

## 7.4. Borsttumoren

### 1. TNM classificatie (UICC – 2017)

#### 1.1. Klinische classificatie

##### 1.1.1 Primaire tumor (T)

TX	primaire tumor kan niet worden beoordeeld
T0	geen evidentie voor primaire tumor
Tis	Carcinoma in situ
	Tis (DCIS)      Ductaal carcinoma in situ
	Tis (LCIS)      Lobulair carcinoma in situ
	Tis (Paget)      Ziekte van Paget ter hoogte van de tepel is niet-geassocieerd met invasief carcinoma en/of carcinoma in situ van het onderliggende borstweefsel. Carcinoma's in het borstweefsel geassocieerd met de ziekte van Paget worden gecategoriseerd op basis van grootte en karakteristieken van het parenchymateuze letsel, hoewel de aanwezigheid van ziekte van Paget wel vermeld dient te worden.
T1	Tumor $\leq$ 2cm
	T1mi              micro-invasie $\leq$ 0.1cm
	T1a $>$ 0.1cm maar $\leq$ 0.5cm
	T1b $>$ 0.5 maar $\leq$ 1cm
	T1c $>$ 1cm maar $\leq$ 2cm
T2	$>$ 2cm maar $\leq$ 5cm
T3	$>$ 5cm
T4	elke afmeting met directe uitbreiding in thoraxwand en/of huid (ulceratie of huid noduli)
	T4a                uitbreiding in de thoraxwand (uitsluitend doorgroei in de musculus pectoralis is hierin niet inbegrepen)
	T4b                oedeem, peau d'orange, ulceratie van de huid, ipsilaterale satelliet noduli in de huid
	(opm. tepelretractie en indeuking van de huid: GEEN T4)
	T4c                4a + 4b
	T4d                inflammatoir carcinoma

##### 1.1.2 Regionale lymfeklieren (N)

NX	regionale klieren kunnen niet worden beoordeeld (bv. Voorafgaandelijk verwijderd)
N0	geen regionale kliermeta's
N1	metastasen naar beweeglijke ipsilaterale level I, II axillaire lymfeklier(en)
N2	Metastasering in ipsilaterale level I, II axillaire lymfeklieren die klinisch gefixeerd zijn, of in klinische gedetecteerde ipsilaterale mamma interna lymfeklieren in afwezigheid van klinisch evidente axillaire lymfeklieren
	N2a                Metastasen naar axillaire lymfeklieren gefixeerd aan andere klier of andere structuren
	N2b                Metastasen enkel in klinisch zichtbare lymfekliermeta's in de mamma interna keten zonder klinisch detecteerbare axillaire lymfekliermeta's
N3	metastasen in ipsilaterale infraclaviculaire level III axillair) lymfeklieren met of zonder level I, II axillaire kliermeta's; of in klinisch gedetecteerde metastasen in de ipsilaterale mamma interna keten met klinisch evident level I, II axillaire lymfekliermeta's; of metastasen naar ipsilaterale supraclaviculaire lymfeklieren met of zonder betrokkenheid van de axillaire lymfeklieren of mamma interna keten.

N3a	infraclaviculaire lymfekliermeta's
N3b	metastasen naar axillaire lymfeklieren en in de mamma interna keten
N3c	supraclaviculaire lymfekliermeta's (ipsilateraal)

### 1.1.3 Metastasen op afstand (M)

M0	geen evidentie voor metastasen op afstand
M1	metastasen op afstand

## 1.2. Pathologische classificatie

### 1.2.1 Primaire tumor (pT)

Idem als cT

### 1.2.2 Regionale lymfeklieren (pN)

pNx	regionale lymfekliermeta's kunnen niet worden beoordeeld (niet verwijderd of voorheen reeds verwijderd)
pN0	geen regionale lymfekliermeta's of geïsoleerde (clusters van) tumorcellen $\leq 0.2\text{mm}$ (ITC)
pN1	metastasen in 1-3 ipsilaterale axillaire lymfeklieren en/of ipsilaterale interne mammaire klieren (microscopische meta's gedetecteerd door sentinel node dissectie maar niet klinisch/radiologisch zichtbaar)
pN1mi	micrometastasen $>0.2\text{mm}$ en meer dan 200 cellen, maar $\leq 2\text{mm}$
pN1a	1-3 axillaire lymfekliermeta's, minstens 1 $> 2\text{mm}$
pN1b	mamma interna meta's (microscopische of macroscopische meta's gedetecteerd door sentinel node dissectie maar niet klinisch/radiologisch zichtbaar)
pN1c	1-3 axillaire meta's EN mamma interna meta's (microscopische meta's gedetecteerd door sentinel node dissectie maar niet klinisch/radiologisch zichtbaar)
pN2	4-9 ipsilaterale axillaire meta's OF in klinisch/radiologisch zichtbare ipsilaterale mamma interna klieren in afwezigheid van axillaire klieren
pN2a	4-9 axillaire meta's, minstens 1 $> 2\text{mm}$
pN2b	meta's in klinisch/radiologisch zichtbare mamma interna klieren in afwezigheid van axillaire klieren
pN3	metastasen zoals hieronder beschreven:
pN3a	$\geq 10$ axillaire meta's, minstens 1 $> 2\text{mm}$ OF meta's infraclaviculair
pN3b	ipsilaterale mamma interna meta's, klinisch/radiologisch zichtbaar, met axillaire klieren OF $> 3$ axillaire klieren en microscopische of macroscopische mamma interna meta's, gedetecteerd door sentinel node dissectie maar niet klinisch/radiologisch zichtbaar
pN3c	ipsilaterale supraclaviculaire lymfekliermeta's

### 1.2.3 Post-behandeling (ypN):

Idem als cN.

De melding sn wordt enkel gebruikt indien een sentinel node evaluatie werd uitgevoerd NA de behandeling.

De X classificatie (ypNx) wordt gebruikt indien er geen okselevident of sentinel na behandeling werd uitgevoerd.

**1.2.4 Metastasen of afstand (pM)**

pM1 microscopisch bevestigde metastasen op afstand.  
*pM0 en pMx zijn GEEN geldige stadiëringen*

**STADIERING**

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

**2. Behandeling volgens stadium****2.1. Lobulair carcinoma in situ (kleincellig), ADH, VEA****2.1.1 Diagnose**

- Klinisch onderzoek
- Bilaterale mammografie
- Pathologie: core biopsie of mammofoon biopsie

**2.1.2 Behandeling**

- Excisie radiologisch aangegeven zone

**2.1.3 Follow-up**

- Anamnese en KO minimum alle 12 maanden
- Echo borst alle 12 maanden
- Mammografie alle 12 maanden
- MRI eventueel

**2.2. Ductaal carcinoma in situ en grootcellig LCIS met comedonecrose / pleiomorf lobulair carcinoma in situ****2.2.1 Diagnose**

- Klinisch onderzoek
- Bilaterale mammografie
- Pathologie
- HR bepaling
- Eventueel NMR, bij multipole letsels en bij M. Paget steeds NMR.

## 2.2.2 Behandeling

- *Chirurgie*

A. Gelokaliseerd DCIS: brede excisie zonder sentinel of mastectomie + sentinel al dan niet met reconstructie

- Negatieve marges ( $\geq 2$ mm): RT na brede excisie.
  - Zo kleine tumor ( $<0,5$ cm, unicentrisch en laaggradig): eventueel excisie alleen.
- Marges ( $< 2$ mm): re-excisie

B. Multipele letsels: brede excisie zonder sentinel of mastectomie + sentinel al dan niet met reconstructie

- Negatieve marges ( $\geq 2$ mm): RT na brede excisie.
  - Zo kleine tumor ( $<0,5$ cm, unicentrisch en laaggradig): eventueel excisie alleen.
- Marges ( $< 2$ mm): re-excisie

C. Morbus Paget: resectie TAC (tepel areola complex) + radiotherapie. Of mastectomie + sentinel al dan niet met reconstructie; alternatief: radiotherapie alleen

- *Systeembehandeling*

Tamoxifen gedurende 5 jaar bij patiënten met ER positieve tumoren.  
Bij contra-indicatie voor Tamoxifen AI als alternatief

## 2.2.3 Follow-up

- Anamnese en KO alle 6 maanden gedurende 5 jaar, nadien jaarlijks
- Mammografie alle 12 maanden
- Eventueel MRI

## 2.3. Invasief borstcarcinoom Stadium I, IIA, IIB of T3N1M0

### 2.3.1 Diagnose

- Anamnese en KO
- Labo
- Echo axilla
- Bilaterale mammografie en echografie
- Pathologie
- ER/PR/ Her2 Neu bepaling
- Optioneel MRI mammae
- Botscan
- Echo abdomen
- Rx thorax
- Gynaecologisch onderzoek
- Eventueel PET-scan (op basis van prognostische factoren)

### 2.3.2 Behandeling volgens stadium

- *Neo-adjuvante behandeling*
  - Fish-positieve tumoren  $\geq 2$ cm
  - Triple negatieve tumoren
  - Overwegen bij stadium IIA, IIB, IIIA

- *Chirurgie*

- A. Brede excisie met sentinel biopsie of okselevidement

- Sentinel negatief of isolated tumor cells: geen aanvullend okselevidement
    - Sentinel micrometa (tot 2mm), T1T2: geen aanvullend okselevidement
    - Sentinel macrometa: okselevidement level I, II TENZIJ VOLDAAN AAN ALLE VOLGENDE CRITERIA
      - T1-T2
      - 1 of 2 positieve sentinels zonder kapseldoorbraak
      - Radiotherapie van de gehele borst
      - Adjuvante systeemtherapie

- B. Mastectomie met sentinel biopsie of okselevidement (eventueel reconstructie)

- Sentinel negatief of isolated tumor cells: geen aanvullend okselevidement
    - Sentinel micrometa (tot 2mm), T1T2: geen aanvullend okselevidement
    - Sentinel positief: okselevidement level I, II TENZIJ VOLDAAN AAN ALLE VOLGENDE CRITERIA; optioneel okselevidement weglaten
      - T1-T2
      - 1 of 2 positieve sentinels zonder kapseldoorbraak
      - Radiotherapie van de thoraxwand
      - Adjuvante systeemtherapie
  - Alternatief voor okselevidement: aanvullende axillaire bestraling

- *Radiotherapie*

- A. Borst of thoraxwand zonder klierstreken

Adjuvante bestraling borstcarcinomen na borstsparende heekunde, of thoraxwand na mastectomie waarbij geen indicatie tot bestraling van de regionale klierstreken.

- Borst: altijd na borstsparende heekunde
    - Thoraxwand:
      - c/pT3
      - c/pT4
      - positieve snedevlakken
      - te overwegen bij:
        - lymfovasculaire invasie: ifv andere risicofactoren, te bespreken op het MOC
        - triple negatief: ifv andere risicofactoren (bv  $\geq 2$  cm,  $\leq 50$  jaar, LVI), te bespreken op het MOC

- B. Borst of thoraxwand met klierstreken

- Borst na borstsparende heekunde of thoraxwand na mastectomie met indicatie tot klierbestraling
      - MSP klierstreken bij axillaire klieraantasting pN1-3 (ook Nmi)
      - Mediaal/centraal gelegen tumor > 5mm diameter met minstens 1 van de volgende factoren MSP te overwegen
        - pT3
        - ER negatief
        - G3
        - LVI
        - Te overwegen bij: tekening van de parasternale op SN scintigrafie en tumor groter dan 5mm
      - Axilla level III
        - Bij axillaire klieraantasting indien level III niet uitgeruimd
      - Tributaire klierstreken (level I-II-III en de ruimte van Rotter)
        - Indien aanwijzingen voor potentieel residuele tumorcellen in de axilla, op individuele basis te bekijken in het MOC, bvb.

- Tumor in de axilla achtergebleven
- > 4 klieren met macroscopische kapseldoorbraak
- Na neo-adjuvante chemo en massief positieve axilla pre-chemo onafhankelijk van de respons na chemo
- Onvoldoende klieren in okselevidement (< 6)
- Alternatief voor OE bij patiënten met cT1-2N0 met positieve SN (max. 2 positieve SN) waarbij er een indicatie is voor OE in 2<sup>de</sup> tijd

C. Fractionatie

- Hypofractionatie schema: (5fr /week)
  - Indien geen indicatie voor een boost:
    - 16 x 2.66 Gy
  - Indien negatieve sectievlakken:
    - 16 x 2.66 Gy op alle regio's EN
    - 21 x 2.66 Gy op boost regio
  - Indien positief snedevlak:
    - 16 x 2.66 Gy op alle regio's EN
    - 23 x 2.66 Gy op boost regio

• *Systeembehandeling*

De keuze van adjuvante systeembehandeling voor invasief borstcarcinooma zou gebaseerd moeten worden op de hormonale gevoeligheid, risicoprofiel van de tumor, leeftijd, menopauzale status en comorbiditeit van de patiënt.

Tabel 1: Vervangende definities van intrinsieke subtypes van borstkanker

Intrinsiek subtype	Klinisch-pathologische definitie	Opmerkingen
Luminal A	<b>Luminal A</b> ER- en PR-positief Her2-negatief Ki-67 laag (<20%)	Lokale kwaliteitscontrole van Ki-67 kleuring is belangrijk.
Luminal B*	<b>Luminal B (Her2 negatief)</b> ER- of PR-positief Her2-negatief Ki-67 hoog (≥ 20%)  <b>Luminal B (Her2 positief)</b> ER- of PR-positief Alle Ki-67 Her2 over-expressie of amplificatie	
Erb-B2 over-expressie	<b>Her2 positief (niet luminal)</b> Her2 over-expressie of amplificatie ER- en PR- afwezig	
'Basal-like'	<b>Triple negatief</b> ER en PR afwezig Her2 negatief	

\* Sommige gevallen van over-expressie, zowel luminal als Her2 genen.

Tabel 2: Aanbevelingen voor systeemtherapie voor subtypes

Subtype	Therapie	Opmerkingen
Luminal A	Preferentieel endocriene therapie	Slechts enkelen behoeven chemotherapie (individueel te bepalen). Eventueel in functie van genomische analyse
Luminal B (Her2 negatief)	Endocriene +/- cytotoxische therapie	Eventueel in functie van genomische analyse
Luminal B (Her2 positief)	Cytotoxische + anti-Her2 + endocriene therapie	
Her2 positief (niet luminal)	Cytotoxische + anti-Her2 therapie	Laagrisico patiënten (vb. pT1a en kliernegatief) kunnen geobserveerd worden zonder adjuvante systeemtherapie
Triple negatief (ductaal)	Cytotoxische therapie	
Speciaal histologisch type*		
A. Endocrien responsief	Endocriene therapie	
B. Endocrien niet-responsief	Cytotoxische therapie	

\*Speciale histologische types: endocrien responsief (cribriform, tubulair, mucineus en ander). Endocrien niet responsief (apocrien, medullair, adenoid cystisch en metaplastisch).

### Chemotherapie

- Voor stadium I-III borstcarcinoma, gaat standaard de voorkeur naar een behandeling op basis van anthracyclines met of zonder taxanen.
- Voor lymfeklier positieve borstcarcinoma gaat standaard de voorkeur naar een behandeling op basis van taxanen en anthracyclines.
- Voor Her-2 positieve borstcarcinoma in behandeling met trastuzumab gaat de voorkeur naar opeenvolgende behandelingen met anthracyclines en taxanen om de totale dosis van anthracyclines te verminderen en derhalve ook de cardiotoxiciteit te verminderen.
- Vruchtbaarheidskwesties moeten worden besproken bij alle vrouwen met een onvoltooide kinderwens, vooraleer de borstkankertherapie wordt opgestart.
- Er is geen contra-indicatie voor chemotherapie tijdens de zwangerschap (>14 weken zwangerschap).

### Endocriene therapie

- Premenopausaal en HR + bij diagnose
  - Laag risico: pT1N0 en grade 1 en 2: TAM gedurende 5 a 10 jaar
  - Intermediair risico:
    - OFS (ovariële functie suppressie) + TAM/AI
    - TAM 10 jaren of 5 jaren (+ 3 jaar LET indien postmenopauze en N+)
  - Hoog risico: Grotere tumoren (>T1), LN +, Grade 3
    - OFS (ovariële functie suppressie) + TAM/AI
    - <35 jaar: OFS (ovariële functie suppressie) + AI
- Postmenopausaal bij diagnose
  - AI voor 5 jaren, na 5 Jaren: eventueel 5 bijkomende jaren AI
  - AI voor 2 à 3 jaren: tamoxifen bijkomend om 5 jaren te voltooien
  - Tamoxifen voor 2 à 3 jaren: AI om 5 jaren te voltooien of 5 bijkomende jaren AI
  - Tamoxifen gedurende 4,5 à 6 jaren: AI gedurende 5 jaren of overweeg tamoxifen voor 5 bijkomende jaren
- Dames met CI voor AI of weigering of intolerant voor AI: tamoxifen gedurende 5 jaren of overweeg tamoxifen voor 10 jaren totaal

We dienen steeds met de patiënten een compromis zoeken tussen de potentiële risico's van bijwerkingen en potentiële voordelen van het nemen van adjuvante endocriene behandeling van maximaal 10 jaar.

Definitie menopauze

- Bilaterale ovariëctomie
- Ouder dan 60 jaar
- Jonger dan 60 jaar en amenorree meer dan 12 maanden zonder chemotherapie; en FSH en E2 postmenopauzaal.

Cave menopauze bij patiënten onder LHRH of onder chemotherapie amenorree

**Trastuzumab**

- Een jaar behandeling met adjuvant trastuzumab is geïndiceerd bij vrouwen met Her2-positieve, klierpositieve of hoog risico kliernegatieve borstkankers (tumor >1cm), vrouwen die een linker ventriculaire ejection fractie hebben van  $\geq 55\%$  zonder belangrijke cardiovasculaire risico factoren, die chemotherapie kregen.
- Gedurende behandeling met trastuzumab moet de cardiale functie elke 3 maanden opgevolgd worden.

## 2.4. Lokaal gevorderd borstcarcinooma

### 2.4.1 Stadium IIIA, IIIB, IIIC: neoadjuvante therapie

- Anamnese en KO
- Labo
- CT thorax +/- RX thorax
- Pathology
- Er en PR status en Her2 Neu, KI 67
- Bilaterale mammografie
- Echo mammae
- Botscan
- Echo/CT of MRI Abdomen
- Gynecologisch onderzoek
- MRI
- PET-scan
- Echo axilla

Core biopt, eventueel FNAC van klinisch positieve LN of SN zo klinisch negatieve LN.  
Overweeg SN pre-chemo

Clipping van tumorbed in het kader van toekomstige heelkunde

### 2.4.2 Neoadjuvante systemische therapie +/- heelkunde

- *Preoperatieve chemotherapie: antracyclines +/- taxanen*
  - A. Geen respons of PD:
    - mastectomie en level I-II lymfadenectomie als SN+ of indien geen SN is gebeurd voor start CT
    - of RT indien heelkunde niet mogelijk
  - B. Partiele respons, geen lumpectomie mogelijk: mastectomie en level I-II lymfadenectomie SN+ of indien geen SN gebeurd is voor start CT
  - C. Partiële respons, lumpectomie mogelijk, complete respons: lumpectomie met level I-II lymfadenectomie als SN+ of indien geen SN gebeurd is voor start CT.
- *Preoperatieve endocriene therapie: te overwegen bij ouderen*



### 2.4.3 Adjuvante therapie

- Overweeg bijkomende adjuvante chemotherapie
- Endocriene behandeling bij hormoongevoelige tumoren
- RT op thoraxwand (zo mastectomie) of op borst met boost (zo lumpectomie) (indicaties zie supra) en overweeg supraclaviculaire regio en mamma interna LN en axilla

## 3. Follow-up invasief borstcarcinoom

*Voorstel:*

Anamnese en KO alle 4-6 maanden gedurende 5 jaar, nadien jaarlijks

Labo: minimum 1 x/ jaar

Mammo-echografie alle 12 maanden

Gynaecologisch nazicht alle 12 maanden behalve bij HRT.

## 4. Behandeling recidief

- Anamnese en KO
- Labo
- RX thorax
- Echo lever
- Botsan
- Overweeg Ct abdomen en Ct thorax
- Biopsie te nemen zo<mogelijk igv eerste relaps
- Bepaling Er/PR en Her2 Neu status
- PET-scan (optie)

### 4.1. Lokaal recidief

Vooraf mastectomie: resectie zo mogelijk + Rt zo mogelijk en overweeg systeemtherapie

Vooraf lumpectomie + RT: mastectomie + overweeg systeemtherapie

### 4.2. Systemisch recidief

ER/PR + of bot/weke delen of asymptomatisch visceraal: endocriene therapie op basis van menopauzale status en voorafgaandelijke behandeling

ER/PR negatief of symptomatisch visceraal of hormoon-refractair:

Indien Her2 Neu FISH positief: Herceptine + chemo

Indien Her2 Neu afwezig op FISH: chemotherapie

## 5. Behandeling gemetastaseerd borstcarcinoom

Systeemtherapie: chemotherapie of endocriene therapie of targeted therapy.

Lokale therapie: op basis van symptomen.

## 6. Erfelijke borsttumoren

Zie [www.kankerrichtlijnen.be](http://www.kankerrichtlijnen.be)

## **7. Bronvermelding**

1. NCCN The National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. V.1.2005 [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf)
2. NCCN The National Comprehensive Cancer Network. V 3.2017
3. BJMO Belgium Journal of Medical Oncologie, 2016; 10; 92
4. American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6<sup>th</sup> ed. New York, NY: Springer, 2002.
5. Tekst van college ([www.kankerrichtlijnen.be](http://www.kankerrichtlijnen.be))
6. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment Gnant M. • Harbeck N. • Thomssen C. Breast Care 2017;12:102-107 (DOI:10.1159/000475698).
7. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 5-9, 2017
8. ESMO Clinical Practice Guidelines: Breast Cancer
9. JCO Journal of Clinical Oncology; Hughes K. 2013: Omitting axillary surgery