

COLLEGE VOOR ONCOLOGIE

Nationale Richtlijnen voor de Klinische Praktijk

Borstkanker

Versie 1.2007

[Ga verder](#)

Expertenpanel Richtlijnen Borstkanker

Prof. dr. Marie-Rose Christiaens

Coördinator Nationale Richtlijnen Borstkanker
Universitaire Ziekenhuizen Leuven

Prof. dr. Veronique Cocquyt

Universitair Ziekenhuis Gent

Prof. dr. Eric Lifrange

Centre Hospitalier Universitaire de Liège

Prof. dr. Pierre Scalliet

Cliniques Universitaires Saint-Luc

Dr. Joan Vlayen

Federaal Kenniscentrum voor de
Gezondheidszorg

Prof. dr. Jacques De Grève

Voorzitter Werkgroep Handboeken
College voor Oncologie
Universitair Ziekenhuis Brussel

Prof. dr. Claire Bourgain

Universitair Ziekenhuis Brussel

Prof. dr. Ria Drijkoningen

Universitaire Ziekenhuizen Leuven

Prof. dr. Patrick Neven

Universitaire Ziekenhuizen Leuven

Dr. Jean Christophe Schobbens

Jules Bordet Instituut Brussel

Dr. Jeannine Gailly

Federaal Kenniscentrum voor de
Gezondheidszorg

Prof. dr. Simon Van Belle

Voorzitter College voor Oncologie
Universitair Ziekenhuis Gent

Dr. Birgit Carly

UMC Sint-Pieter- Brussel

Prof. dr. Denis Larsimont

Jules Bordet Instituut Brussel

Prof. dr. Martine Piccart

Jules Bordet Instituut Brussel

Prof. dr. Geert Villeirs

Universitair Ziekenhuis Gent

Dr. Margareta Haelterman

Federale Overheidsdienst
Volksgezondheid, Veiligheid van de
Voedselketen en Leefmilieu

Dit rapport werd ondersteund door het Belgisch Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). Het volledige wetenschappelijke rapport kan geraadpleegd worden op de KCE website (www.kce.fgov.be).

Referentie: Christiaens M-R, Vlayen J, Gailly J, Neven P, Carly B, Schobbens J-C et al. Wetenschappelijk ondersteuning van het college voor Oncologie: een nationale praktijkrichtlijn voor de aanpak van borstkanker. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2007. KCE reports 63A (D2007/10.273/35).

of

Reference: Christiaens M-R, Vlayen J, Gailly J, Neven P, Carly B, Schobbens J-C et al. Support scientifique du Collège d'Oncologie: un guideline pour la prise en charge du cancer du sein. Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2007. KCE reports 63B (D2007/10.273/36).

Externe reviewers

Dr. Fatima Cardoso
Prof. dr. Robert Paridaens

Belgische Vereniging voor Medische Oncologie

Dr. Thierry Defechereux
Prof. dr. Jan Lamote

Koninklijk Belgisch Genootschap voor Heelkunde - Belgische Sectie voor Borstheekunde

Prof. dr. Amin Makar
Dr. Joseph Weerts

Belgische Vereniging voor Heelkundige Oncologie

Dr. Jean-Pierre Nolens
Prof. dr. Rudy Van den Broecke

Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Prof. dr. Philippe Simon

Groupement de Gynécologues et Obstétriciens de la langue Française de Belgique

Prof. dr. Luc Vakaet
Dr. Vincent Remouchamps

Belgische Vereniging voor Radiotherapie–Oncologie

Externe validatoren

Prof. dr. Martine Berlière

Cliniques Universitaire de Saint-Luc

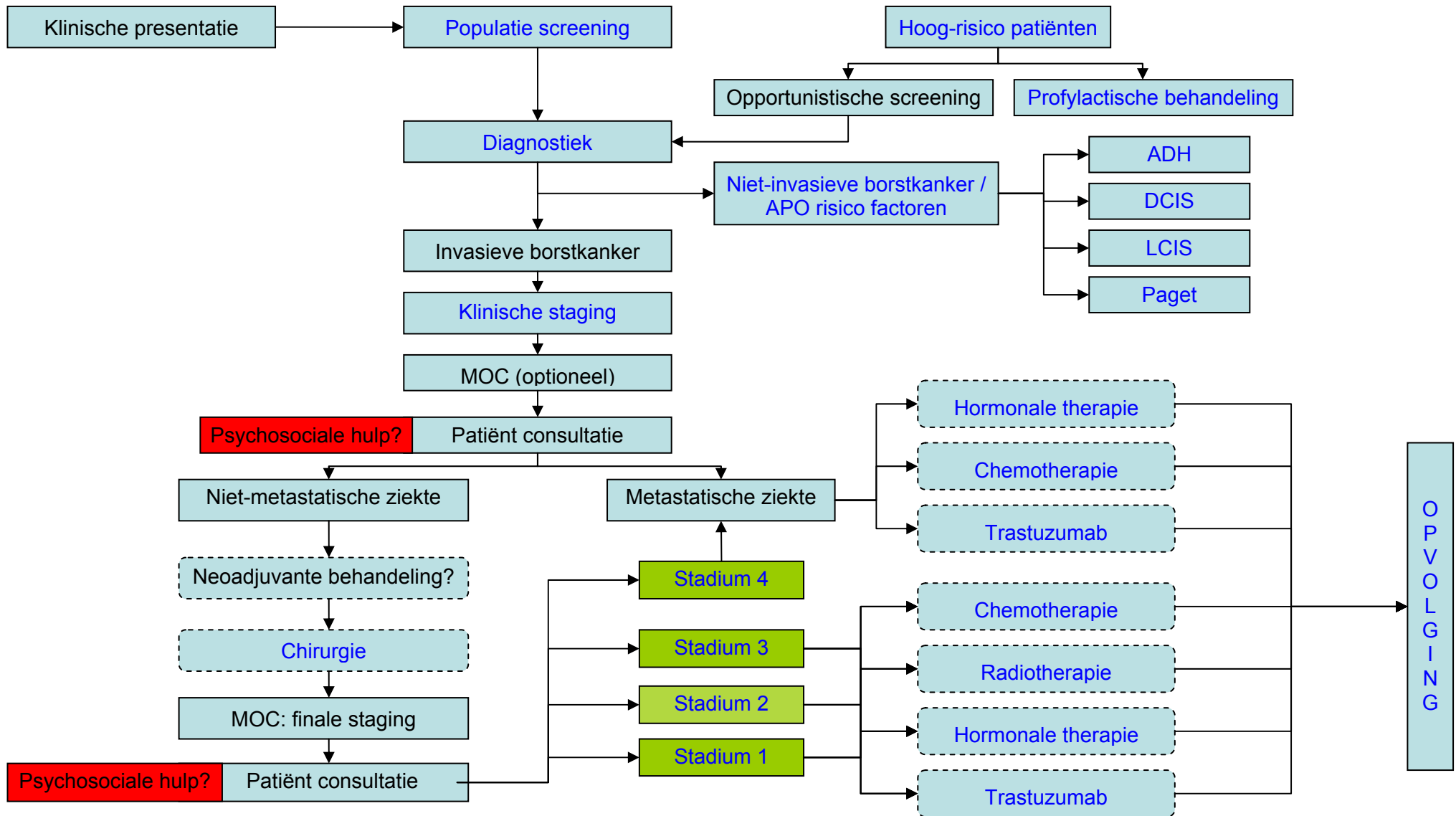
Dr. Geert Page

Regionaal Ziekenhuis Jan Yperman

Prof. dr. Maarten von Meyenfeldt

Universitair Ziekenhuis Maastricht

- **Expertenpanel richtlijnen borstkanker**
 - **Externe reviewers**
 - **Algemeen algoritme**
 - **Nationale richtlijnen borstkanker (volledige tekst)**
 - Inleiding
 - Evidentie
 - Populatiescreening
 - **Behandeling van vrouwen met een hoog risico**
 - Definitie van hoog risico
 - BRCA-genotypering
 - Opvolging van vrouwen met een hoog risico
 - **Behandeling van vrouwen met een hoog risico**
 - Profylactische mastectomie
 - Profylactische salpingo-oöforectomy
 - Chemopreventie met tamoxifen
 - **Diagnostiek**
 - Triple diagnostiek
 - Beeldvorming met magnetische resonantie (MRI)
 - 99mTc-MIBI scintimammografie (SMM)
 - **Stadiëring**
 - Routineonderzoeken
 - Tumourmarkers
 - Echografie van de oksel
 - Schildwachtklierbiopsie
 - Positronemissietomografie (PET)
 - **Behandeling van niet-invasieve borstkanker**
 - Vroege voorloper- en hoogrisicoletsels
 - **Ductaal carcinoma in situ**
 - Chirurgie
 - Radiotherapie
 - Hormonale therapie
 - **Ziekte van Paget**
 - **Behandeling van invasieve niet-gemetastaseerde borstkanker**
 - Chirurgie
 - Radiotherapie
 - **Systemisch therapie**
 - Chemotherapie
 - Hormonale therapie
 - Trastuzumab
 - **Behandeling van gemetastaseerde borstkanker**
 - **Systemische therapie**
 - Hormonale therapie
 - Chemotherapie
 - Trastuzumab
 - **Behandeling van botmetastasen**
 - **Behandeling van locoregionaal recidief**
 - **Supportieve behandeling**
 - **Opvolging**
 - **Multidisciplinaire benadering**
 - **Borstkanker en zwangerschap**
 - **Deelname aan klinische studies**
- **Referenties**
- **Table 1: Bronnen**
- **Table 2: Graderingssysteem**
- **Appendix 1: cTNM, pTNM, stadiëring in groepen**



Nationale Richtlijnen Borstkanker

INLEIDING

Dit document biedt een overzicht van de klinische praktijkrichtlijnen voor borstkanker. Voor diepgaandere informatie en de wetenschappelijke achtergrond verwijzen we de lezers naar het volledige wetenschappelijke rapport op www.kce.fgov.be.

De richtlijnen zijn uitgewerkt door een comité van deskundigen (zie 'expertenpanel') samengesteld uit clinici uit verschillende disciplines en werden beoordeeld door relevante beroepsverenigingen (zie 'externe reviewers').

De richtlijnen zijn gebaseerd op de beste beschikbare bewijzen op het ogenblik dat ze werden opgesteld (**datumbegrenzing 2003-2006**). Deze richtlijnen moeten een hulp zijn voor alle zorgverleners betrokken bij de behandeling van vrouwen met borstkanker.

EVIDENTIE

Klinische praktijkrichtlijnen

Bronnen

Elektronische databanken (Medline, Cinahl, EMBASE) specifieke richtlijnenwebsites en websites van oncologische verenigingen ([Tabel 1](#)) werden uitgebreid doorzocht.

Inclusie- en exclusiecriteria

Zowel nationale als internationale klinische praktijkrichtlijnen voor borstkanker werden doorzocht met een taalbeperking (Engels, Nederlands, Frans) en datumbegrenzing (2003-2006). Klinische praktijkrichtlijnen zonder referenties werden uitgesloten, evenals klinische praktijkrichtlijnen zonder duidelijke aanbevelingen.

Bijkomende evidentie

Voor elke klinische vraag werd de evidentie – geïdentificeerd in de opgenomen klinische praktijkrichtlijnen –geupdated na het doorzoeken van Medline en CDSR (Cochrane Database of Systemic Reviews) vanaf de zoekdatum van de klinische praktijkrichtlijnen.

Aanbevelingsniveau

Aan elke aanbeveling werd met behulp van het GRADE graderingsstelsel een aanbevelingsniveau toegekend ([Tabel 2](#))

POPULATIESCREENING

De in de deze richtlijn geformuleerde aanbevelingen zijn in overeenstemming met de recente Europese richtlijnen voor borstkankerscreening en diagnose [1] die we niet terugvonden bij het doorzoeken van de literatuur.

- Op basis van de literatuur, blijft het huidige programma voor borstkankerscreening door middel van mammografie gerechtvaardigd

voor vrouwen van 50-69 jaar oud (**2A evidentie**) [2-4].

- Er is geen hard bewijs om andere screeningmethoden (bv. echografie, magnetische resonantie (MR), zelfonderzoek) dan mammografie (twee opnamen) aan te bevelen (**1C evidentie**) [2,5,6].

BEHANDELING VAN VROUWEN MET EEN HOOG RISICO

Definitie van hoog risico

Er dient een onderscheid te worden gemaakt tussen genetisch en familiaal risico van borstkanker:

- Vrouwen met een bewezen mutatie van het BRCA1-, BRCA2- of TP53- gen hebben een genetisch risico.
- Voor de berekening van het familiale risico zijn verschillende modellen beschikbaar. Een vergelijking van vier van deze modellen [7] toonde dat het Tyrer-Cuzick model het nauwkeurigste model was voor de voorspelling van borstkanker (verhouding tussen het aantal verwachte en het aantal vastgestelde borstkankers = 0.81). In dit model zijn de BRCA-genen, een gen met lage penetrantie en persoonlijke risicofactoren, zoals de menarcheleeftijd, de pariteit, de lengte, enz. opgenomen [8]. Het model werd gecomputeriseerd en op verzoek is er een interactief programma beschikbaar bij de auteurs[8]. Vrouwen met een risico van 20% of meer om ooit borstkanker te krijgen, worden als hoogrisicopatiënten beschouwd.

BRCA-genotypering

- Routinematige doorverwijzing voor genetische counselling of routinematig BRCA-(breast cancer susceptibility gene) onderzoek voor vrouwen van wie de familiale of persoonlijke voorgeschiedenis niet is geassocieerd met een verhoogd risico van schadelijke mutaties van BRCA1 (breast cancer susceptibility gene 1) of BRCA2 (breast cancer susceptibility gene 2) is niet aanbevolen (**1B evidentie**) [9].
- Vrouwen van wie de familiale of persoonlijke voorgeschiedenis is geassocieerd met een verhoogd risico van:
 - schadelijke BRCA1- of BRCA2- genmutaties (borstkanker op jonge leeftijd, twee primaire borstkankers en/of borst- en eierstokkanker bij dezelfde persoon of naaste verwanten aan dezelfde kant van de familie, bekende mutatie bij een familielid, Ashkenazisch-Joodse afstamming met borstkanker bij vrouwen <50 jaar of eierstokkanker, mannelijke borstkanker, meer dan 1 eierstokkanker aan dezelfde kant van de familie);
 - Li-Fraumeni en Cowden syndroom (schildklierkanker, sarcoom, bijnierschorskanker, endometriumkanker, pancreaskanker, hersentumoren, dermatologische manifestaties, leukemie/ lymfoom)moeten worden doorverwezen voor genetische counselling (**1B evidentie**) [9,10].
- Alle vrouwen met een hoog risico moeten toegang hebben tot informatie over genetische tests voor mutaties (**1C evidentie**) [10].
- Voorafgaand aan de tests moet counselling plaatsvinden (bij voorkeur 2 sessies) (**1A evidentie**) [10].
- De bespreking van de genetische tests (predictieve en mutatietests) moet worden uitgevoerd door een persoon met de geschikte opleiding (**1A evidentie**) [10].
- Vrouwen met een hoog risico en hun aangetaste verwanten moeten op

de hoogte worden gebracht van de informatieve inhoud van de test (de betekenis van een positieve en een negatieve test) en de waarschijnlijke duur tot bekendmaking van de resultaten **(1A evidentie)** [10].

- Vrouwen uit families met een kans van 20% of hoger op BRCA1-, BRCA2- of TP53-mutaties moeten de mogelijkheid krijgen om getest te worden **(1C evidentie)** [10].
- De ontwikkeling van een genetische test voor een familie moet gewoonlijk beginnen met het onderzoek van een aangetaste persoon (mutatie-opsporing/screening) om te proberen een mutatie in het toepasselijke gen te identificeren (zoals BRCA1, BRCA2, of TP53) **(1C evidentie)** [10].
- Bij het onderzoeken van of screenen voor genmutaties (bijvoorbeeld in de genen BRCA1, BRCA2 of TP53) moet men streven naar een gevoeligheid die de 100% zo dicht mogelijk benadert om afwijkende codes op te sporen en het volledige gen onderzoeken **(1C evidentie)** [10].

Opvolging van vrouwen met een hoog risico

- Voor vrouwen uit families met BRCA1-, BRCA2- of TP53- mutaties, of met een even hoog risico van borstkanker, moeten individuele screeningstrategieën worden ontwikkeld. **(1C evidentie)** [10].
- Er is geen bewijs dat bij een hoogrisicopopulatie klinisch borstonderzoek of zelfonderzoek nuttig is als enige opvolgingsmodaliteit **(1A evidentie)** [10,11].
- Alle vrouwen met een hoog genetisch of familiaal risico moeten de mogelijkheid krijgen om een mammografische en/of echografische en/of MRI controle te laten uitvoeren **(1C evidentie)** [10].

- Bij vrouwen van 40-49 jaar oud met een matig of hoger risico moet een jaarlijkse mammografische of echografische controle worden uitgevoerd **(1C evidentie)** [10].
- Op basis van de huidige evidentie moet bij jonge patiënten met een hoog genetisch risico, MRI worden toegevoegd aan de routinecontrole **(1C evidentie)** [11,12].

Behandeling van vrouwen met een hoog risico

Profylactische mastectomie

- Bilaterale risicoreducerende mastectomie is slechts geschikt voor een klein percentage vrouwen uit families met een hoog risico en moet worden uitgevoerd door een multidisciplinair team **(1C evidentie)** [10].
- Bilaterale mastectomie moet als risicoreducerende behandelingsoptie worden voorgesteld bij alle vrouwen met een hoog risico **(1C evidentie)** [10,11,13].
- Vrouwen met een hoog risico die een bilaterale risicoreducerende mastectomie overwegen, moeten vóór ze een beslissing nemen genetische counselling krijgen in een ziekenhuis gespecialiseerd in kankergenetica **(1C evidentie)** [10].
- Het individuele borstkankerrisico en de mogelijke vermindering ervan door chirurgie moeten worden besproken, rekening houdend met individuele risicofactoren, inclusief de huidige leeftijd van de vrouw (vooral bij leeftijdsuitersten) **(1C evidentie)** [10].
- Wanneer bilaterale mastectomie wordt overwogen maar geen mutatie werd ontdekt, moet vóór er een beslissing wordt genomen de familiale voorgeschiedenis in aanmerking worden genomen **(1C evidentie)** [10].
- Wanneer controle van de familiale voorgeschiedenis onmogelijk is, mag de bilaterale risicoreducerende mastectomie alleen worden

uitgevoerd na toestemming van een multidisciplinair team (chirurg en geneticaspecialist) **(1C evidentie)** [10].

- Preoperatieve counselling over de psychosociale en seksuele gevolgen van bilaterale risicoreducerende mastectomie moet gebeuren **(1C evidentie)** [10].
- De mogelijkheid van histologisch gediagnosticeerde borstkanker na een risicoreducerende mastectomie moet preoperatief worden besproken **(1C evidentie)** [10].
- Alle vrouwen die een bilaterale risicoreducerende mastectomie overwegen, moeten hun borstreconstructiemogelijkheden (onmiddellijk en later) kunnen bespreken met een lid van een chirurgisch team gespecialiseerd in oncoplastische of borstreconstructie **(1C evidentie)** [10].
- De risicoreducerende mastectomie en/of reconstructie moet worden uitgevoerd door een chirurgisch team gespecialiseerd in oncoplastische en/of reconstructieve heelkunde **(1C evidentie)** [10].
- Vrouwen die een bilaterale risicoreducerende mastectomie overwegen moeten toegang kunnen krijgen tot hulpgroepen en/of vrouwen die de procedure hebben ondergaan **(1C evidentie)** [10].

Profylactische salpingo-oöforectomie

- Risicoreducerende bilaterale salpingo-oöforectomie is slechts geschikt voor een klein percentage vrouwen uit hoogrisicofamilies en moet worden uitgevoerd door een multidisciplinair team **(1C evidentie)** [10].
- Vrouwen met een hoog risico moeten informatie krijgen over bilaterale salpingo-oöforectomie als mogelijke risicoreducerende strategie **(1C evidentie)** [10,11].
- Wanneer bilaterale salpingo-oöforectomie wordt overwogen maar geen

mutatie werd vastgesteld, moet vóór een beslissing wordt genomen de familiale voorgeschiedenis in aanmerking worden genomen **(1C evidentie)** [10].

- Wanneer controle van de familiale voorgeschiedenis onmogelijk is mag de bilaterale risicoreducerende salpingo-oöforectomie alleen worden uitgevoerd na toestemming van een multidisciplinair team (chirurg en geneticaspecialist) **(1C evidentie)** [10].
- Bij de bespreking van bilaterale salpingo-oöforectomie als risicoreducerende strategie moet rekening worden gehouden met factoren zoals het angstniveau van de betrokken vrouw **(1C evidentie)** [10].
- Professionele zorgverleners moeten beseffen dat vrouwen aan wie een risicoreducerende bilaterale salpingo-oöforectomie wordt voorgesteld zich misschien niet bewust waren van het risico van eierstokkanker naast dat van borstkanker en moeten de mogelijkheid krijgen om hierover te praten **(1C evidentie)** [10].
- De effecten van vroege menopauze moeten worden besproken met alle vrouwen die een risicoreducerende bilaterale salpingo-oöforectomie overwegen **(1C evidentie)** [10].
- Behandelingsopties voor vroege menopauze moeten worden besproken met alle vrouwen die een risicoreducerende bilaterale salpingo-oöforectomie overwegen; ook de voordelen, nadelen en de risico-impact van een hormonale substitutietherapie **(1C evidentie)** [10].
- Vrouwen die een risicoreducerende bilaterale salpingo-oöforectomie overwegen moeten toegang kunnen krijgen tot hulpgroepen en/of vrouwen die de procedure hebben ondergaan **(1C evidentie)** [10].
- Vrouwen die een risicoreducerende bilaterale salpingo-oöforectomie overwegen, moeten geïnformeerd worden over de mogelijke

psychosociale en seksuele gevolgen van de procedure en de mogelijkheid krijgen dit te bespreken **(1C evidentie)** [10].

- Vrouwen zonder hoog risico die de mogelijkheid van een risicoreducerende bilaterale salpingo-oöforectomie ter sprake brengen, moeten de geschikte informatie krijgen en moeten indien ze deze optie ernstig overwegen, worden doorverwezen naar het team dat vrouwen met een hoog risico behandelt **(1C evidentie)** [10].
- Vrouwen die een bilaterale risicoreducerende salpingo-oöforectomie ondergaan, moeten ook de eileiders laten wegnemen **(1C evidentie)** [10].

Chemopreventie met tamoxifen

- Tamoxifen kan als preventieve chemotherapie worden overwogen bij vrouwen met een hoog risico van borstkanker door BRCA2-genmutatie **(2B evidentie)** [11,14].

DIAGNOSTIEK

Triple diagnostiek

De diagnose van borstkanker berust op de zogenaamde drievoudige beoordeling m.n. klinisch onderzoek, beeldvorming (mammografie en echografie) [15,16] en een naaldbiopsie van het letsel voor histologische/cytologische beoordeling [17,18]. De keuze tussen naaldbiopsie en/of fijnaaldaspiratiecytologie hangt af van de ervaring van de clinicus, radioloog en patholoog.

- Alle patiënten moeten een volledig klinisch onderzoek ondergaan **(1C evidentie)** [17,18].

- Bij patiënten met een lokale afwijking moet een mammografie en echografie worden uitgevoerd, gevolgd door een naaldbiopsie en/of fijnaaldaspiratiecytologie **(1C evidentie)** [15-18].
- Indien een letsel alleen op basis van klinisch onderzoek, beeldvorming of cytologie als kwaadaardig wordt beschouwd, moet dit eerst histopathologisch bevestigd worden alvorens tot een chirurgische procedure wordt overgegaan **(1C evidentie)** [17,18].
- Een mammografie (twee opnamen) moet worden uitgevoerd als onderdeel van een drievoudige beoordeling in een ziekenhuis gespecialiseerd in borstkanker **(1C evidentie)** [17,18].
- Ook jonge vrouwen met borstsymptomen en een sterk vermoeden van borstkanker moeten met de drievoudige test worden beoordeeld om kanker uit te sluiten of te bevestigen **(1C evidentie)** [19].

Magnetische resonantiebeeldvorming (MRI)

- Er is onvoldoende bewijs om MRI routinematig te gebruiken voor de diagnose en stadiëring van borstkanker. MRI kan worden overwogen in specifieke situaties waarin andere beeldvormingsmodaliteiten niet betrouwbaar zijn, of geen uitsluitel gaven en er indicaties zijn dat MRI nuttig is (invasief lobulair carcinoom, vermoeden van multicentriciteit, patiënten met een hoog genetisch risico, T0 N+ patiënten, patiënten met borstimplantaten, diagnose van recidief, opvolging van neoadjuvante behandeling) **(1C evidentie)** [24,18].

99mTc-MIBI scintimammografie (SMM)

- Er is onvoldoende bewijs om 99mTc-MIBI scintimammografie routinematig te gebruiken voor de diagnose en stadiëring van borstkanker. 99mTc-MIBI scintimammografie kan worden overwogen in

specifieke situaties waarin andere beeldvormingsmodaliteiten niet betrouwbaar zijn, of geen uitsluitel gaven en er indicaties zijn dat 99mTc-MIBI scintimammografie nuttig is **(1C evidentie)** [20,21].

STADIËRING

TNM-classificatie en stadiumgroepering zie [bijlage 1](#).

Routineonderzoeken

- Bij asymptomatische patiënten met negatieve klinische bevindingen is er geen bewijs voor routinematige botscintigrafie, leverechografie en radiografie van de thorax vóór de behandeling, tenzij er sprake is van minstens klinisch stadium II ziekte en/of neoadjuvante behandeling wordt overwogen **(2C evidentie)** [22,23].
- Bij asymptomatische vrouwen met ductaal carcinoom in situ zijn routinematige botscintigrafie, leverechografie en radiografie van de thorax niet aangewezen als onderdeel van de baselinestadiëring **(2C evidentie)** [22,23].

Tumormerkers

- Er is geen goede evidentie om tumormarkers op te nemen in de stadiëringprocedure van borstkanker **(2C evidentie)** [24-27].

Echografie van de oksel

- Echografie van de oksel met fijvenaaldaspiratiecytologie van

oksellymfeklieren met vermoeden van kwaadaardigheid kan aangewezen zijn **(2C evidentie)** [28,29].

Schildwachtklierbiopsie

- Schildwachtklierbiopsie is niet aanbevolen bij grote T2 (d.w.z. >3 cm) of T3-4 invasieve borstkankers, inflammatoire borstkanker, zwangerschap, vroegere niet-oncologische borstchirurgie of okselchirurgie, verdachte voelbare oksellymfeklieren, multipole tumoren, en mogelijk verstoorde lymfedrainage na recente okselchirurgie of een grote biopsieholte na tumorexcisie **(1A evidentie)** [22,30].
- Er zijn gegevens beschikbaar die het gebruik van schildwachtklierbiopsie ondersteunen voor invasieve tumoren <3 cm. Ook voor hooggradig ductaal carcinoom in situ, wanneer mastectomie met of zonder onmiddellijke reconstructie is gepland, zijn dergelijke gegevens beschikbaar **(1A evidentie)** [22,30]. Leeftijd, geslacht of obesitas zijn geen exclusiecriteria voor schildwachtklierbiopsie.

Positronemissietomografie (PET)

- PET-scan is niet geïndiceerd voor de diagnose van kwaadaardigheid van borsttumoren **(1B evidentie)** [31,32].
- PET-scan is niet geïndiceerd voor okselstadiëring **(1C evidentie)** [32].
- PET-scan kan nuttig zijn voor de beoordeling van gemetastaseerde invasieve borstkanker **(1C evidentie)** [31,32].
- PET/CT mag niet worden aanbevolen voor de diagnose en opvolging van borstkanker **(2C evidentie)** [33].

BEHANDELING VAN NIET-INVASIEVE BORSTKANKER

Vroege voorloper- en hoogrisicoletsels

Gezien de kleine kans op progressie en de heel trage progressie worden voorloperletsels zoals atypische lobulaire hyperplasie (ALH), atypische ductale hyperplasie (ADH) en (kleincellig) lobulair carcinoom in situ (LCIS), gewoonlijk als indicatoren voor verhoogd risico beschouwd [22].

- De behandeling van vroege voorloperletsels wordt bij voorkeur besproken in een multidisciplinaire setting (**expertopinie**) [34,35].
- Wanneer atypische lobulaire hyperplasie, lobulair carcinoom in situ, vlakke epitheelatypie of atypische ductale hyperplasie aanwezig is aan de randen van een excisiespecimen, is re-excisie niet nodig (**expertopinie**) [34,35].
- Wanneer atypische lobulaire hyperplasie/lobulair carcinoom in situ, vlakke epitheelatypie of atypische intraductale proliferatie gelijkend op atypische ductale hyperplasie wordt aangetroffen in een naaldbiopt, kan diagnostische excisie aanbevolen zijn (**expertopinie**) [34,35].
- Wanneer pleomorfisch lobulair carcinoom in situ of lobulair carcinoom in situ met comedonecrose wordt aangetroffen in een naaldbiopt, kan volledige excisie met negatieve marges aanbevolen zijn, en antihormonale behandeling en bestraling zijn een optie (**expertopinie**) [34,35].
- Een jaarlijkse follow-upmammografie is geïndiceerd na de diagnose van lobulair carcinoom in situ of atypische ductale hyperplasie (**2C evidentie**) [22].

Ductaal carcinoom in situ

Chirurgie

Deze aanbevelingen zijn volledig gebaseerd op bestaande richtlijnen [18,36,37]; er werd geen bijkomende evidentie gevonden.

- Vrouwen met hooggradige en/of voelbare en/of uitgebreid ductaal carcinoom in situ van de borst die kandidaat zijn voor borstsparende chirurgie moeten na correct geïnformeerd te zijn kunnen kiezen tussen plaatselijke brede excisie of totale mastectomie. In geval van multicentriciteit is plaatselijke brede excisie niet aanbevolen (**1B evidentie**) [18,36,37].
- Bij vrouwen met ductaal carcinoom in situ blijft mastectomie met of zonder onmiddellijke reconstructie een aanvaardbare keuze voor vrouwen die de plaatselijke controle willen maximaliseren of bestraling willen vermijden (**1B evidentie**) [36,37].
- Wanneer plaatselijke brede excisie wordt uitgevoerd bij vrouwen met ductaal carcinoom in situ, moeten alle ziektesporen worden gereseceerd (**1C evidentie**) [36,37].
- Okseluitruiming is niet aanbevolen bij vrouwen met ductaal carcinoom in situ, maar schildwachtklierbiopsie kan worden overwogen voor uitgebreid of graad III ductaal carcinoom in situ (**1C evidentie**) [22].

Radiotherapie

- Bestraling maakt deel uit van de borstsparende behandeling van ductaal carcinoom in situ (**1A evidentie**) [22,36,37].

Hormonale therapie

- Adjuvante hormonale therapie kan worden overwogen bij patiënten met

oestrogeenreceptorpositief ductaal carcinoom in situ (**2A evidentie**) [18,37].

Ziekte van Paget

- Patiënten met de ziekte van Paget zonder onderliggende invasieve borstkanker kunnen worden behandeld met een conusexcisie van het tepelareolacomplex gevolgd door bestraling (**2C evidentie**) [38].

BEHANDELING VAN INVASIEVE NIET-GEMETASTASEERDE BORSTKANKER

- Alle patiënten met T3-4 en/of N2-3 borstkanker moeten voor elke behandeling individueel worden besproken binnen het multidisciplinaire team (**expertopinie**).

Chirurgie

- Borstsparende chirurgie biedt hetzelfde overlevingsvoordeel als gemodificeerde radicale mastectomie bij vrouwen met stadium I of II borstkanker die kandidaat zijn voor borstsparende chirurgie (**1A evidentie**) [18,39].
- De keuze van chirurgie moet afgestemd zijn op de individuele patiënt met stadium I of II borstkanker en de patiënt moet volledig op de hoogte zijn van de opties (**1A evidentie**) [18,39].
- Bij vrouwen met primaire borstkanker <3 cm en klinisch en echografisch negatieve klieren, moet een schildwachtklierbiopsie

worden uitgevoerd (**1A evidentie**) [22,30].

- Als de schildwachtklier positief is (>0,2 mm), is oksellymfeklierdissectie niveau I en II geïndiceerd (**1A evidentie**) [22].
- Als schildwachtklierbiopsie onmogelijk of contrageïndiceerd is, is een oksellymfeklierdissectie niveau I en II geïndiceerd (**1A evidentie**) [22].

Radiotherapie

- Bij patiënten met invasieve borstkanker, is adjuvante bestraling na borstsparende chirurgie geïndiceerd (**1A evidentie**) [18,22].
- Radiotherapie van de thoraxwand na mastectomie is geïndiceerd bij de volgende aandoeningen (**1B evidentie**) [17,22].
 - *pT3*
 - *pN+* (ongeacht het aantal geïnvadeerde klieren)
 - *Lymfovasculaire invasie*
- Bestraling van de interne klierketen van de borst moet worden besproken binnen het multidisciplinaire team (**expertopinie**).
- Het doelvolume van percutane adjuvante radiotherapie omvat de volledige borst en de aangrenzende thoraxwand. De dosis loopt op tot ongeveer 50 Gray verdeeld op de gebruikelijke manier (1,8-2,0 Gray) met een bijkomende plaatselijke boost (**1A evidentie**) [17,22].
- Radiotherapie van de oksel moet individueel worden besproken binnen het multidisciplinaire team (**1A evidentie**) [22,40,41].
- Als adjuvante chemotherapie én radiotherapie geïndiceerd zijn, moet eerst de chemotherapie worden toegediend (**1A evidentie**) [42].

Systemische therapie

De keuze van chemotherapie en/of hormonale therapie als adjuvante

behandeling hangt af van de hormonale gevoeligheid en het risicoprofiel van de tumor, en de leeftijd van de patiënt [22,43].

Tabel 4: Risicoprofielen voor plaatselijk recidief en/of recidief op afstand

Laag	<ul style="list-style-type: none"> ER+ en/of PgR+ en alle volgende: <ul style="list-style-type: none"> N0, pT≤2 cm, G1, ≥35 jaar, geen lymfovasculaire invasie, geen HER2-amplificatie pT < 1 cm
Middelmatig	<ul style="list-style-type: none"> ER+ en één van de volgende kenmerken: <ul style="list-style-type: none"> pT>2 cm, G2-3, N+ 1-3
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> ER+ en/of PgR+ en: <ul style="list-style-type: none"> >3 N+ Twee van de volgende: pT >2 cm, G3, 1-3 N+ G3 1-3 N+ ER-, PgR- en pT >1 cm <35 jaar HER2-amplificatie Lymfovasculaire invasie

ER= oestrogeenreceptor; PgR= progesteronreceptor; G= histologische graad; HER2= humane epidermale groeifactorreceptor 2

Borsttumoren worden als hormonaal gevoelig beschouwd als ze ER+ >10% zijn en hormonaal ongevoelig als ze ER+ <10% zijn. ER+ borstkanker zonder PgR-positiviteit of HER2-overexpressie zijn minder hormonaal gevoelig. Natuurlijk hangt ER-positiviteit in hoge mate af van de toegepaste techniek.

Tabel 5 vat de indicaties samen voor adjuvante chemotherapie en/of hormonale therapie [44] volgens het risicoprofiel en de hormonale

gevoeligheid. Dit schema is vergelijkbaar met dat voorgesteld door Cancer Care Ontario [43].

	Sterk hormonaal gevoelig	Matig hormonaal gevoelig	Hormonaal ongevoelig
Laag risico	Hormonale therapie	Hormonale therapie	-
Matig risico	Hormonale therapie of Chemotherapie gevolgd door hormonale therapie*	Chemotherapie gevolgd door hormonale therapie	Chemotherapie
Hoog risico	Chemotherapie gevolgd door hormonale therapie	Chemotherapie gevolgd door hormonale therapie	Chemotherapie

* te bespreken binnen het multidisciplinaire team

Chemotherapie

- De voorkeursschema's zijn standaardschema's met antracycline met of zonder een taxaan (**1A evidentie**) [45-48].
- Bij patiënten met unifocale operabele tumoren die te groot zijn voor borstsparende chirurgie, kan downstaging met neoadjuvante therapie worden voorgesteld (**1A evidentie**) [17,49].
- Hooggedoseerde chemotherapie met stamceltransplantatie kan niet worden aanbevolen (**1A evidentie**) [50].

Hormonale therapie

- Premenopauzale patiënten met hormoonreceptorpositieve borstkanker moeten gedurende 5 jaar een adjuvante endocriene behandeling

krijgen met tamoxifen met of zonder LHRH (Luteinising Hormone Releasing Hormone) analoog (**1A evidentie**) [51,52].

- Postmenopauzale patiënten met hormoonreceptorpositieve borstkanker moeten een adjuvante endocriene behandeling krijgen met tamoxifen gedurende 5 jaar of tamoxifen gedurende 2-3 jaar gevolgd door een aromataseremmer gedurende 3-2 jaar, of een aromataseremmer (**1A evidentie**) [51,53,54].
- Bij postmenopauzale patiënten met hormoonreceptorpositieve tumoren die 5 jaar adjuvante therapie met tamoxifen hebben voltooid (20 mg/dag) moet in geval van een klierpositieve of hoogrisico kliernegatieve tumor (pT2 of graad III) een verlengde behandeling met een aromataseremmer worden overwogen (**1A evidentie**) [55].

Trastuzumab

- Op basis van de criteria van de HERA studie (T >1 cm of klierpositief) is een adjuvante behandeling met trastuzumab van 1 jaar geïndiceerd voor vrouwen met HER2 FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) positieve borstkanker, een linkerventrieklejectiefractie $\geq 55\%$ en zonder cardiovasculaire exclusiecriteria (**1A evidentie**) [56,57].
- Tijdens de behandeling met trastuzumab moet de hartfunctie worden gecontroleerd (**1A evidentie**) [56].

BEHANDELING VAN GEMETASTASEERDE BORSTKANKER

Systemische therapie

Hormonale therapie

- Bij premenopauzale patiënten met gemetastaseerde borstkanker en positieve of onbekende hormoonreceptoren is onderdrukking van de ovariële functie (bv. met LHRH-analogen, oöforectomie, bestraling van de eileiders) in combinatie met tamoxifen de eerstelijns hormonale therapie (**1A evidentie**) [17,22].
- Bij postmenopauzale patiënten met gemetastaseerde borstkanker en positieve of onbekende hormoonreceptoren zijn aromataseremmers de eerstelijnsbehandeling. Tamoxifen blijft een aanvaardbaar alternatief als eerstelijnsbehandeling. Als tweedelijnsbehandeling zijn anastrozole, letrozole of exemestaan aanbevolen (**1A evidentie**) [17,22,58].

Chemotherapie

- Voor patiënten met gemetastaseerde borstkanker is chemotherapie geïndiceerd voor de volgende aandoeningen (**expertopinie**) [22].
 - hormoonrefractaire of hormoonreceptornegatieve tumoren.
 - snel progresserende ziekte
 - invasie van vitale organen
- Het beste chemotherapieschema moet worden besproken binnen het multidisciplinaire team (**expertopinie**).

Trastuzumab

- Trastuzumab moet worden voorbehouden voor patiënten met tumoren met HER2-genamplificatie (**1C evidentie**) [18].
- Een combinatietherapie met trastuzumab en een taxaan is aanbevolen bij vrouwen met gemetastaseerde borstkanker met HER2-genamplificatie (**1A evidentie**) [18,22].

Behandeling van botmetastasen

- Bisfosfonaten moeten routinematig worden gebruikt in combinatie met een andere systemische therapie bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker met multipole en lytische botmetastasen (**1A evidentie**) [18,22].
- Bij patiënten met pijnlijke botmetastasen is radiotherapie een goede lokale behandelingsoptie (**1A evidentie**) [18,22].

BEHANDELING VAN LOCOREGIONAAL RECIDIEF

- Een plaatselijk recidief in de thoraxwand wordt indien mogelijk bij voorkeur behandeld met chirurgie en adjuvante radiotherapie (**1C evidentie**) [17,22].
- Een recidief na borstsparende behandeling moet worden behandeld met een 'rescue' mastectomie (**1C evidentie**) [22].
- Systemische behandeling voor een locoregionaal recidief moet worden besproken binnen het multidisciplinaire team (**expertopinie**).

SUPPORTIEVE BEHANDELING

- Bisfosfonaten maken geen deel uit van de adjuvante behandeling van borstkanker (**1A evidentie**) [59,60].
- Na okseluitruiming kan fysiotherapie worden aanbevolen (**2B**

evidentie) [22,61].

- Na een behandeling voor borstkanker kunnen fysieke oefeningen worden aanbevolen (**2A evidentie**) [62].
- Een menopauzale hormonale therapie is gecontraïndiceerd bij vrouwen met borstkanker (**1C evidentie**) [63].
- Voor alle patiënten bij wie de diagnose van borstkanker is gesteld, moet psychologische bijstand beschikbaar zijn (**1A evidentie**) [18,22].
- Vóór mastectomie moet met alle patiënten de mogelijkheid van borstreconstructie worden besproken (**1C evidentie**) [18,22].

OPVOLGING

- Jaarlijks moet een mammografie/echografie worden uitgevoerd om recidief of een tweede primaire tumor op te sporen bij patiënten die een vroegere behandeling voor borstkanker hebben ondergaan (**1C evidentie**) [18].
- Bij asymptomatische vrouwen moeten geen routinematige diagnostische tests worden uitgevoerd om metastasen op afstand op te sporen (**1C evidentie**) [18].
- Opvolgingsraadplegingen kunnen voorzien worden om de drie maanden het eerste jaar na de diagnose, om de 6 maanden tot 5 jaar na diagnose en jaarlijks na 5 jaar (**expertopinie**) [22].

MULTIDISCIPLINAIRE BENADERING

- Patiënten moeten in een multidisciplinair team onderzocht worden door

borstclinici, radiologen en pathologen (**1C evidentie**) [18,22].

- Alle vrouwen met een mogelijke of gekende diagnose van borstkanker moeten de mogelijkheid krijgen om een borstverpleegkundige te raadplegen voor informatie en steun tijdens alle diagnose- en behandelingsstadia (**1C evidentie**) [18].

BORSTKANKER EN ZWANGERSCHAP

- Borstkanker is geen contra-indicatie voor een latere zwangerschap of borstvoeding, maar dit moet individueel worden besproken (**2C evidentie**) [64].

DEELNAME AAN KLINISCHE STUDIES

- Met het oog op de snel veranderende evidentie op het gebied van borstkanker moeten klinici vrouwen met borstkanker aanmoedigen om aan klinische studies deel te nemen (**expertopinie**).

Referenties

- 1 Perry, N., et al., European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition. 2006: Lyon.
- 2 Paulus, D., F. Mambourg, and L. Bonneux, Borstkankerscreening, in KCE reports, KCE, Editor. 2005, Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE): Brussel.
- 3 Gotzsche, P.C. and M. Nielsen, Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4): p. CD001877.
- 4 Shen, Y., et al., Role of detection method in predicting breast cancer survival: analysis of randomized screening trials. *J Natl Cancer Inst*, 2005. **97**(16): p. 1195-203.
- 5 Irwig, L., N. Houssami, and C. van Vliet, New technologies in screening for breast cancer: a systematic review of their accuracy. *Br J Cancer*, 2004. **90**(11): p. 2118-22.
- 6 Kusters, J.P. and P.C. Gotzsche, Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(2): p. CD003373.
- 7 Amir, E., et al., Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. *J Med Genet*, 2003. **40**(11): p. 807-14.
- 8 Tyrer, J., S.W. Duffy, and J. Cuzick, A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med*, 2004. **23**(7): p. 1111-30.
- 9 U.S. Preventive Services Task Force, Clinical guidelines. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*, 2005. **143**(5): p. 355-61.
- 10 McIntosh, A., et al., Clinical guidelines and evidence review for the classification and care of women at risk of familial breast cancer. 2004, National Collaborating Centre for Primary Care/University of Sheffield: London.
- 11 Calderon-Margalit, R. and O. Paltiel, Prevention of breast cancer in women who carry BRCA1 or BRCA2 mutations: a critical review of the literature. *Int J Cancer*, 2004. **112**(3): p. 357-64.
- 12 Demaerel, P., et al., Magnetische Resonantie Beeldvorming, in KCE reports. 2006, Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE): Brussel.
- 13 Lostumbo, L., et al., Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(4): p. CD002748.
- 14 Fisher, B., et al., Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*, 2005. **97**(22): p. 1652-62.
- 15 Shoma, A., et al., Ultrasound for accurate measurement of invasive breast cancer tumor size. *Breast J*, 2006. **12**(3): p. 252-6.
- 16 Park, J.M., et al., Sonographic detection of multifocality in breast carcinoma. *J Clin Ultrasound*, 2003. **31**(6): p. 293-8.
- 17 Kreienberg, R., et al., Interdisciplinary S3 Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in Women., G.C. Society, Editor. 2003, German Cancer Society: Frankfurt.
- 18 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Management of breast cancer in women. A national clinical guideline., S.I.G. Network, Editor. 2003, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Edinburgh.

- 19 National Breast Cancer Centre, Clinical practice guidelines for the management and support of younger women with breast cancer., N.B.C. Centre, Editor. 2004, National Breast Cancer Centre: Camperdown,NSW.
- 20 Bagni, B., et al., Scintimammography with 99mTc-MIBI and magnetic resonance imaging in the evaluation of breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003. **30**(10): p. 1383-8.
- 21 Howarth, D., et al., Complementary role of adjunctive breast magnetic resonance imaging and scintimammography in patients of all ages undergoing breast cancer surgery. *Australas Radiol*, 2005. **49**(4): p. 289-97.
- 22 Richtlijn Behandeling van het mamma carcinoom 2005., V. Zuiden, Editor. 2005, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO) en Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC): Alphen aan den Rijn.
- 23 Myers, R.E., et al., Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline., C.C. Ontario, Editor. 2003, Cancer Care Ontario: Toronto.
- 24 Sliwowska, I., Z. Kopczynski, and S. Grodecka-Gazdecka, Diagnostic value of measuring serum CA 15-3, TPA, and TPS in women with breast cancer. *Postepy Higieny i Medycyny do Swiadczalnej*, 2006. **60**: p. 295-9.
- 25 Seth, L.R.K., S. Kharb, and D.P. Kharb, Serum biochemical markers in carcinoma breast. *Indian Journal of Medical Sciences*, 2003. **57**(8): p. 350-4.
- 26 Kopczynski, Z. and A. Thielemann, The value of tissue polypeptide specific antigen TPS determination in serum of women with breast cancer comparison to mucin-like associated antigen MCA and CA 15-3 antigen. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 1998. **19**(5): p. 503-7.
- 27 Frenette, P.S., et al., The diagnostic value of CA 27-29, CA 15-3, mucin-like carcinoma antigen, carcinoembryonic antigen and CA 19-9 in breast and gastrointestinal malignancies. *Tumour Biology*, 1994. **15**(5): p. 247-54.
- 28 Altinyollar, H., G. Dingil, and U. Berberoglu, Detection of infraclavicular lymph node metastases using ultrasonography in breast cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 2005. **92**(4): p. 299-303.
- 29 Podkrajsek, M., et al., Role of ultrasound in the preoperative staging of patients with breast cancer. *European Radiology*, 2005. **15**(5): p. 1044-50.
- 30 Lyman, G.H., et al., American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. **23**(30): p. 7703-20.
- 31 FNCLCC, 2003 update of recommendations for clinical practice: standards, options and recommendations for the use of FDG-PET in the management of gynaecological and breast cancers. *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité*, 2004. **32**(4): p. 352-71.
- 32 Cleemput, I., et al., HTA Positronen Emissie Tomografie in België, in KCE reports. 2005, Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE): Brussel. p. xi, 155 p.
- 33 Fueger, B.J., et al., Performance of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography and integrated PET/CT in restaged breast cancer patients. *Mol Imaging Biol*, 2005. **7**(5): p. 369-76.
- 34 Reis-Filho, J.S. and S.E. Pinder, Non Operative Breast Pathology: lobular neoplasia. *J Clin Pathol*, 2006.
- 35 Pinder, S.E. and J.S. Reis-Filho, Non Operative Breast Pathology: columnar cell lesions. *J Clin Pathol*, 2006.
- 36 FNCLCC, Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations 2004 pour la prise en charge des carcinomes canalaire in situ du sein., FNCLCC, Editor. 2004, FNCLCC: Paris.
- 37 Wright, J.R., et al., Management of Ductal Carcinoma In Situ of the Breast., C.C. Ontario, Editor. 2003, Cancer Care Ontario: Toronto.
- 38 Bijker, N., et al., Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer*, 2001. **91**(3): p. 472-7.

- 39 McCready, D., et al., Surgical management of early stage invasive breast cancer: a practice guideline. *Canadian Journal of Surgery*, 2005. **48**(3): p. 185-94.
- 40 Veronesi, U., et al., Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Annals of Oncology*, 2005. **16**(3): p. 383-8.
- 41 Louis-Sylvestre, C., et al., Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *Journal of Clinical Oncology*, 2004. **22**(1): p. 97-101.
- 42 Hickey, B.E., D. Francis, and M.H. Lehman, Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006. **4**: p. 4.
- 43 The Breast Cancer Disease Site Group, Adjuvant Systemic Therapy for Node-negative Breast Cancer., C.C. Ontario, Editor. 2003, Cancer Care Ontario: Toronto.
- 44 Goldhirsch, A., et al., Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol*, 2005. **16**(10): p. 1569-83.
- 45 Arriagada, R., et al., Results of two randomized trials evaluating adjuvant anthracycline-based chemotherapy in 1146 patients with early breast cancer. *Acta Oncologica*, 2005. **44**(5): p. 458-66.
- 46 Hutchins, L.F., et al., Randomized, controlled trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with and without tamoxifen for high-risk, node-negative breast cancer: treatment results of Intergroup Protocol INT-0102. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. **23**(33): p. 8313-21.
- 47 Levine, M.N., et al., Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. **23**(22): p. 5166-70.
- 48 Bria, E., et al., Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer*, 2006. **106**(11): p. 2337-44.
- 49 Mauri, D., N. Pavlidis, and J.P.A. Ioannidis, Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis.[see comment]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2005. **97**(3): p. 188-94.
- 50 Farquhar, C., et al., High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(3): p. CD003139.
- 51 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G., Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.[see comment]. *Lancet*, 2005. **365**(9472): p. 1687-717.
- 52 Sharma, R., J. Beith, and A. Hamilton, Systematic review of LHRH agonists for the adjuvant treatment of early breast cancer. *Breast*, 2005. **14**(3): p. 181-91.
- 53 Mauri, D., et al., Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis.[see comment]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2006. **98**(18): p. 1285-91.
- 54 Bria, E., et al., Early switch with aromatase inhibitors as adjuvant hormonal therapy for postmenopausal breast cancer: pooled-analysis of 8794 patients. *Cancer Treatment Reviews*, 2006. **32**(5): p. 325-32.
- 55 Goss, P.E., Preventing relapse beyond 5 years: the MA.17 extended adjuvant trial. *Seminars in Oncology*, 2006. **33**(2 Suppl 7): p. S8-12.
- 56 Huybrechts, M., et al., Trastuzumab bij vroegtijdige stadia van borstkanker, in KCE reports. 2006, Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE): Brussel.

- 57 Smith, I., et al., 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007. **369**(9555): p. 29-36.
- 58 Eisen, A., et al., Role of aromatase inhibitors in the treatment of postmenopausal women with metastatic breast cancer., C.C. Ontario, Editor. 2003, Cancer Care Ontario: Toronto.
- 59 Pavlakis, N., R. Schmidt, and M. Stockler, Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(3): p. CD003474.
- 60 Warr, D., M. Johnston, and Breast Cancer Disease Site Group, Use of Bisphosphonates in Women with Breast Cancer. Practice Guideline Report #1-11., C.C. Ontario, Editor. 2004, Cancer Care Ontario: Toronto.
- 61 Badger, C., et al., Physical therapies for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(4): p. CD003141.
- 62 McNeely, M.L., et al., Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Cmaj*, 2006. **175**(1): p. 34-41.
- 63 von Schoultz, E. and L.E. Rutqvist, Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 2005. **97**(7): p. 533-5.
- 64 Ives, A., et al., Pregnancy after breast cancer: population based study. *Bmj*, 2007. **334**(7586): p. 194.

Geraadpleegde websites met richtlijnen en websites van professionele organisaties	
Alberta Heritage Foundation For Medical Research (AHFMR)	http://www.ahfmr.ab.ca/
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	http://www.asco.org/
American College of Surgeons (ACS)	http://www.facs.org/cancer/coc/
CMA Infobase	http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp
Guidelines International Network (GIN)	http://www.g-i-n.net/
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	http://www.nccn.org/
National Guideline Clearinghouse	http://www.guideline.gov/
National Cancer Institute	http://www.cancer.gov/
Haute Autorité de Santé (HAS)	http://bfes.has-sante.fr/HTML/indexBFES_HAS.html
BC Cancer Agency	http://www.bccancer.bc.ca/default.htm
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)	http://www.icsi.org/index.asp
National Health and Medical Research Council (NHMRC)	http://www.nhmrc.gov.au/
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	http://www.sign.ac.uk/
New Zealand Guidelines Group (NZGG)	http://www.nzgg.org.nz/
Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)	http://www.fnclcc.fr/sor/structure/index-sorspecialistes.html
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	http://www.nice.org.uk/

Grade of Recommendation/ Description	Benefit vs. Risk and Burdens	Methodological Quality of Supporting Evidence	Implications
1A/ Strong recommendation, high quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	Randomized Controlled Trials (RCTs) without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1B/ Strong recommendation, moderate quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1C/ Strong recommendation, low quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	Observational studies or case series	Strong recommendation, but may change when higher quality evidence becomes available
2A/ Weak recommendation, high quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2B/ Weak recommendation, moderate quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2C/ Weak recommendation, low quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden	Observational studies or case series	Very weak recommendation, other alternatives may be equally reasonable

cT Primary Tumour

Tx Primary tumour cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumour

Carcinoma in situ

- Tis
- DCIS Ductal carcinoma in situ
 - LCIS Lobular carcinoma in situ
 - Paget's Paget's disease of the nipple with no tumor (when associated with a tumor, it is classified according to the size of the tumor)

Tumor 2 cm or less in greatest dimension

- T1
- T1mic Microinvasion 0.1 cm or less in greatest dimension
When there are multiple foci of microinvasion, the size of only the largest focus is used to classify the microinvasion (do not use the sum of all individual foci). The size of multiple foci should be noted however as with multiple larger invasive carcinomas.
 - T1a Tumor more than 0.1 cm but not more than 0.5 cm in greatest dimension
 - T1b Tumor more than 0.5 cm but not more than 1 cm in greatest dimension
 - T1c Tumor more than 1 cm but not more than 2 cm in greatest dimension

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

T3 Tumor more than 5 cm in greatest dimension

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

- T4
- T4a Extension to chest wall, not including pectoralis muscle
 - T4b Edema (including peau d'orange) or ulceration of the skin of the breast, or satellite skin nodules confined to the same breast
 - T4c Both T4a and T4b
 - T4d Inflammatory carcinoma
This is characterized by diffuse, brawny induration of the skin with an erysipeloid edge, usually with no underlying mass. Dimpling of the skin, nipple retraction, or other skin changes, except those in T4b and T4d, may occur in T1, T2, or T3 without affecting the classification.

cN Regional Lymph Nodes

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

N0 No regional lymph nodes metastasis.

N1 Metastasis in movable ipsilateral axillary lymph node(s)

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

N2 - N2a Metastasis in axillary lymph node(s) fixed to one another or to other structures

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

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

N3 - N3a Metastasis in infraclavicular lymph node(s)

- N3b Metastasis in internal mammary and axillary lymph nodes

- N3c Metastasis in supraclavicular lymph node(s)

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

cM Distant Metastasis

Mx Distant metastasis cannot be assessed

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

- pT** Corresponds to cT categories, but there may not be gross tumor at the margins of resection. Only the invasive component counts (not in situ).
- pN** At least level I should have been resected to allow evaluation (generally 6 or more lymph nodes). If classification is based only on sentinel node biopsy without subsequent axillary lymph node dissection, it should be designated with (sn).
- Nx** Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g. previously removed, or not removed for pathologic study).
- No regional lymph node metastasis.
- N0** Cases with isolated tumor cells in regional lymph nodes are classified as pN0. Isolated tumor cells are single tumor cells or small clusters of cells, not more than 0.2 mm in greatest dimension, that are usually detected by immunohistochemistry or molecular methods but which may be verified on HeE stains. Isolated tumor cells do not typically show evidence of metastatic activity, e.g., proliferation of stromal reaction.
- pN1mi: Micrometastasis (larger than 0.2 mm, but none larger than 2 mm in greatest dimension)
 - pN1: Metastasis in 1-3 ipsilateral axillary lymph node(s), and/or in ipsilateral internal mammary nodes with microscopic metastasis detected by sentinel lymph node dissection but not clinically apparent*
- N1**
- pN1a Metastasis in 1-3 axillary lymph node(s), including at least one larger than 2 mm in greatest diameter.
 - pN1b Internal mammary nodes with microscopic metastasis detected by sentinel lymph node dissection but not clinically apparent*
 - pN1c Metastasis in 1-3 axillary lymph node(s) and internal mammary nodes with microscopic metastasis detected by sentinel lymph node dissection but not clinically apparent*
- *not clinically apparent = not detected by clinical examination or by imaging studies excluding lymphoscintigraphy
- N2** Metastasis in 4-9 ipsilateral axillary lymph node(s), or in clinically apparent ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastasis (clinically apparent = detected by clinical examination or by imaging studies (excl. lymphoscintigraphy) or grossly visible pathologically).
- pN2a Metastasis in 4-9 axillary lymph node(s), including at least one larger than 2 mm.
 - pN2b Metastasis in clinically apparent internal mammary nodes, in the absence of axillary lymph node metastasis
- N3** Metastasis in 10 or more ipsilateral axillary lymph node(s); or in ipsilateral infraclavicular lymph nodes; or in clinically apparent ipsilateral internal mammary nodes in the presence of one or more positive axillary lymph nodes; or in more than 3 axillary lymph nodes with clinically negative, microscopic metastasis in internal mammary lymph nodes; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes.
- pN3a Metastasis in 10 or more axillary lymph nodes (at least one larger than 2 mm) or metastasis in infraclavicular lymph nodes
 - pN3b Metastasis in clinically apparent ipsilateral internal mammary nodes in the presence of one or more positive axillary lymph nodes; or metastasis in more than 3 axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with microscopic metastasis detected by sentinel lymph node dissection but not clinically apparent.
 - pN3c Metastasis in supraclavicular lymph node(s)

Stadium 0	<i>Tis</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
Stadium I	<i>T1 *</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
Stadium II A	<i>T0</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
	<i>T1 *</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
	<i>T2</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
Stadium II B	<i>T2</i>	<i>N1</i>	<i>M0</i>
	<i>T3</i>	<i>N0</i>	<i>M0</i>
Stadium III A	<i>T0</i>	<i>N2</i>	<i>M0</i>
	<i>T1 *</i>	<i>N2</i>	<i>M0</i>
	<i>T2</i>	<i>N2</i>	<i>M0</i>
	<i>T3</i>	<i>N1, N2</i>	<i>M0</i>
Stadium III B	<i>T4</i>	<i>N0, N1, N2</i>	<i>M0</i>
Stadium III C	<i>Elke T</i>	<i>N3</i>	<i>M0</i>
Stadium IV	<i>Elke T</i>	<i>Elke N</i>	<i>M1</i>

Note: * *T1 omvat T1mic*