% |
| Colonkanker | RRx4 | toegenomen | 6% |
| Prostaatkanker | RRx3 | ? | 10% (?) |
| Borstkanker man | Onbelangrijk | 6% | Zeldzaam |
| Pancreaskanker | Niet toegekomen | Associaties | Zelden |

##### Richtlijnen voor het verwijzen naar erfelijkheidskliniek

* Borstkanker/eiertakkanker in 3 of meer eerste- of tweedegraads verwanten aangetaste leden van dezelfde zijde van de stamboom
* Borstkanker bij minder dan 3 familieleden maar met één patiënt bij wie de diagnose is gesteld op leeftijd < 45 jaar
* Indien er een familielid is met een mutatie
* Er zijn 1 of meer gevallen van eiertakkanker op elke leeftijd, en één familielid of meer met borstkanker op elke leeftijd langs dezelfde zijde van de familie.
* Er zijn meerdere primaire of bilaterale borstkankers bij de patiënt of één familielid.
* Borstkanker bij een man of bij een mannelijke verwante
* Borstkanker bij een vrouw voor de leeftijd van 30 jaar
* Patiënt maakt deel uit van een etnische groep met verhoogd risico voor het bezitten van een specifieke mutatie (bv. Askenazi joodse origine).

##### Beleid in functie van mutatie analyse

###### Mutatie wordt aangetoond

* ***Eierstokken:***
  + Indien geen kinderwens vanaf 35 jaar resectie eierstokken ongeacht de menopauzale status, anders ten laatste voor de leeftijd van 40 jaar. Hormonale substitutie lijkt redelijk tot de leeftijd van 50 jaar.
  + Indien kinderwens aanwezig is driemaandelijkse controle vanaf de leeftijd van 30 jaar, met KO, echografie en bloedname (CA125, 2x/jaar), bij niet-actieve kinderwens orale contraceptie.
* ***Borsten:***
  + Conservatieve controle met zelfonderzoek na de menses, lichamelijk onderzoek om de drie maanden, MRI vanaf de leeftijd van 25 jaar om het jaar en tenminste 5 jaar vroeger dan de leeftijd van het jongste aangetaste familielid.
  + Preventieve heelkunde: volledige wegname van beide borsten inclusief de tepel met eventueel (latere) reconstructie.

###### Mutatie wordt niet aangetoond

Follow-uponderzoeken om het jaar met zelfonderzoek en jaarlijkse M/E en echografie van bekken om het jaar.

#### Reconstructieve heelkunde, prothesen

Voor patiënten die opteren voor een mastectomie is een reconstructie mogelijk. Deze kan onmiddellijk gebeuren of meer laattijdig.  
Ze kan beperkt blijven tot een submusculaire prothese eventueel na eerst plaatsen van een expander. Bestraling na plaatsen of voor plaatsen is geen contra-indicatie, wel kan het cosmetisch resultaat beïnvloed worden en ze verhoogt de noodzaak om prothesen te verwijderen.  
Een reconstructie middels eigen weefsel: dus Perforator flap DIEP flap (DLF).

Een borstreconstructie is geen esthetische ingreep. Deze ingreep zorgt er evenwel voor dat de patiënte terug een normaal sociaal leven kunt leiden.

De beslissing een borstreconstructie te ondergaan ligt, in tegenstelling tot de indicatiestelling van de meeste andere heelkundige ingrepen, volledig bij de patiënte zelf. Zij gaat naar de plastische chirurg om advies maar zal de uiteindelijke beslissing zelf moeten nemen Er bestaan twee mogelijkheden voor een borstreconstructie: ofwel wordt lichaamseigen weefsel gebruikt (‘warme borst’), ofwel wordt prothesemateriaal (‘koude borst’) gebruikt. De keuze voor een van deze specifieke technieken is voor elke patiënte verschillend en dient genomen te worden in overleg met uw behandelend plastisch chirurg.

De borstreconstructie heeft als doel de vorm, de positie en de contouren van de borst zo goed mogelijk te herstellen. De sensibiliteit van de gereconstrueerde borst zal nooit dezelfde zijn als die van de oorspronkelijke borst. Ook de vorm is niet steeds exact dezelfde als voorheen, zelfs als achteraf een procedure ter symmetrisatie wordt uitgevoerd. Het is vooral de bedoeling om een mooie, symmetrische vorm van de borstkas te bekomen. Hierbij kan een correctie van de niet aangetaste borst ook noodzakelijk zijn.

##### Timing van de borstreconstructie.

De *primaire of onmiddellijke* borstreconstructie wordt tijdens dezelfde operatie uitgevoerd als de borstamputatie. Dit is mogelijk bij kleine tumoren die niet moeten nabehandeld worden met bestraling. De beslissing om tot een onmiddellijke reconstructie over te gaan wordt multidisciplinair genomen door oncologen, gynaecologen en chirurgen. Het is voor u van uiterst belang dat oncologische principes primeren op het esthetische.

Bij een *laattijdige of secundaire* reconstructie wordt een gehele of een gedeelte van de borstklier verwijderd in een eerste operatieve sessie en kan de patiënte enkele maanden tot jaren later overgaan tot een borstreconstructie. Het tijdstip van een laattijdige reconstructie kan sterk variëren. We wachten echter wel tot de patiënte minstens zes maanden oncologisch (chemo- en/of radiotherapie) uitbehandeld is.

Een *tertiaire* reconstructie is een reconstructie van een reeds gereconstrueerde borst. Het gaat hier meestal om vrouwen die vroeger een reconstructie kregen met implantaten en niet meer tevreden zijn met het resultaat. Hoe langer een prothese ter plaatse is hoe hoger de kans op hardheid, vervorming van de borst en pijn als gevolg van kapselcontractuur. Ook spreken we van een tertiaire reconstructie na een gefaalde secundaire reconstructie.

##### Technieken.

Een borstreconstructie bestaat in principe uit vier fases:

1. In de **eerste fase** wordt het ontbrekende volume hersteld. Dit kan door een prothese of door eigen weefsel of een combinatie van beide.
2. In een **tweede fase** wordt een procedure ter symmetrisatie verricht. Deze interventie kan plaats vinden na 3 tot 6 maanden omdat de gereconstrueerde borst eerst haar definitieve vorm moet krijgen. Om tot een zo symmetrisch mogelijk resultaat te komen moeten er soms ook correcties gebeuren van de gezonde borst.
3. In de **derde fase** wordt een tepelreconstructie verricht.
4. De **vierde fase** bestaat uit het tatoeëren van het tepelhof. Dit kan vanaf 3 maanden na de tepelreconstructie en wordt ambulant door een verpleegster gedaan onder lokale verdoving.

Soms kan de tweede en derde fase samen verricht worden.

###### Reconstructie met prothese:

Een reconstructie met prothesen kan in één of in twee operaties uitgevoerd worden. Indien voldoende overliggende huid aanwezig is of de borst relatief klein is kan de prothese onmiddellijk geplaatst worden in een holte achter de grote borstspier.

Meestal wordt de reconstructie in twee tijden doorgevoerd. Hierbij wordt in de eerste tijd een ‘expander’ geplaatst. Dit is een een met fysiologisch water opvulbare siliconenprothese die de bedoeling heeft de spier en huid geleidelijk uit te rekken om dan achteraf een definitieve prothese te plaatsen. De expander wordt op de consultatie wekelijks met fysiologisch serum verder bijgevuld tot zij overeenkomt met het volume van de andere borst.

Daarna wordt de expander vervangen door een definitieve prothese. Hierdoor verkrijgen we een meer natuurlijker uitzicht en een langer blijvend resultaat. Een borstreconstructie met prothesen is een korte en eenvoudige ingreep met weinig verwikkelingen. Het resultaat is sterk afhankelijk van de kwaliteit van de weke weefsel (huid, spier en vet) die de prothese bedekken. Aangezien de borstklier verwijderd is, is het vaak zo dat er slechts weinig weefsels overblijven om de prothese te verhullen. Dit maakt dat de prothesecontouren soms zichtbaar en palpeerbaar zijn, wat het esthetische resultaat niet ten goede komt. Op langere termijn kan de situatie nog verslechteren gezien door atrofie de weke weefsels nog verder in dikte verminderen en de prothese nog meer zichtbaar wordt. Hierbij dient opgemerkt te worden dat na bestraling de kwaliteit van de weke weefsels sterk aangetast is wat een reconstructie met prothese na bestraling nagenoeg onmogelijk maakt.

###### Reconstructie met de Latissimus Dorsi flap

De latissimus dorsi flap bestaat uit een gedeelte of de volledige latissiumus dorsi spier, de grootste spier van de rug, en een overliggend huid- en veteiland. Doorheen een tunnel onder de oksel kan het geheel naar voor gebracht worden. Bij deze transfer blijft de bloedvoorziening van de flap ten allen tijde intact zodat er geen microchirurgie noodzakelijk is.

Dit type van reconstructie is veilig en eenvoudig en geeft goede esthetische resultaten. Vaak levert de rugspier echter niet genoeg weefsel voor de reconstructie van een borst waardoor er toch nog met een implantaat moet gewerkt worden. Zoals hoger vermeld kan het plaatsen van een prothese als er weinig bedekkend weefsel voorhanden is problemen geven. Dit kan opgelost worden door met de rugspier de prothese met een maximum aan weke weefsels te bedekken. Dit zorgt er voor dat de randen van de prothese minder zichtbaar en palpeerbaar zullen zijn wat een verbetering van het esthetische resultaat oplevert. Ook het probleem van bestraling kan hiermee omzeild worden. Ook hier wordt meestal eerst een expander gebruikt.

Nadelen van deze techniek zijn het vaak lelijke litteken op de rug, het opofferen van een rugspier met functionele gevolgen ter hoogte van de rug en schouder en de nood aan een implantaat met de daarmee gepaard gaande nadelen.

###### Reconstructie met de DIEP flap

Bij deze ingreep wordt er enkel gebruikt gemaakt van lichaamseigen weefsel. De naam DIEP is een afkorting van de Engelse term Deep Inferior Epigastric Perforator flap. Hierbij wordt een flap bestaande uit huid en vet van de buik, tussen navel en schaambeen, naar de borstkas getransfereerd.

Het woord ‘Perforator’ duidt in deze op het feit dat de buikspieren ter plaatse gelaten worden. In tegenstelling tot de vroegere techniek (TRAM flap) wordt enkel het aanvoerend en afvoerende bloedvat met de flap meegenomen en wordt de buikspier volledig intact gelaten.

Een DIEP flap is een vrije flap wat wil zeggen dat net vóór de transfer naar de borstkas de volledige bloedvoorziening van de flap doorgenomen wordt en terug hersteld moet worden ter hoogte van de borstkas met behulp van de microscoop. De bloedvaten die de flap van bloed voorzien worden net boven de lies doorgenomen en terug aangekoppeld aan de arteria mammaria interna, een bloedvat dat net naast het borstbeen onder de ribben loopt. Het gaat hier om bloedvaten van ongeveer 2 mm. Het terug aankoppelen van de bloedvoorziening onder microscoop heeft tot gevolg dat de operatieduur aanzienlijk wordt verlengd wat leidt tot operaties met een duurtijd van 7 à 8 uren. Tevens bestaat er door het microscopische karakter van de bloedvaten een risico op thrombose waardoor de flap geen bloed meer krijgt en kan afsterven.

De nadelen van deze techniek wegen echter niet op tegen de voordelen. Aangezien het om een reconstructie met eigen weefsel gaat wordt een ‘warme’ borst gecreëerd. De initiële ingreep mag dan wel zwaarder en complexer zijn, maar eens deze ingreep achter de rug zal de tijd uw partner zijn. De gereconstrueerde borst zal hoe langer hoe meer een natuurlijke vorm aannemen en zich steeds meer gedragen zoals een natuurlijke borst. Ze zal soepel zijn, warm aanvoelen en onderhevig zijn aan de zwaartekracht. Het volume zal samen met de gewichtsveranderingen van de patiënte veranderen. De litteken vervagen en worden bedekt door de kleding. In tegenstelling tot een reconstructie met prothesen kan de autologe borst bestraald worden.

De DIEP flap reconstructie levert veruit het mooiste resultaat en heeft, ondanks de langere operatieduur, de minste nadelen en moet daarom als de gouden standaard beschouwd worden.

##### Na de reconstructie: symmetrisatie, tepelreconstructie en tattoo

Zoals reeds vermeld zal er minimaal vier maanden na de reconstructie een tweede operatie plaatsvinden waarbij er een mooi symmetrisch resultaat nagestreefd wordt. Meestal moet de normale borst aangepast worden aan de gereconstrueerde. Het gaat dan om een verkleining en borstlift van de normale borst. Deze operatie wordt eveneens onder algemene verdoving uitgevoerd en vergt ongeveer anderhalf uur met een opname van één nacht.

Bij kleinere borsten, die gemakkelijker na te maken zijn volstaat soms gewoon een tepelreconstructie. Dit kan onder lokale verdoving gebeuren en duurt ongeveer een half uur.

Tenslotte wordt enkele maanden later, als de tepel genezen is, een tatoeage verricht van het tepelhof.

Soms wordt de normale tepel mee getatoeëerd om een mooi symmetrisch zicht te bekomen. Dit gebeurt op ambulante basis door een verpleegkundige. Hiervoor is geen opname vereist.

##### Mogelijke verwikkelingen

Zoals bij elke chirurgische ingreep zijn er bepaalde risico’s verbonden aan een borstreconstructie.

Vooreerst zijn er de risico’s verbonden aan de anesthesie. Deze kunnen uitgelegd worden door de anesthesist. De technieken, de anesthesieproducten en de bewakingsmodaliteiten zijn er de laatste 20 jaar zo op vooruitgegaan dat de risico’s van een algemene verdoving bijna verwaarloosbaar zijn.

Ook door de chirurgie kunnen er zich problemen voordoen. Door te kiezen voor een erkend plastisch chirurg, speciaal opgeleid om hoger vermelde technieken uit te voeren, worden de risico’s in grote mate beperkt zonder deze echter volledig te kunnen uitsluiten. De praktijk leert ons dat complicaties zelden voorkomen en dat de patiënten doorgaans tevreden zijn met het resultaat.

###### Volgende algemene verwikkelingen kunnen zich voordoen:

Infectie van de wonden: hiervoor kan het toedienen van antibiotica of een heelkundige drainage oplossing bieden.

Hematoom of nabloeding: hiervoor kan een heelkundige evacuatie nodig zijn.

Flebitis en embolie: preventieve maatregelen worden steeds genomen om dit te vermijden: antithrombose kousen, anticoagulantia (spuitjes om het bloed te verdunnen), vroege mobilisatie.

Huidnecrose: dit komt voornamelijk voor bij (ex-)rokers en is het gevolg van een vertraagde wondgenezing.

Veranderingen in sensibiliteit: vooral in de zone onder de navel en de getransplanteerde huid kan een verandering van gevoel optreden. Dit normaliseert zich echter meestal binnen de zes maanden.

Littekens: elke patiënt vormt littekens op een andere manier. Soms kunnen littekens verbreden of wat hypertrofisch worden (wild vlees). Ook zien we af en toe problemen met verteerbare draad die toch niet goed verteert. Soms kunnen littekens onder lokale verdoving gecorrigeerd worden.

###### Verwikkelingen specifiek verbonden aan een DIEP flap

Deze zijn voornamelijk van microchirurgische aard. Het is duidelijk dat de zeer kleine bloedvaten (2 mm) zeer fragiel zijn. Het manipuleren van zulke kleine bloedvaten kan een thrombose veroorzaken waardoor deze verstopt komen te zitten. Hierdoor krijgt de flap geen vers bloed maar en sterft hij af. Dit komt in 1 à 2 % van de gevallen voor. Door snel in te grijpen kunnen we de situatie toch soms rechttrekken. De bloedvoorziening van de flap is soms moeilijk te voorspellen. Er zijn soms zones in de flap die wat minder bloed krijgen. Hierdoor kan er een gedeelte van de flap afsterven terwijl de microchirurgische connectie toch open gebleven is. Dit kan achteraf soms aanleiding geven tot een verharding in een deel van de gereconstrueerde borst. Tenslotte kan er, ondanks het ter plaatse laten van de rechter buikspier, een verzwakking van de buik optreden. Om dit te vermijden is het belangrijk om het hefverbod van 6 weken te respecteren (niets opheffen dat zwaarder is als een telefoonboek).

Het moet toch gezegd worden dat verwikkelingen eerder zeldzaam zijn en dat deze door goede preventieve maatregelen grotendeels vermeden kunnen worden. Een zeer nauwkeurige en individuele begeleiding, zowel voor als na de ingreep, moeten er voor zorgen alle problemen vroegtijdig op te sporen en ze passend te behandelen.

#### Moleculaire detectie van micrometastasen (TCRG webstek)

Het vaststellen van tumorcellen in de bloedbaan en/of in het beenmerg is op dit ogenblik de belangrijkste mogelijkheid om micrometastasen objectief in het licht te stellen. De immunohistologische analyse van beenmerg en lymfeknopen, ter opsporing van morfologisch aantoonbare tumorcellen is hierbij het meest beproefd. Deze microscopische methodologie is voornamelijk beperkt door een lage gevoeligheid waardoor het opsporen van slechts in geringe getale aanwezige tumorcellen problematisch is. De moleculaire biologische technologie, en inzonderheid sinds de introductie van de polymerase kettingreactie (PKR), kent deze beperking veel minder. Zowel amplificatie van DNA en mRNA zijn dan ook aangewend om micrometastatische ziekte aan te tonen bij patiënten met vaste tumoren. De sensitiviteit van deze alternatieve methode is hoog. De specificiteit vormt hier echter de beperking. Alvorens de aanwezigheid van micrometastatische ziekte, gebaseerd op de aanwezigheid van een aberrant signaal, klinisch kan worden geïnterpreteerd, moet eerst worden aangetoond dat dit uitvergrote signaal wel degelijk stochastisch gecorreleerd is met de aanwezigheid van tumorcellen.

De specificiteit voor het opsporen van tumorcellen hangt o.a. af van de hoeveelheid uitgangsmateriaal en van de keuze van primers. RT-PKR reacties kunnen aanleiding geven tot zowel vals positieve als vals negatieve resultaten.

Er zijn drie belangrijke oorzaken voor vals positieve resultaten:

* Onvoldoende maatregelen ter voorkoming van contaminatie van monsters
* Amplificatie van kleine hoeveelheden aspecifieke transcriptie in hematopoëtische cellen
* Amplificatie van pseudogenen afkomstig van het genomisch DNA

Vals negatieve resultaten kunnen ontstaan door (1) de aanwezigheid van inhibitoren in de monsters en (2) de afwezigheid van expressie van de merker in de tumorcel. De gevoeligheid onder in-vitro omstandigheden bepaald via een verdunningsreeks van tumorcellijnen waar er een bepaalde expressie is van de gekozen merker, reflecteert niet noodzakelijk de gevoeligheid van klinische monsters. Kwantificering van de resultaten van RT-PKR is nochtans een cruciale factor in het klinisch hanteren van het begrip micrometastatische ziekte.  
In ons centrum is gestart om op vrijwillige basis micrometastasen op te sporen waarbij simultaan met PKR en IH naar epitheelcellen in beenmerg wordt gezocht.

##### Klinische studies:

Contact Clinical Trials Office, Mevr. Hilde Maes, cto@gza.be LD

###### Carcinoma in situ

***Ductaal carcinoma in situ***

1. Diagnostiek bij preoperatief vermoeden van DCIS zonder tekenen van invasieve maligniteit (= microcalcificaties zonder argumenten voor maligniteit op echo/mammo). De aanpak is nooit dringend. Patiënte moet de gelegenheid krijgen om over de verschillende behandelingsopties na te denken. Geen peroperatieve stageringsonderzoeken (alleen screening biochemie).
2. ***Preoperatieve radiologie/biopsie bij vermoeden van DCIS:***

* Indien microcalcificaties zonder radiologische argumenten voor invasieve maligniteit: adequate lokalisatie
* Techniek: harpoenlokalisatie: 1 harpoen centraal in het letsel

1. ***Chirurgie:***

* Voornaamste doelstelling van de chirurgie: excisie met vrije marges in alle richtingen van minstens 10 mm na zorgvuldige preoperatieve lokalisatie.
* Excisiebiopt in 1 stuk (anders kan de VNPI (Van Nuys Prognostische Index) niet meer berekend worden)
* Geen vriescoupes
* Wel peroperatieve RX-controle van het resectiestuk op aanwezigheid van de microcalcificaties (resectiestuk en diagnostische mammografie naar de radiologie peroperatief)
* Zorgvuldige oriëntatie van het resectiestuk volgens het acronym MAS (anders is een zinvolle bredere excisie in een tweede tijd onmogelijk):
  + Indien radiologisch vermoeden van uitgebreidheid > 5 cm: preoperatieve uitgebreide punctiebiopsie: bv. in elk kwadrant
  + Indien bij biopsie high grade letsel (zie lager): ook sentinel procedure via peri-areolaire injectie
  + Indien sentinel niet gedetecteerd kan worden: hoogstens lage axilla, geen volledig okselkliertoilet.
* Markering van het tumorbed met clips
* Reëxcisie of mastectomie bij positieve snijranden

1. ***Plaats van de plastische chirurgie:***

* Bij vermoeden van zuiver DCIS zonder invasiviteit en te verwachten problemen met cosmetiek: preoperatief consult plastisch chirurg
* Bij indicatie voor reëxcisie bij voorkeur preoperatief overleg met plastisch chirurg i.v.m. eventuele reconstructiemogelijkheden
* Bij indicatie voor reëxcisie skin sparing mastectomie met onmiddellijke reconstructie steeds bespreken als alternatief

1. ***Anatomopathologisch verslag:***

* Classificatie:
  + Grade 1: non-high grade without necrosis
  + Grade 2: non-high grade with any type of necrosis
  + Gade 3: high grade
* Beschrijving van de marges en kleinste tumorvrije marge
* Beschrijving van de grootte van het letsel. De grootte van het letsel wordt berekend als de som van de diameter van alle DCIS-haarden die in het resectiestuk worden aangetroffen.
* Berekenen van de VNPI (Van Nuys Prognostic Index – zie hieronder) of aangeven waarom de VNPI niet berekend kan worden
* Immunohistochemie voor ER/PR en c-erbB-2

1. ***Postoperatief beleid:***

* Mastectomie is voor elke patiënte een acceptabele behandeling indien patiënte zelf vragende partij is
* Borstsparende therapie is voor veel patiënten mogelijk. De overlevingskansen zijn nagenoeg gelijk aan mastectomie maar de kansen op recidief zijn beduidend groter. Patiënten moeten bereid zijn zich strikt aan follow-up te houden.

1. ***Aangepaste (incorporatie leeftijd) Van Nuys Prognostic Index (VNPI):***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Score** | **1** | **2** | **3** |
| Tumor size (mm) | ≤ 15 mm | 16 – 40 mm | ≥ 40 mm |
| Tumor free argin width (mm) | ≥ 10 mm | 1 – 9 mm | 1 mm |
| Pathologic Van Nuys Classification | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 |
| Age | ≥ 60 | 40 – 60 | < 40 |

* Aanvullende radiotherapie
* Indien het enkel om een zeer beperkte excisie ging, kan eventueel in eerste instantie nog een reëxcisie gebeuren in een poging om de VNPI te verkleinen.
* Mastectomie (evt. huidsparende) met sentinelklierprocedure (peri-areolaire injectie) adviseren. Indien geen sentinel gedetecteerd wordt: level I okselkliertoilet.
* Indien geen mastectomie: radiotherapie
* Bij deze meestal zeer uitgebreide letsels slechts uitzonderlijk poging tot reëxcisie in een poging om VNPI te verkleinen.
* VNPI niet te berekenen: therapie individueel te bespreken. In principe in dat geval minstens steeds postoperatieve radiotherapie of op gemotiveerde indicatie (eventueel skin sparing) mastectomie.
* Er is actueel geen indicatie voor Tamoxifen

1. ***Follow-up van patiënten die borstsparend voor DCIS werden behandeld:***

* Klinisch nazicht om de 3 maanden de eerste 2 jaar, daarna om de 6 maanden
* Nieuwe uitgangsmammografie van de behandelde borst na 6 maanden, daarna jaarlijks (van de contralaterale borst eventueel slechts tweejaarlijks)

###### Lobulair carcinoma in situ

Patiënten met LCIS hebben 25% kans om in invasief carcinoma (lobulair of invasief) te ontwikkelen in één van beide borsten over een termijn van 25 jaar.

***Behandelingsopties:***

* Preferentieel: na diagnose geen verdere therapie maar wel strikte follow-up (jaarlijks mammo/echo, klinisch onderzoek om de 3 maanden).
* Alternatief en zeker geen standaardbehandeling: indien uitdrukkelijke wens van patiënte: profylactische mastectomie:
  + Klassiek modified radical mastectomie
  + Mastectomie met onmiddellijke of laattijdige reconstructie
  + Skin sparing mastectomy met onmiddellijke reconstructie
  + Hier is evenmin een harde indicatie voor Tamoxifen of andere anti-estrogenen

UITZONDERING: LCIS pleomorf type: te behandelen als hooggradig DCIS.

### Legende

DD EC = Dose Dense Epirubicine-Cyclofosfamide

CE = Cyclofosfamide-Epirubcine

CEF = Cyclofosfamide-Epirubicine-Fluorouracil

CMF = Cyclofosfamide-Methotrexaat-Fluorouracil

MTX = Methotrexaat

AC = Adriamycine-Cyclofosfamide

T = Taxane

EPO = Erytropoëtine

Carbo = Carboplatinum

Pac = Paclitaxel

TxT = Taxotere

FEC = Fluorouracil-Epirubicine-Cyclofosfamide

5FU = 5 Fluorouracil

Voor schema’s en nevenwerkingen verwijzen we naar [behandelingsschema’s](http://www.iridiumkankernetwerk.be/Behandelingen/Behandelingsschema-s/Antitumorale-middelen/page.aspx/1345) op de website van Iridium Kankernetwerk.