

5

Conceptrichtlijnmodules

Cluster Borstkanker

cyclus 3b

10

15

20

25

30

35

INITIATIEF

Cluster Borstkanker

40

MET ONDERSTEUNING VAN

Het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

FINANCIERING

45

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Colofon

Conceptrichtlijnmodules cluster Borstkanker

© 2026

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de Richtlijnen database aanvragen.

50

Inhoudsopgave

Dit document bevat de moduleteksten waarin per module de uitgangsvraag met de aanbevelingen staan beschreven inclusief bijbehorende onderbouwing (overwegingen). Wij vragen u primair commentaar te geven op de overwegingen en aanbevelingen.

Alle overige informatie (verantwoording, literatuursamenvattingen, implementatieplan, kennislacunes]) behorend bij de module is opgenomen in 'Conceptrichtlijn Borstkanker: Richtlijnmodules Derde cyclus – deel b 2026 bijlagen'. Het staat u vrij om commentaar op deze bijlagen te geven; dit is niet noodzakelijk.

5		
10	Samenstelling van het cluster	4
	Startpagina richtlijn Borstkanker	6
	Module 6.1.3 Genexpressieprofielen	8
	Module 6.2.2 Borstsparende operatie en postoperatieve radiotherapie	12
	Module 6.2.4 Mastectomie	13
15	Module 6.2.5. Beleid bij positieve SN	20
	Module 7.1 Diagnostiek bij inflammatoire borstkanker	23
	Module 7.2 Chirurgische behandeling bij inflammatoire borstkanker	28
	Module 7.3 Systemische behandeling bij inflammatoire borstkanker	33
	Module 7.4 Radiotherapie behandeling bij inflammatoire borstkanker	34
20	Module 9.2.4 Neoadjuvante systemische behandeling locoregionaal recidief	40

Samenstelling van het cluster

Clusterstuurgroep

- 5
 - B.E.P.J. (Birgit) Vriens, Internist-Oncoloog, NIV
 - A.W.G. (Annette) van der Velden, Internist, NIV
 - A. (Agnes) Jager, Internist-Oncoloog, NIV
 - H.J.G.D. (Desiree) van den Bongard, Radiotherapeut-Oncoloog, NABON/NVRO
 - M.A.M. (Marc) Mureau, Plastisch chirurg, NVPC
 - C. (Cristina) Guerrero Paez, Directeur, Borstkankervereniging Nederland
- 10
 - C. (Christiaan) van Swol, Klinisch fysicus, NVKF
 - F.H. (Frederieke) van Duijnhoven, Chirurg-Oncoloog, NVvH
 - J.H. (José) Volders, Oncologisch chirurg, NVvH
 - L. (Linda) Appelman, Radioloog, NVvR

15 Clusterexpertisegroep

- S.W.M.C. (Saskia) Accord-Maass, Huisarts, NHG
- M.J. (Marieke) van den Berg, Plastisch chirurg, NVPC
- F. (Frederiek) van den Bos, Internist Ouderengeneeskunde, NVKG
- S.C.J. (Sophie) Bosma, Radiotherapeut, NVRO
- 20
 - J.M. (Margriet) Collée, Klinisch geneticus, VKGN
 - A.P.G. (Anne) Crijns, Radiotherapeut, NVRO
 - C.H.M. (Carolien) van Deurzen, Patholoog, NVVP
 - S.M.E. (Sanne) Engelen, Chirurg-Oncoloog, NVvH
 - C.M. (Marco) van Esterik, Ervaringsdeskundige, Contactgroep Phyllodes
- 25
 - A.A. (Andrzej) Piatkowski de Grzymala, Plastisch chirurg, NVPC
 - J.M. (Marcelle) Immink, Radiotherapeut, NVRO
 - F. (Femke) Intema, Nucleaire geneeskundige, NVNG
 - A. (Agnes) Jager, Internist-Oncoloog, NIV
 - L.F.S. (Loes) Kooreman, Patholoog, NVVP
- 30
 - I. (Iris) Langerak, Belangenbehartiger, Borstkankervereniging Nederland
 - F. (Femke) van der Leij, Radiotherapeut, NVRO
 - G.J. (Gerrit-Jan) Liefers, Oncologisch chirurg, NVvH
 - C.E. (Claudette) Loo, Radioloog, NVvR
 - A. (Anne) Lukas, Anesthesioloog, NVA
- 35
 - J.H. (John) Maduro, Radiotherapeut-Oncoloog, NVRO
 - C. (Carla) Meeuwis, Mammaradioloog, NVvR
 - Mevr. dr. M. (Martine) Moosdorff, Chirurg, NVvH
 - E.L. (Emily) Postma, Oncologisch chirurg, NVvH
 - H.H. (Huub) van Rossum, Laboratorium Specialist, NVKC
- 40
 - R.J. (Robert-Jan) Schipper, Oncologisch chirurg, NVvH
 - J.M. (Janine) Simons, Radiotherapeut, NVRO
 - M.L. (Marjolein) Smidt, Chirurg, NVvH
 - M.P.M. (Marcel) Stokkel, Nucleaire geneeskunde, NVNG
 - A.J. (Arco) Teske, Cardioloog, NVVC
- 45
 - D.J.P. (Dominique) van Uden, Chirurg, NVvH
 - M. (Michelle) Verseveld, Oedeem en oncologiefysiotherapeut, KNGF/NVFL

- B. (Bert) van der Vegt, Patholoog, NVVP
 - M. (Marijke) Wevers, Klinisch geneticus, VKGN
 - P.G. (Paulien) Westhoff, Radiotherapeut, NVRO
 - C.H.L. (Caroline) Willems-Blom, Belangenbehartiger, St. Erfelijke Kanker
- 5
- L.A.E. (Leonie) Woerdeman, Plastisch chirurg, NVPC

Met ondersteuning van

- L.C. (Lotte) Houtepen, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (2025)
- 10
- H.E. (Eline) Pruijn-de Heus, adviseur, Kennisinstituut van Federatie van Medisch Specialisten (2025)
 - M. (Michiel) Oerbekke, adviseur, Kennisinstituut van Federatie van Medisch Specialisten (2025)
- 15
- J. (Joline) Rohof, junior adviseur, Kennisinstituut van Federatie van Medisch Specialisten (2025)

Startpagina richtlijn Borstkanker

Deze richtlijn valt onder het cluster Borstkanker.

Waar gaat deze richtlijn over?

- 5 De richtlijn Borstkanker beschrijft de diagnostiek, behandeling, nazorg en organisatie van zorg voor vrouwen en mannen met (een verdenking op) borstkanker. De richtlijn geldt voor de gehele zorgketen: van screening tot palliatieve zorg, en richt zich op de tweede en derde lijn.
- 10 De richtlijn bevat aanbevelingen over de volgende thema's:
- Screening en vroegdetectie: bevolkingsonderzoek (BVO) voor vrouwen van 50–75 jaar, aanvullende screening bij verhoogd risico (zoals BRCA1/2-genmutatiedraagsters), beeldvormende technieken (mammografie, echografie, MRI) en beleid rond siliconenprothesen.
 - 15 • Diagnostiek: beoordeling van risicofactoren, verwijzing naar klinische genetica, cytologisch en histologisch onderzoek, receptorbepalingen, stadiëring en pathologische verslaglegging.
 - Behandeling: chirurgische (borstsparend, mastectomie, reconstructie), radiotherapeutische en systemische behandelingen, waaronder chemotherapie, endocriene therapie, anti-HER2- en immuuntherapie.
 - 20 • Neoadjuvante en adjuvante therapie: risicoprofilering, genexpressieprofielen en afweging van behandelstrategieën.
 - Bijzondere situaties: behandeling van phyllodestumoren, inflammatoire borstkanker, borstkanker bij mannen, zwangerschap of borstvoeding, en recidieven of gemetastaseerde ziekte.
 - 25 • Nazorg en follow-up: lichamelijke, cognitieve en psychosociale gevolgen van borstkanker, vermoeidheid, leefstijl, seksualiteit, fertiliteit, overgangsklachten en organisatie van nazorg.
 - Leefstijl en borstkanker: adviezen over beweging, voeding, alcohol, roken en gewicht in relatie tot herstel en recidiefrisico.
 - 30 • Palliatieve zorg: behandeling van klachten en verbetering van kwaliteit van leven bij ongeneeslijke ziekte.
 - Organisatie van zorg: multidisciplinaire samenwerking, kwaliteitscriteria en evaluatie van medisch handelen.

35

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners in de tweede (en derde) lijn die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met borstkanker.

40 Voor patiënten

In Nederland krijgen jaarlijks ongeveer 15.000 vrouwen en ruim 150 mannen borstkanker, en bij circa 2.300 mensen wordt een *in situ* carcinoom vastgesteld. Dankzij vroege opsporing en verbeterde behandelingen is de kans op genezing en langdurige overleving de afgelopen decennia sterk toegenomen.

- 45 Deze richtlijn beschrijft hoe borstkanker wordt opgespoord, behandeld en opgevolgd. Er is aandacht voor:

- Onderzoeken die helpen bij vroege opsporing van borstkanker;

- Keuzes in behandeling, zoals operatie, bestraling en medicijnen;
- Nazorg, leefstijl, omgaan met vermoeidheid of psychische klachten;
- Aandacht voor kwaliteit van leven en zorg in de palliatieve fase.

5 De richtlijn is bedoeld voor zorgverleners. Meer informatie voor patiënten is te vinden via:

- Thuisarts: <https://www.thuisarts.nl/borstkanker-0>
- De website van de Borstkanker Vereniging Nederland (BVN): <https://www.borstkanker.nl/>

10 Toepassen

Bijlagen, tabellen, stroomdiagrammen en ondersteunend materiaal zijn te vinden binnen de afzonderlijke modules van deze richtlijn op de Richtlijnen database.

Voor professionals zijn tevens presentaties en hulpmiddelen beschikbaar via het NABON en IKNL.

15

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

De richtlijn borstkanker is al meermaals gereviseerd. Oudere versies van de richtlijn zijn (bijvoorbeeld voor onderzoeksdoeleinden) beschikbaar als download op de [website van het NABON](#).

20

Modulair onderhoud

Vanaf 2023 wordt de richtlijn modulair herzien door het cluster Borstkanker. Onder de tab 'verantwoording' staat beschreven welke organisaties uit het cluster betrokken waren bij herziening/ontwikkeling van de betreffende module.

25 Meer informatie over werken in clusters en modulair onderhoud vindt u [hier](#).

Module 6.1.3 Genexpressieprofielen

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de plaats van genexpressieprofielen (Oncotype DX® en MammaPrint®) bij de besluitvorming over adjuvante chemotherapie bij vrouwen, 50 jaar of ouder met een vroeg stadium HR+/HER2-borstkanker en twijfel over de meerwaarde van (neo)adjuvante chemotherapie voor het verlagen van kans op recidief ziekte?

Aanbevelingen

Gebruik genexpressieprofielen (MammaPrint® of Oncotype DX®) bij patiënten met onderstaande criteria en alleen bij patiënten die bereid zijn (neo)adjuvante chemotherapie te ondergaan:

Vrouwen, ouder dan 50 jaar met een HR+/HER2- borstkanker, (c)pN0 ; én • graad 1 tumor met een grootte tussen 3,1 en 5 cm; óf • graad 2 tumor met een grootte tussen 2,1 en 5 cm; óf • graad 3 tumor met een grootte tussen 1,1 en 2 cm.	Vrouwen, ouder dan 50 jaar met een HR+/HER2- borstkanker, (c)pN1 (1-3 okselklier metastasen) én • graad 1 tumor met een grootte tussen 2,0 en 5 cm; óf • graad 2 tumor met een grootte tussen de 0 en 5 cm.
--	--

10 Waarom deze aanbeveling?

De genexpressieprofielen MammaPrint® en Oncotype DX® kunnen voor specifieke subgroepen van patiënten worden ingezet voor een beter geïnformeerde besluitvorming voor de inzet van (neo)adjuvante chemotherapie. Dit heeft tot gevolg een betere risicostratificatie en gepersonaliseerde behandeling, waarbij een subgroep van de patiënten geen baat zal hebben van (neo)adjuvante chemotherapie.

Waarom niet bij patiënten jonger dan 50 jaar?

- 20 De inzet van beide genexpressieprofielen MammaPrint® en Oncotype DX® worden **niet** geadviseerd bij patiënten jonger dan 50 jaar. Zowel in de MINDACT-studie als in de RxPONDER-studie bleek dat bij vrouwen jonger dan 50 jaar met criteria zoals in de hierboven genoemde aanbevelingen genoemd en een laag risico op terugkomst van ziekte volgens de MammaPrint, toch een effect van (neo)adjuvant chemotherapie niet kon worden uitgesloten (Kalinsky, 2021; Piccart, 2021). In de MINDACT-studie werd bijvoorbeeld een absoluut risicoverschil van 5% in 8-jaar *distant metastasis-free survival* gevonden tussen patiënten die adjuvante chemotherapie ontvingen ten opzichte van de patiënten die uitsluitend hormoontherapie ontvingen. Of dit effect het gevolg is van het in de overgang brengen van premenopauzale vrouwen door de chemotherapie dan wel een rechtstreeks effect van de chemotherapie is niet duidelijk, maar tot daar verheldering in komt zal het advies blijven deze niet in te zetten bij vrouwen onder de 50 jaar.

30 Eindoordeel: Sterke aanbeveling

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen voor- en nadelen van de interventie

Conclusies van de literatuur (op basis van het Zorginstituut rapport)

- 35 In het Zorginstituut rapport zijn twee studies opgenomen die de genexpressietesten MammaPrint® en Oncotype DX® onderzochten bij vrouwelijke patiënten met een vroeg stadium HR+/HER2-borstkanker en een klinisch hoog risico volgens 'Adjuvant Online' (niet meer beschikbaar) of 'Predict Mamma', met negatieve (N0) of maximaal 1-3 positieve lymfeklieren (N1), rapporteerden de uitkomstmaat algehele overleving.

MINDACT-studie (MammaPrint®) – 9-jaars follow-up

De MINDACT-studie is een gerandomiseerde gecontroleerde studie die de klinisch utiliteit van de genexpressietest MammaPrint® heeft onderzocht (Piccart, 2021). Met betrekking tot de secundaire uitkomstmaat algehele overleving laten de resultaten na een follow-up van 9 jaar zien dat behandeling op basis van de MammaPrint® non-inferieur is ten opzichte van behandeling volgens de huidige risicoprofilering. Dit houdt in dat bij patiënten met een laag genetisch risicoprofiel volgens de MammaPrint® test, chemotherapie achterwege gelaten kan worden zonder nadelig effect op de algehele overleving. De kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaat algehele overleving is door het Zorginstituut beoordeeld als redelijk (zie voor uitgebreide toelichting de voetnoten van de GRADE-tabel, pagina 31, Zorginstituut Nederland, 2023). Dit heeft te maken met het risico op bias en indirect bewijs in de intention-to-treat-analyse.

Bij subgroepanalyses voor vrouwen onder de 50 jaar bleek een effect van chemotherapie bij klinisch hoog risico en MammaPrint® laag risico niet uitgesloten dus kan de MammaPrint® niet worden ingezet voor vrouwen onder de 50 jaar.

RxPONDER-studie (Oncotype DX®) – 5-jaars follow-up

De RxPONDER-studie onderzocht in een internationale, multicentrum, gerandomiseerde open-label studie de klinisch utiliteit van de Oncotype DX® (Kalinsky, 2021). Met betrekking tot de uitkomstmaat algehele overleving laten de resultaten na een follow-up van 5 jaar zien dat behandeling op basis van de Oncotype DX® non-inferieur is ten opzichte van behandeling volgens de huidige risicoprofilering. Dit houdt in dat voor vrouwen met een Recurrence Score 0-25 volgens de Oncotype DX® test chemotherapie achterwege gelaten kon worden zonder nadelige gevolgen op de algehele overleving. De kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaat algehele overleving is beoordeeld als redelijk. Dit heeft te maken met het risico op bias en indirect bewijs.

Bij subgroepanalyses voor vrouwen onder de 50 jaar bleek een effect van chemotherapie bij klinisch hoog risico en Oncotype DX® laag risico niet uitgesloten dus kan de Oncotype DX® niet worden ingezet voor vrouwen onder de 50 jaar.

Er werden geen studies gevonden die aansluiten op de PICO met betrekking tot kwaliteit van leven specifiek bij postmenopauzale vrouwen ouder dan 50 jaar.

Conclusies van aanvullende argumentatie

TAILOR x-studie (Oncotype DX®) – 9 jaars follow-up

De TAILORx-studie is een prospectieve, gerandomiseerde studie die de klinische utiliteit van de genexpressietest Oncotype DX® heeft onderzocht (Sparano, 2018). Met betrekking tot de uitkomstmaat algehele overleving laten de resultaten na een follow-up van 9 jaar zien dat behandeling met alleen endocriene therapie non-inferieur is ten opzichte van chemo-endocriene therapie bij patiënten met ER pos, HER2 neg pN0 mammacarcinoom en een intermediaire Recurrence Score van 11 tot 25. Dit houdt in dat bij deze patiënten chemotherapie achterwege gelaten kan worden zonder nadelig effect op de algehele overleving. Ook voor invasieve ziektevrije overleving en afstandsrecidieven werden vergelijkbare uitkomsten gevonden tussen beide behandelgroepen. De kwaliteit van bewijs voor de uitkomstmaat algehele overleving wordt als redelijk beoordeeld, onder andere vanwege risico op bias en indirectheid van het bewijs.

Bij subgroepanalyses voor vrouwen onder de 50 jaar bleek een effect van chemotherapie bij een Recurrence Score van 16 tot 25 niet uitgesloten, waardoor de Oncotype DX® in deze groep niet zonder meer kan worden ingezet om chemotherapie achterwege te laten.

De keuze van (neo)adjuvante behandeling voor primaire borstkanker hangt af van verschillende risicofactoren, zoals het subtype borstkanker, de tumorgrootte, de okselklierstatus, de agressiviteit en de hormoongevoeligheid van de tumor. Aan de hand van deze factoren wordt het risico op overlijden aan borstkanker bepaald. Daarnaast spelen patiëntfactoren, zoals de leeftijd, menopauzale status,

comorbiditeit en conditie van de patiënt, een rol om te bepalen voor welke behandeling patiënten in aanmerking komen.

Op grond van deze risicoschatting kunnen drie groepen worden onderscheiden: patiënten met een lage verwachte winst van (neo)adjuvante chemotherapie, patiënten met een duidelijke verwachte winst, en patiënten bij wie de meerwaarde van chemotherapie onzeker is.

Voor deze laatste groep kan een genexpressietest (MammaPrint® of Oncotype DX®) worden ingezet om de besluitvorming te ondersteunen. Een laag-risico uitslag duidt op geen relevante toegevoegde waarde van (neo)adjuvante chemotherapie, terwijl een hoog-risico uitslag wijst op een voldoende toegevoegde waarde om chemotherapie te adviseren. Belangrijk om te benadrukken is dat een genexpressie profiel alleen dan wordt ingezet als 1) de clinicus een patiënte fit genoeg voor chemotherapie acht en 2) indien fit genoeg, patiënte zelf ook chemotherapie wenst te ondergaan mocht de genexpressie uitslag daar aanleiding toe geven.

Vergelijking MammaPrint® en Oncotype DX®

Er werden in de literatuuranalyse van het Zorginstituut geen direct vergelijkende studies gevonden tussen MammaPrint® en Oncotype DX®. Recent is een studie verschenen waarbij er een direct vergelijk wordt gesimuleerd waarbij duidelijk wordt dat de ene test niet boven de ander te adviseren is en dus dat ze beide goed inzetbaar zijn. Wel werd duidelijk dat het gebruik van de testen nog meer voorspellende waarde zouden kunnen hebben als de uitslag als continue variabele wordt meegenomen en niet alleen maar ingedeeld in laag en hoog risico. (Doornkamp, 2026). Er kan derhalve geen uitspraak worden gedaan of de éne test de voorkeur heeft boven de andere genexpressie test.

Kwaliteit van bewijs

De overall kwaliteit van bewijs is door het Zorginstituut beoordeeld als redelijk. Dit betekent dat er, op basis van de resultaten van de MINDACT- en RxPONDER-studies, een redelijke mate van zekerheid is over het geschatte effect van de interventie op de cruciale uitkomstmaten.

Er is afgewaardeerd vanwege ernstige:

- Risk of Bias: methodologische beperkingen betreffen het ontbreken van blindering, wijzigingen in het studiedesign en daarnaast waren de studies niet primair ontworpen om non-inferioriteit aan te tonen.
- Indirectheid: indirectheid van het bewijs, door verschillen in populatie en het gebruik van surrogaat uitkomsten.

Waarden en voorkeuren van patiënten

De MammaPrint® en Oncotype DX® geven inzicht in het individuele risico op recidief. Hiermee kan een meer gericht en persoonlijker behandelbeleid worden bepaald. De inzet van de MammaPrint® en Oncotype DX® zal voor een subgroep van de patiënten voordeel opleveren, doordat onnodige behandeling en daar mee gepaarde acute en late toxiciteit van de behandeling met chemotherapie vermeden kan worden.

De afweging voor het laten verrichten van een genexpressieprofiel ligt bij de zorgprofessional, niet bij de patiënt. Immers op risico inschatting van de tumorkarakteristieken zal door de zorgprofessional overwogen worden al dan niet een genexpressie analyse in te zetten. De beslissing van de patiënt is gelegen in het al dan niet chemotherapie willen ondergaan als er uit het genexpressieprofiel een hoog risico komt. In hoeverre de individuele patiënt hier een gewogen beslissing over kan maken is niet in de literatuur onderzocht.

Kostenaspecten

Het inzetten van de interventie (genexpressieprofiel) leidt tot minder kosten ten opzichte van de huidige zorg als dit gedaan wordt bij de daarvoor aangewezen patiëntengroep. In het rapport van het Zorginstituut staan de budgetimpact en kosteneffectiviteit van MammaPrint® en Oncotype DX® beschreven. Gebaseerd op de kosten voor de test en de verminderde kosten van chemotherapie is

een besparing mogelijk tussen de €3 en €4,3 miljoen per jaar. Hierbij is geen rekening gehouden met indirecte kosten, zoals die voor behandeling van eventuele complicaties. In de beschrijving van de kosteneffectiviteit staat dat, met enkele kanttekeningen over verschillen in populatie en perspectief van de kosteneffectiviteitsanalyse, er een gunstige kosteneffectiviteit te verwachten is.

5

Gezondheidsgelijkheid ((health) equity/equitable)

De interventie leidt tot een mogelijke toename van gezondheidsgelijkheid. Bij patiënten waar twijfel bestaat over de meerwaarde van (neo)adjuvante chemotherapie is het alternatief, indien er geen genexpressietest wordt ingezet, het nemen van een beslissing op basis van alleen de bekende risicofactoren. Het toevoegen van de genexpressietest uitslag maakt dat de meerwaarde van chemotherapie overtuigender kan worden ingeschat. Hierdoor kan het complexe gesprek tussen zorgverlener en patiënt over het al dan niet starten met adjuvante chemotherapie beter worden onderbouwd. Hoewel dit niet specifiek is onderzocht, zou het gebruik van een genexpressietest patiënten die moeite hebben met het nemen van een beslissing in deze fase mogelijk kunnen ondersteunen bij het maken van een meer weloverwogen keuze. Een genexpressie zou dus juist in deze gevallen kunnen leiden tot meer gezondheidsgelijkheid.

15

Belangrijk in het kader van gezondheidsgelijkheid te vermelden is dat bij mannen met hormoongevoelige borstkanker, bij wie twijfel bestaat over de meerwaarde van chemotherapie, de inzet van genexpressieprofielen niet is gevalideerd en dus niet inzetbaar is in de dagelijkse klinische praktijk.

20

Aanvaardbaarheid

Ethische aanvaardbaarheid

De werkgroep voorziet geen ethische bezwaren voor de inzet van de interventie. Het gaat immers om onderzoek naar de genetische opmaak van de borstkanker. Dit is dus niet de genetische opmaak van de patiënt zelf. Daarmee is het verrichten van een genexpressietest op tumormateriaal ethisch aanvaardbaar.

25

Duurzaamheid

De interventie heeft naar verwachting minder milieu-impact ten opzichte van de huidige zorg. De werkgroep/het cluster is van mening dat de milieu-impact een belangrijke rol speelt in de richting van de aanbeveling. De inzet van genexpressieprofielen zal leiden tot een substantiële afname van het voorstellen van (neo)adjuvante chemotherapie bij een patiëntengroep waarbij al getwijfeld werd aan de meerwaarde van deze behandeling. Dit resulteert in minder chemotherapieverbruik, minder ziekenhuisbezoeken en ook minder bloed- en soms scancontroles, allen gunstiger voor het milieu dan zonder de inzet van de interventie.

35

Haalbaarheid

De haalbaarheid van de beschreven interventie hangt af van de vergoedingsstatus en het implementatieplan. Er is een eerdere periode geweest dat de genexpressietesten vergoed werd en dus ingezet kon worden. Er werd toen goed gebruik van gemaakt van de inzet van genexpressieprofielen. Na een periode dat dit niet mogelijk is geweest, lijkt de *uptake* na herintroductie van de vergoeding nu wat achter te blijven. Hernieuwde aandacht voor de implementatie voor de optimale inzet van de genexpressietesten zou de *uptake* en daarmee ook de behandeling van deze patiënten ten goede kunnen komen. Beide genexpressieprofielen worden uitgevoerd in Amerika. De interventie lijkt wel haalbaar. De interventie is in principe standaardzorg in de praktijk.

45

Module 6.2.2 Borstsparende operatie en postoperatieve radiotherapie

Aanbeveling

- 5 Borstsparende therapie (MST) dient aan de patiënt te worden aangeboden bij daarvoor in aanmerking komende tumoren.
- Bij MST is (ultra-)gehypofractioneerde radiotherapie van de gehele borst (al dan niet aangevuld met een boost), of bij laag risico van de partiële borst, een integraal onderdeel van de behandeling.
- 10 Re-excisie is geïndiceerd bij meer dan focaal niet-vrije snijvlakken (van de invasieve en/of DCIS component).
- Inzet van peroperatieve echografie kan de kans op re-excisie verkleinen.
- 15 Bij MST dient de operatieholte gemarkeerd met clips en gesloten te worden.
- De winst van een boost met radiotherapie op het tumorbed dient afgezet te worden tegen het negatieve effect op de cosmetiek, vooral bij toenemende leeftijd en comorbiditeit. Voor nadere specificatie, zie document boostindicaties LPRM ([Consensusdocumenten](#)).
- 20 Ook bij laag risico borstkanker (bij pT1a-b graad 1-2, pT1c graad 1 bij vrouwen 70 jaar of ouder) volgt lokale radiotherapie na borstsparende operatie op basis van de eerste resultaten van TOP-1 en DBCG Natural. Op individueel niveau kan (bijvoorbeeld vanwege co-morbiditeit) hiervan worden afgeweken in het samen beslissen proces.
- 25 Partiële borstbestraling (PBI) indien wordt voldaan aan de criteria, gebaseerd op de meest recente (ASTRO) richtlijnen (Shaitelman 2024). Zie ook het document hypofractionering LPRM ([Consensusdocumenten](#)).
- 30 **Overwegingen**
Er zijn geen overwegingen beschreven.

Module 6.2.4 Mastectomie

Uitgangsvraag

Wat zijn indicaties voor postoperatieve radiotherapie van de thoraxwand?

- 5 De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:
1. Hoe kan de kans op postoperatief seroom na mastectomie zo laag mogelijk worden gemaakt?
 2. Wat zijn indicaties voor postoperatieve radiotherapie van de thoraxwand ongeacht type operatie en ongeacht respons op eventuele neoadjuvante systeemtherapie?
 3. Wat zijn overige indicaties voor postoperatieve radiotherapie van de thoraxwand na primair chirurgische behandeling?
- 10
4. Wat zijn overige indicaties voor postoperatieve radiotherapie van de thoraxwand na behandeling met neoadjuvante systeemtherapie?

Aanbevelingen

Ad 1. - Sluit bij voorkeur de wondholte na mastectomie volgens de 'quilting' techniek

Ad 2. Verricht postoperatieve radiotherapie van de thoraxwand wanneer sprake is van één van onderstaande kenmerken:

- thoraxwand recidief zonder eerdere bestraling van de thoraxwand
- (meer dan) focaal niet vrije snijvlakken (re-excisie niet mogelijk)
- cT4 en/of (y)pT4 borstkanker
- $\geq$ cN2
- $\geq$ (y)pN2

Ad 3. Verricht postoperatieve radiotherapie van de thoraxwand na primaire chirurgie wanneer sprake is van

- pT3N1(SWK/OKD); in het geval van micrometastase zonder risicofactoren^ valt afzien van radiotherapie van de thoraxwand te overwegen.

Overweeg middels shared-decision making postoperatieve radiotherapie van de thoraxwand na primaire chirurgie wanneer sprake is van:

- pT3N0(i-/i+)(SWK) met ≥ 1 risicofactor^

Verricht GEEN postoperatieve radiotherapie van de thoraxwand na primaire chirurgie wanneer sprake is van:

- pT0-2N0(i-/i+) (SWK)
- pT0-2N1(OKD/SWK)
- pT3N0(i-/i+) (SWK) zonder risicofactoren^

Ad 4. Verricht postoperatieve radiotherapie van de thoraxwand na neoadjuvante systeemtherapie wanneer sprake is van:

- cT1-2N0-1(≤ 3 axillaire klieren) / ypN1(SWK/OKD); overweeg in het geval van HR+/HER2- zonder risicofactoren af te zien van radiotherapie van de thoraxwand.
- cT3N0-1(≤ 3 axillaire klieren) / ypN1(SWK/OKD)

Overweeg middels shared-decision making postoperatieve radiotherapie van de thoraxwand na neoadjuvante systeemtherapie wanneer sprake is van onderstaande:

- cT3N0-1(≤ 3 axillaire klieren) / ypT+N0(i-/i+)(SWK/OKD), overweeg bij cT3N0/ypT+N0(i-/i+) HR+/HER2- zonder risicofactoren af te zien van radiotherapie van de thoraxwand.

Verricht GEEN postoperatieve radiotherapie van de thoraxwand na neoadjuvante systeemtherapie wanneer sprake is van een onderstaande kenmerken:

- cT1-2N0-1(≤ 3 axillaire klieren) / ypN0(i-/i+)(SWK/OKD)
- cT3N0-1(≤ 3 axillaire klieren) / ypTON0(i-/i+)(SWK/OKD)

[^] Risicofactoren: leeftijd ≤ 40 jr, graad 3, (lymf-)angioinvasie, triple negativiteit

NB: Alle aanbevelingen zijn gebaseerd op systeemtherapieën volgens huidige standaarden. Indien geen systeemtherapie: RT beleid 1 stap escaleren.

Waarom deze aanbeveling?

In 2025 zijn de resultaten gepubliceerd van meerdere studies die gekeken hebben naar de meerwaarde van postoperatieve radiotherapie na mastectomie (al dan niet middels subgroep analyses). De uitkomsten van deze studies hebben geleid tot een aanpassing van de indicaties voor thoraxwandbestraling.

Eindoordeel: Sterke aanbeveling voor

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

In geval van voorkeur van de patiënt of indien MST gecontra-indiceerd wordt geacht, is mastectomie inclusief adequate okselstadiëring de aangewezen behandeling. In de Nederlandse populatie wordt vijf jaar na een mastectomie bij 3,45% van de patiënten een lokaal recidief vastgesteld (van der Heiden, 2016).

Preventie seroom na mastectomie

De meest voorkomende complicatie na mastectomie is het ontstaan van postoperatief seroom (3-85%)(Bastelaar, 2018). Dit kan leiden tot frequentere polibezoeken, puncties en infectie. Een strategie om de seroom na mastectomie te verminderen is het gebruik van de 'quilting' techniek, waarbij zorgvuldig de hele wondholte wordt gesloten met hechtingen.

In een gecombineerde prospectieve en retrospectieve cohortstudie uit Nederland werd een duidelijke afname van klinisch significant seroom (CSS) gezien (seroom incidentie 12.9% in quilt cohort vs 62.3% in controle cohort ($p < 0.001$)(van Zeelst, 2022).

Een uitgebreide systematisch review en meta-analyse van 21 studies (10 RCTs, 7 prospectieve cohort studies en 4 retrospectieve studies) met totaal 3473 patiënten (1736 in de quilting groep vs 1737 in de controle groep) liet na quilten significant minder seroom ($p < 0.00001$), minder totaal drainage volume ($p < 0.00001$), korter aantal dagen tot drain verwijdering ($p < 0.00001$) en kortere opnameduur ($p < 0.00001$) zien, waarbij er geen verschil werd geobserveerd in complicaties (wondinfectie, huidnecrose, hematoom, huidintrekkingen)(van Morarasu, 2022).

Het gebruik van meerdere doorlopende rijen oplosbare hechting ('barbed suture': zoals StratafixTM of V-LockTM) met een onderlinge afstand van 2-3 cm lijkt een goede techniek. (Van Zeelst, 2023). Daarbij kan een drain veilig achterwege gelaten worden na het gebruik van quilt hechtingen (ten Wolde, 2019).

Het gebruik van quilt hechtingen heeft geen nadelig lange termijn effect op cosmetiek, schouder functie en postoperatieve pijn (van Zeelst, 2025).

De lopende gerandomiseerde step wedge QUILT studie in Nederland zal meer inzicht geven in waarde van quilten (van Zeelst, 2023).

Postoperatieve radiotherapie

Postoperatieve radiotherapie na mastectomie vermindert de kans op een locoregionaal recidief met een factor 3 à 4 (EBCTCG 2000; EBCTCG 2014). Bij patiënten met positieve klieren, werd in de EBCTCG-analyse ook een betere borstkanker specifieke overleving gevonden bij patiënten die post-mastectomie radiotherapie kregen, waarbij dit ook regionale radiotherapie omvatte. Uit de EBCTCG data en andere studies (Darby, 2005; EBCTCG 2005; Hoening, 2006; Hoening, 2007; Taylor, 2006; Taylor, 2007) is echter gebleken dat radiotherapie uit vroegere tijden een oversterfte gaf door cardiale morbiditeit. Dit geldt met name bij linkszijdige tumoren en parasternale bestraling.

Een meer recente meta-analyse (EBCTCG 2023) laat zien dat bestraling met modernere technieken, waarbij het hart maximaal gespaard kan worden, niet leidt tot een significant effect op niet-borstkanker gerelateerde sterfte. Het voordeel van radiotherapie op tumor specifieke overleving wordt gezien in patiënten waarbij locoregionaal inclusief de thoraxwand is bestraald, waarbij de mate van het effect afhangt van de locoregionale uitgebreidheid van de borstkanker (EBCTCG 2023). In de EBCTCG meta-analyses zijn geen studies geïncludeerd waarin patiënten met neoadjuvante systeemtherapie zijn behandeld. Er zijn wel studies die tonen dat, met name in patiënten met klierpositieve borstkanker, radiotherapie na mastectomie zowel de locoregionale controle als de algehele overleving verbetert (Huang, 2004).

Meer dan de helft van de locoregionale recidieven na een mastectomie zonder radiotherapie komen in de thoraxwand voor (DBCCG Nielsen, 2006; Katz, 2000; Zhao, 2020).

Op grond van het geschatte risico op een lokaal recidief zonder radiotherapie, in combinatie met de geschatte levensverwachting van de patiënt onafhankelijk van de borstkanker en de verwachte effectiviteit van de eventueel toe te dienen systeemtherapie, kan een schatting gemaakt worden van het verwachte voordeel van radiotherapie van de thoraxwand.

In 2025 zijn de resultaten gepubliceerd van meerdere studies die gekeken hebben naar de meerwaarde van postoperatieve radiotherapie na mastectomie (al dan niet middels subgroep analyses). De uitkomsten van deze studies hebben geleid tot een aanpassing van de indicaties voor thoraxwandbestraling.

Studies in geval van primaire chirurgie

In de SUPREMO trial zijn tussen 2006 en 2013 ruim 1600 patiënten geïncludeerd met een stadium II mammacarcinoom (pT2N0 met risicofactoren (n=388) of pT1-2N1 (n=1201) of pT3N0 (n=7)), en zij werden gerandomiseerd tussen wel of geen thoraxwandbestraling (Kunkler, 2025). Nagenoeg alle patiënten zijn primair chirurgisch behandeld en ongeveer 80% heeft een okselklierdissectie ondergaan. Het lokaal recidief risico in deze patiëntenpopulatie werd voorheen ingeschat op ca. 5-15%. SUPREMO laat zien dat dit risico met modernere beeldvorming en systemische middelen, een stuk lager ligt. Alhoewel het lokaal recidief risico door thoraxwandbestraling significant wordt verlaagd met een HR van 0.45, is de absolute winst zeer beperkt: 10-jaars lokaal recidief risico's met en zonder bestraling zijn resp. 1.1% en 2.5%. De overall survival is in beide groepen gelijk (10-jaars OS 81%). Ook al zijn er nagenoeg geen patiënten met pT3N0 borstkanker in de SUPREMO trial geïncludeerd, is de inschatting dat ook voor deze groep patiënten eenzelfde beperkte winst in lokale controle geldt. Gezien sinds 2013 de behandeling van borstkanker alleen maar verder is verbeterd (en daarmee de borstkanker mortaliteit alleen maar verder is afgenomen) is de inschatting dat de absolute winst van thoraxwandbestraling in de groep patiënten die aan de inclusiecriteria van SUPREMO voldoen in de huidige tijd minder zal zijn.

De SUPREMO trial liet verder zien dat moderne bestralingsbehandelingen een laag risico op lange termijn toxiciteit hebben (let wel, late toxiciteit kan ook nog na 10 jaar optreden).

In de Zweedse SENOMIC-studie ondergingen 455 patiënten, met een invasieve tumor en cN0/pN1mi, een mastectomie en schildwachtklierprocedure. Van deze patiënten kreeg 22% lokale radiotherapie, 10.5% locoregionale radiotherapie en 67.5% kreeg geen radiotherapie. Endocriene therapie werd

voorgeschreven aan 91% van de patiënten. Na een mediane follow-up van 53 maanden kreeg 3.1% van de patiënten een geïsoleerd axillair recidief en 2.2% een lokaal recidief. De geschatte vijf-jaars event-free-survival was 87% (84.9% (95%CI 80.3-89.8) zonder radiotherapie; 89.3% (95%CI 81.7-97.6) met thoraxwandbestraling; 93.4% (95%CI 86.5-100) met locoregionale bestraling, $p=0.307$). Er werden geen significante verschillen gevonden tussen wel versus niet bestraalde patiënten. Vijf-jaars overall survival was 92% (Andersson, 2025).

In 2024 zijn de resultaten van de BOOG 2013-07 studie gepubliceerd, een observationele registratie studie naar patiënten met cT1-2N0 borstkanker met 1 tot 3 positieve schildwachtklieren en behandeld met mastectomie (de Wild, 2024). In deze studie werden de uitkomsten van verschillende okselbehandelingen gepresenteerd, waaronder een groep patiënten die geen okselklierdissectie en geen regionale bestraling ondergingen ($n=219$). Van deze groep patiënten onderging slechts 4% thoraxwandbestraling. Deze groep patiënten had een hogere leeftijd en meer gunstigere tumor kenmerken dan de andere groepen. De overige groepen ondergingen een okselklierdissectie of regionale radiotherapie of beide, waarin in toenemende mate ook de thoraxwand was bestraald (in respectievelijk 15.8%, 76.2% en 100% van de patiënten). Ook in deze studie was het 5-jaars lokaal recidief percentage erg laag met 1.7% voor het gehele cohort, variërend van 1.0% (in groep behandeld met regionale radiotherapie +/- OKD) tot 2.5% (in groep zonder aanvullende regionale behandeling). In de groep die geen aanvullende okselbehandeling onderging, werd een significant slechtere totale overleving gevonden van 79% (dit was 87.2% tot 89.7% voor de andere behandelgroepen), maar dit werd verklaard door een hoger percentage niet-kanker gerelateerde overlijdens. Op basis van deze resultaten lijkt dat in de dagelijkse praktijk in deze groep patiënten goede patiëntselectie plaatsvindt voor wel/niet achterwege laten van okselbehandeling.

Studies in geval van neoadjuvante systemische therapie

In 2022 zijn de 5-jaars resultaten van de Nederlandse RAPCHEM studie gepubliceerd (de Wild, 2022). Deze studie liet de uitkomsten zien van een consensus-based richtlijn voor radiotherapie in 838 cT1-2N1 (≤ 3 axillaire klieren) patiënten behandeld met neoadjuvante systeemtherapie tussen 2011 en 2015. In deze studie onderging ook zo'n 80% van de patiënten een okselklierdissectie en 43% onderging een mastectomie. In patiënten met een ypN0 status was het behandeladvies géén regionale radiotherapie (dit betrof ook geen thoraxwandbestraling na mastectomie). Patiënten met ypN+ ziekte ondergingen in alle gevallen wel regionale radiotherapie (inclusief de thoraxwand na mastectomie). Voor alle behandelgroepen was het locoregionale recidief risico (zonder synchrone afstandsmetastasen) ook in deze studie laag met 2.2% op 5 jaar (variërend van 2.1% tot 2.3% tussen de groepen). Ook het recidiefvrije interval (86.4%) en de overall survival (92.2%) waren voor de gehele populatie goed, waarbij deze uitkomsten logischerwijs beter waren voor de laag-risico groepen dan voor de intermediate- en hoog-risico groepen. In lijn met de B51 studie, toont de RAPCHEM studie dus dat thoraxwandbestraling veilig achterwege gelaten kan worden in cT1-2N1 (≤ 3 axillaire klieren) patiënten met een ypN0 status na neoadjuvante systeemtherapie.

In de in 2025 gepubliceerde NSABP B-51-RTOG 1304 trial werden tussen 2013 en 2020 in totaal 1556 patiënten met cT1-3cN1 borstkanker en ypN0 na neoadjuvante systeemtherapie geïnccludeerd en gerandomiseerd tussen wel of geen regionale radiotherapie (Mamounas, 2025). De cN1 status betrof patiënten met positieve klieren in de oksel conform de AJCC definitie. De studie vond voor geen van de oncologische uitkomsten significante verschillen tussen beide behandelarmen. De 5-jaars invasief recidief vrije overleving met en zonder radiotherapie waren 92.7% en 91.8% en de 5-jaars lokaal recidiefpercentages waren resp. 0.8% en 0.3%. Met ook in deze studie een uitstekende en gelijke overall survival in beide groepen (na 5 jaar 94%).

Ongeveer 50% van de patiënten in deze studie onderging een okselklierdissectie en bijna 700 patiënten ondergingen een mastectomie. Na een mastectomie werd de thoraxwand alleen bestraald in patiënten die voor regionale radiotherapie hadden geloot. Subgroep analyses voor patiënten die een mastectomie hadden ondergaan toonden 5-jaars invasief recidief vrije overleving met en zonder

radiotherapie van 92.6% en 89.5% (NS). Subgroep analyses o.b.v. andere stratificatie variabelen lieten ook geen significante verschillen zien. In patiënten zonder pCR in de borst leek wel een trend te zijn tot meer baat van radiotherapie (90.3% vs 87.8%) dan in patiënten met pCR van de borst (93.5% vs 93%) (Mamounas, 2025). Exploratieve subgroep analyses suggereren dat er mogelijk verschillen in het effect van radiotherapie bestaan in patiënten met triple negatieve borstkanker (radiotherapie mogelijk negatief effect) en in patiënten met HR+HER2- borstkanker (radiotherapie mogelijk positief effect). Gezien de exploratieve aard van deze analyses moet dit wel met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

Een Nederlandse cohort studie (de Wild, 2024) met 6580 patiënten met cT1-4N0-3M0 borstkanker behandeld met neoadjuvante systeemtherapie in 2005-2019 toonde een 5-jaars algehele overleving van 87.2%. Dit was 92.4% voor patiënten met een ypN0-status (94.4% voor cN0ypN0; 90.1% voor cN+ypN0) en statistisch significant beter dan 78.6% voor patiënten met een ypN+-status (85.4% voor cN0ypN+; 77.5% voor cN+ypN+). Deze bevinding werd gezien in alle subtypen en zowel in patiënten met als zonder complete respons in de borst. Patiënten met een cN1-3ypN0 status hadden een significant betere 5-jaars overleving dan patiënten met een cN1-3ypN+ status (bijv. 84.2% in cN3ypN0 (n=603) vs. 79.8% in cN1ypN+ (n=6281), p=0.035). Gezien het negatieve effect van de ypN+ status op de algehele overleving minder uitgesproken is in HR+HER2- borstkanker, is voor dit subtype een apart advies opgenomen om overbehandeling in deze groep te voorkomen. Juist bij dit subtype is namelijk in de meerderheid van de patiënten sprake van restziekte. Op basis van een meta-analyse naar axillaire respons in cN+ patiënten is de kans op ypN+ 82% in HR+HER- borstkanker en zelfs 87% in Luminal A borstkanker (Samiei, 2021).

Overige overwegingen tav klierstatus

De SUPREMO-studie was gebaseerd op patiënten met een pN1-status na een okselklierdissectie. Formeel gezien is deze studie minder goed toepasbaar op de huidige praktijk, waarin steeds vaker wordt gekozen voor okselsparende behandelingen. Desondanks heeft de expertgroep, op basis van enkele aannames, toch een advies kunnen formuleren, waarbij de indicatie voor thoraxwandbestraling voor een deel van de patiënten is komen te vervallen, en waarbij achterwege laten van thoraxwandbestraling bij een ander deel van de patiënten overwogen kan worden.

Voor de meeste patiënten met een pN1-status blijft de ziekte beperkt tot de oksel, en zij zullen naar verwachting geen voordeel hebben van radiotherapie van de thoraxwand (SUPREMO). Wanneer er echter indicatie is voor regionale bestraling — bijvoorbeeld bij klinische verdenking of een geschatte status van $\geq$ pN2 — wordt locoregionale bestraling inclusief de thoraxwand aanbevolen.

Alhoewel voor de cN1 status in de B51 trial de AJCC definitie werd aangehouden ongeacht het aantal klieren, is de gedachte dat een formele cN1 status over het algemeen minder positieve okselklieren omvat dan een formele cN2a of cN3 status. Derhalve is in de aanbevelingen naast de formele cN-status ook onderscheid gemaakt tussen maximaal 3 of meer dan 3 positieve klieren voorafgaand aan neoadjuvante systeemtherapie.

Risicofactoren

Voor sommige tumoren wordt een aantal risicofactoren meegenomen in de afweging om radiotherapie van de thoraxwand achterwege te laten.

Als risicofactoren kunnen gezien worden: Graad 3, (lymf-)angioinvasie, triple negativiteit en leeftijd $\leq$ 40 jaar. In patiënten die neoadjuvant behandeld zijn, hangt de respons op systeemtherapie sterk samen met het recidief risico, vooral in HER2+ en triple negatieve borstkanker. Respons is niet als risicofactor op zich meegenomen, omdat de respons in de borst en oksel is meegenomen bij de indeling van de verschillende risicogroepen.

Opgemerkt dient te worden dat deze factoren weliswaar prognostisch van belang zijn (hogere recidiefkans), maar niet per definitie predictief voor het effect van radiotherapie. Over triple

negativiteit kan (op basis van SUPREMO, NSABP B51/ RTOG 1304) gediscussieerd worden of thoraxwandbestraling het risico op lokaal recidief verlaagt. Een publicatie op basis van de SEER-data in patiënten met een pT1-2N1M0 triple negatief mammacarcinoom, toont echter wél overlevingsvoordeel van thoraxwand-radiotherapie ten opzichte van geen thoraxwand-radiotherapie (Wang, 2020). De risicofactor wordt wel meegenomen, temeer omdat de verwachting is dat patiënten met een triple negatieve pT3N1 tumor, die niet neoadjuvant behandeld zijn, waarschijnlijk ook niet adjuvant systemisch behandeld worden. In die gevallen is de verwachting dat thoraxwand-radiotherapie het lokaalrecidiefrisico wel degelijk verlaagt. Voor de indicatie van regionale klierbestraling zie module Regionale behandeling.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs kon niet worden vastgesteld, omdat geen systematische literatuuranalyse met GRADE beoordeling is uitgevoerd.

Waarden en voorkeuren van patiënten

In subgroepen waar een harde indicatie voor bestraling van de thoraxwand bestaat of juist geen indicatie bestaat, is in de aanbevelingen minder expliciet aandacht besteed aan de afweging tussen behandelopties.

Doordat er nu minder indicaties zijn voor bestraling van de thoraxwand, geeft dit voordelen voor mensen die een borstreconstructie wensen. Dit gezien de combinatie van bestraling van de thoraxwand en reconstructie een verhoogd risico op complicaties geeft en daarmee nadelig de kwaliteit van leven kan beïnvloeden. Bij de besluitvorming is het van belang dat patiënten goed worden geïnformeerd over de verwachte voor- en nadelen van radiotherapie, waaronder mogelijke vroege en late gevolgen van de behandeling.

Kostenaspecten

De interventie leidt naar verwachting tot minder kosten ten opzichte van de huidige zorg, doordat er nu minder indicaties zijn voor bestraling van de thoraxwand en dit in de praktijk derhalve minder vaak zal worden uitgevoerd. Het ontstaan van minder complicaties, door preventie seroom, en minder vaak combinatie thoraxwandbestraling en reconstructie, leidt tevens tot minder kosten ten opzichte van de huidige zorg.

Gezondheidsgelijkheid ((health) equity/equitable)

De interventie leidt naar verwachting niet tot een mogelijke afname of toename van gezondheidsgelijkheid.

Aanvaardbaarheid

Ethische aanvaardbaarheid

De interventie lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. De werkgroep voorziet geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

De interventie heeft naar verwachting minder milieu-impact ten opzichte van de huidige zorg. Dit doordat het aantal indicaties voor postoperatieve radiotherapie van de thoraxwand afneemt, waardoor er minder bestralingsbehandelingen zullen worden uitgevoerd en minder reisdreigingen zullen plaatsvinden van patiënten (en personeel). Door voorkomen of verminderen van seroom zijn ook minder postoperatieve controles geïndiceerd, met minder reisdreigingen, antibioticagebruik en heroperaties tot gevolg.

De werkgroep/het cluster is van mening dat de milieu-impact geen doorslaggevende rol speelt in de richting van de aanbeveling.

Haalbaarheid

De interventie lijkt wel haalbaar. De interventie is over het algemeen al standaardzorg in de praktijk. Behandeling kan plaatsvinden in alle radiotherapiecentra in Nederland.

5

Module 6.2.5. Beleid bij positieve SN

Uitgangsvraag

Wat is de aanbevolen behandeling voor patiënten met invasief carcinoom en een klinisch negatieve axilla, die bij de primaire chirurgische behandeling een tumorpositieve schildwachtklier (SN) hebben?

5

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de plaats van okselklierdissectie (OKD) voor patiënten met invasief carcinoom en een klinisch negatieve axilla, die bij de primaire chirurgische behandeling een tumorpositieve schildwachtklier (SN) hebben?
2. Wat is de waarde van axillaire radiotherapie in plaats van okselklierdissectie (OKD) bij patiënten met invasief carcinoom en een klinisch negatieve axilla, die bij de primaire chirurgische behandeling een tumorpositieve schildwachtklier (SN) hebben?

10

Aanbeveling(en)

Verricht geen okselklierdissectie (OKD) bij een tumorpositieve schildwachtklier na borstsparende behandeling i.v.m. een cT1-3N0 mammacarcinoom.

Laat axillaire radiotherapie achterwege bij micrometastasen.

Behandel met axillaire radiotherapie bij macrometastasen. De uitgebreidheid hangt af van risicofactoren*

- Level I-II en interpectoraal zonder risicofactoren of bij een enkele risicofactoren
- Overweeg meenemen level III-IV bij meerdere risicofactoren

15

* **Risicofactoren:** triple-negatief, tumorgrootte > 3 cm, graad 3, lymfangio-invasie, extranodale extensie. De verhouding tussen het aantal tumorpositieve schildwachtklieren en het totale aantal verwijderde schildwachtklieren (SN-ratio) kan aanvullend worden meegenomen in de risicostratificatie. Een lage SN-ratio betekent een beperkte axillaire betrokkenheid en een hoge SN-ratio een grotere kans op aanvullende niet-schildwachtkliermetastasen.

20

Waarom deze aanbeveling?

Op basis van meerdere randomized controlled trials (RCT's) blijkt dat het weglaten van een OKD bij patiënten met een tumorpositieve schildwachtklier geen slechtere uitkomsten geeft voor ziektevrije overleving, recidief of algehele overleving, terwijl het risico op arm-lymfoedeem aantoonbaar lager is; daarom is er gekozen voor een sterke aanbeveling tegen het uitvoeren van een OKD in deze patiëntengroep.

25

Op basis van meerdere RCT's kunnen we concluderen dat regionale radiotherapie hiervoor een equivalent alternatief is. Op basis van de beschikbare gegevens kan echter niet worden geconcludeerd dat verdere axillaire behandeling bij alle patiënten achterwegen kan blijven; de extensie van axillaire/regionale radiotherapie dient te worden afgestemd op een inschatting van additionele klierlast o.b.v. risicofactoren.

30

Eindoordeel:

Conditionele aanbeveling

35

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Het weglaten van een okselklierdissectie (OKD) bij patiënten met een tumorpositieve schildwachtklier (SN) leidde in de onderzochte studies niet tot slechtere uitkomsten op het gebied van recidiefvrije overleving en ziektevrije overleving; beide uitkomsten waren zelfs licht in het

40

voordeel van het weglaten van OKD. Het risico op recidief leek daarentegen iets hoger bij het weglaten van een OKD. Alle gevonden effecten voor deze cruciale uitkomstmaten vielen echter binnen de vooraf gestelde grenzen voor klinische relevantie en non-inferioriteit. Hiermee kan het weglaten van OKD als een niet-inferieure behandeloptie worden beschouwd.

Ook de belangrijke uitkomstmaat algehele overleving was licht in het voordeel van het weglaten van een OKD en kan als niet-inferieur worden beschouwd. Beide groepen lieten bovendien een klinisch relevante verbetering in kwaliteit van leven zien, zonder verschil tussen het weglaten van een OKD en het uitvoeren van een OKD na één jaar follow-up. Dit suggereert dat de kwaliteit van leven na één jaar vergelijkbaar is tussen beide behandelopties.

In de AMAROS-studie werden OKD en axillaire bestraling met elkaar vergeleken. De kans op lymfoedeem was na regionale bestraling kleiner dan na een OKD (Bartels, 2022). Het weglaten van OKD heeft derhalve een voordelig effect.

Plaats van radiotherapie

In bovengenoemde studies was er heterogeniteit in de behandeling van de axilla en levels van bestraling van de axilla bij (regionale) radiotherapie. Zowel in de AMAROS als in de SENOMAC-studie werden patiënten behandeld met regionale radiotherapie. In de AMAROS omvatte dit axilla level I tot IV (met bestraling van de mamma interna op indicatie) en bevatte dus een breder anatomisch gebied dan een OKD (Donker et al, 2014). De SENOMAC-trial bevestigde dat het achterwege laten van OKD veilig is bij 1-2 positieve klieren in een bredere patiëntenpopulatie (inclusief mastectomie en T3). In de SENOMAC-studie was er variatie in bestraalde levels, afhankelijk van lokale praktijk en risicofactoren. In een subanalyse van patiënten met HER2-negatieve ziekte (Skarping, 2024) waren risicofactoren voor high nodal burden aantal macrometastasen, aanwezigheid van micrometastasen, SLN ratio, ENE, en tumor size.

In de literatuur worden diverse factoren, primaire tumorkenmerken en SLN karakteristieken beschreven voor kans op additionele klierlast (o.a. MSKCC nomogram [van Zee, 2003], van la Parra [2011], Lucerne Toolbox 2 [Kaidar-Person, 2023]). De belangrijkste factoren zijn tumorgraad, tumorgrootte, lymfangio-invasieve groei, extranodale extensie en de verhouding tussen positieve en onderzochte sentinel nodes (SLN-ratio). Daarnaast speelt tumorbiologie (subtype) een belangrijke rol.

In de studies van Giuliani (ACOSOG Z0011), Tinterri (SINODAR) en Sola werd geen standaard axillaire radiotherapie gegeven in de experimentele arm (dit is de SLNB arm). In de Z011 trial ontving een deel van de patiënten door hoge tangentiële velden op de mamma wel incidentele dosis op level I-II. Daarbij werd deze eerder gestopt wegens slechte inclusie.

In de studie van Galimberti ontving slechts een klein percentage van de SLNB patiënten axillaire radiotherapie, waarbij eenzelfde percentage patiënten in de controle arm axillaire radiotherapie ontving (+5%). Ook in deze studies, waarin regionale radiotherapie niet standaard werd toegepast, werd geen verschil in overleving of recidief gevonden.

We kunnen concluderen dat een OKD geen plaats heeft in de behandeling van een tumorpositieve sentinel node. Op basis van de beschikbare gegevens kan niet worden geconcludeerd dat er geen verdere axillaire behandeling nodig is voor alle patiënten; de mate van extensie van axillaire radiotherapie blijft onderwerp van discussie. Aangezien er geen lopende gerandomiseerde studies zijn die deze specifieke vraag beantwoorden, zijn de huidige aanbevelingen primair gebaseerd op expert opinion en een risico-inschatting van additionele klierlast.

Kwaliteit van bewijs

De overall kwaliteit van bewijs is laag. Dit betekent dat we onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaten.

Er is afgewaardeerd vanwege ernstige:

- 5 • Risk of Bias: methodologische beperkingen op het gebied van loss-to-follow-up en invloed van de industrie.
- Imprecisie: onnauwkeurigheid, omdat het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische relevantie overschrijdt of de optimale steekproefgrootte niet behaald is.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

- 10 Er is sprake van medische overbehandeling wanneer bij een tumorpositieve schildwachtklier routinematig een okselbehandeling wordt verricht, terwijl dit geen aantoonbaar voordeel oplevert voor de ziektevrije overleving of kwaliteit van leven. Integendeel, het weglaten van een okselbehandeling gaat mogelijk gepaard met een betere ziektevrije overleving en leidt aantoonbaar tot minder kans op lymfoedeem. Omdat de balans uitvalt in het voordeel van minder invasief
- 15 behandelen en er geen relevante voordelen zijn van het uitvoeren van een okselbehandeling, zijn er geen ongewenste effecten om met patiënten te bespreken. Voor veel patiënten zal dit bijdragen aan een voorkeur voor het vermijden van onnodige ingrepen.

Kostenaspecten

- 20 De interventie levert minder kosten ten opzichte van de controle behandeling. Er is geen verschil in effectiviteit.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

- 25 De interventie leidt niet tot een verandering van gezondheidsgelijkheid aangezien er een behandeling wordt weggelaten.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

- 30 De interventie lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

Bij de interventie spelen duurzaamheidsaspecten geen rol.

Haalbaarheid

- 35 De interventie lijkt haalbaar. De interventie is over het algemeen al standaardzorg in de praktijk.

Module 7.1 Diagnostiek bij inflammatoire borstkanker

Uitgangsvraag

Wat is de meest geschikte diagnostische aanpak bij verdenking op inflammatoire borstkanker?

5 Subuitgangsvragen:

1. Welke klinische kenmerken zijn bepalend voor het stellen van de diagnose inflammatoire borstkanker?
2. Welke beeldvormende onderzoeken dragen bij aan het stellen van de diagnose en het bepalen van de stadiëring van de ziekte?
- 10 3. Wat is de rol van pathologisch onderzoek, inclusief huidbiopten, bij het bevestigen van de diagnose?
4. Wat is de rol van FDG-PET/CT bij de stadiëring van inflammatoire borstkanker?
5. Welke aanvullende diagnostiek is nodig om metastasen of systemische betrokkenheid vast te stellen?

15

Aanbeveling(en)

Stel de diagnose inflammatoire borstkanker primair op basis van klinische kenmerken:

- een snel ontstane (meestal binnen drie maanden) zwelling, en
- roodheid en oedeem van één derde of meer van de borst, met of zonder palpabele massa.

Bevestig de diagnose door histologisch bewijs van invasief carcinoom, verkregen via een biopt uit de aangedane borst en -indien van toepassing- suspecte lymfklieren. Overweeg een huidbiopt bij klinische verdenking; afwezigheid van dermale tumor-embolieën sluit inflammatoire borstkanker niet uit, en een huidbiopt is vooral geïndiceerd bij atypische presentatie of differentiaaldiagnose.

Leg bij voorkeur de uitgangssituatie vast in het elektronisch patiëntendossier met klinische foto's en gebruik het scoringssysteem beschreven door Jagsi et al. Noteer in het MDO de TNM score met specifiek de T4d classificatie.

Verricht standaard beeldvorming bestaande uit mammografie beiderzijds en echografie van aangedane borst en oksel. Verricht een aanvullende MRI ter beoordeling van de primaire laesie en de lokale uitbreiding en ter beoordeling van therapierespons.

Gebruik FDG-PET/CT bij voorkeur voor stadiëring van inflammatoire borstkanker.

Waarom deze aanbeveling?

- 20 Inflammatoire borstkanker is een zeldzame maar agressieve vorm van borstkanker die klinisch kan lijken op een banale mastitis, waardoor vertraging in de diagnose regelmatig voorkomt. Vroege herkenning, adequate histologische bevestiging en volledige stadiëring zijn essentieel voor optimale behandelplanning. FDG-PET/CT heeft meerwaarde bij de detectie van afstandsmetastasen (Groheux, 2013; van Uden, 2020) en MRI bij de beoordeling van lokale uitgebreidheid en therapierespons (Dawood, 2011; Ueno, 2018; Cardoso, 2019).

25

Eendoordeel: sterke aanbeveling voor

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

- 30 De wetenschappelijke onderbouwing bestaat hoofdzakelijk uit retrospectieve cohortstudies en systematische reviews over beeldvorming en stadiëringsonderzoek (Groheux, 2013; van Uden, 2017;

van Uden, 2020; Warren, 2015), aangevuld met internationale consensusdocumenten en expert opinion (Dawood, 2011; Ueno, 2018; Cardoso, 2019; Jagsi, 2022). Prospectieve studies en gerandomiseerde onderzoeken ontbreken. In Nederland werd in de prospectieve registratie studie INFLAME een nieuwe diagnose inflammatoir borstkanker 125 keer gesteld in 3 jaar tijd (0.25% van totale incidentie). De aanbevelingen in deze module steunen daarom op een combinatie van literatuur, internationale consensus en klinische expertise.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Inflammatoire borstkanker (IBC) is zeldzaam en omvat minder dan 1% van alle nieuwe presentaties van borstkanker.

De tumorbiologie wordt gekenmerkt door snelle progressie, angiogenese en invasief gedrag (Alpaugh, 1999). Bij primaire diagnose zijn frequent lymfklier- en afstandsmetastasen aanwezig (van Uden, 2017), hetgeen gepaard gaat met een relatief ongunstige prognose (Mamouch, 2018).

Diagnose

Anamnese

Inflammatoire borstkanker is een klinische diagnose. Primair kenmerk is erytheem in >1/3e deel van de borst, al dan niet met oedeem of peau d'orange. Meestal is er geen palpabele zwelling. Let op de korte anamnese, <6 maanden (i.t.t. locally advanced borstkanker), geen borstvoeding of recente zwangerschap en gebrek aan reactie op antibiotica.

Lichamelijk onderzoek

Bij lichamelijk is meer dan één derde deel van de borst oedemateus, erythemateus, al dan niet met een 'peau d'orange' beeld, meestal zonder palpabele zwelling.

Omdat er interobserver variabiliteit bestaat ten aanzien van de inschatting van de uitgebreidheid van het erytheem is het raadzaam dit vast te leggen in het EPD met klinische foto's.

Gezien de inter observer variatie wordt aanbevolen klinische foto's vast te leggen en gebruik te maken van het scoringssysteem beschreven in Jagsi (2022) en Lynce (2025). Zie Figuur 1.

Priority Factor	Characteristic	Score		
		3	2	1
3	Timing of signs/symptoms	≤ 3 months	3-6 months	>6 months
3	Skin changes	Any peau d'orange	Skin edema/thickening over ≥ 1/3 of the breast	Focal skin edema/thickening (< 1/3 of the breast)
3	Swelling/engorgement of the breast	Clinically apparent enlargement of the breast or new asymmetry in breast size		Breast edema identified on imaging but not clinically detectable
2	Erythema or other skin discoloration: pink, red, darkened, bruising/purplish or serpiginous in character (2)	Complete or near complete involvement of the breast	Not nearly complete but greater than minimal involvement of the breast	Minimal involvement or ambiguous color change
2	Nipple abnormalities (2)	New nipple inversion	New nipple flattening or other asymmetry	Crusting of the nipple/areola without other nipple changes
2	Lymphatic emboli (2)	Dermal lymphatic emboli present without evidence of direct involvement of the dermis or epidermis	Non-dermal lymphatic emboli present in breast parenchyma or stoma	
1	Breast imaging	Diffuse involvement of breast parenchyma, with or without dominant mass		Enlargement of non-axillary nodes (internal mammary, supraclavicular, subpectoral, etc)

Figuur 1. Scoringssysteem zoals beschreven door Jagsi (2022) en Lynce (2025). Hierbij betekenen de opgetelde scores:

Very likely IBC	total score ≥ 42
Strong possibility IBC	25-41
Weak possibility IBC	14-24
Very unlikely IBC	<14

5

Pathologie

De huid veranderingen worden veroorzaakt door tumor embolieën in de dermale lymfatische vaten. In een huidbiopsie worden deze tumor embolieën in 75% van de patiënten aangetroffen. Dit ondersteunt de diagnose maar is dus niet noodzakelijk om deze te stellen. Daarnaast kan dit ook voorkomen in patiënten met borstkanker zonder enige klinische aanwijzing van inflammatie en deze patiënten worden dan ook niet als dusdanig gediagnosticeerd. Benadrukt moet worden dat een negatief huidbiopsie, inflammatoir mammacarcinoom niet uitsluit. Volgens internationale consensus is de voorkeur om 3x een core biopsie te doen van een eventueel gevonden primaire tumor. Inflammatoire borstkanker is relatief vaak hooggradig, triple-negatief of HER2-positief vergeleken met niet-inflammatoire borstkanker (Dawood, 2011; van Geel, 2025).

Aanvullende diagnostiek

Aanvullende diagnostiek ten aanzien van de status localis bestaat eventueel uit een huidbiopsie (NB. afwezigheid van lymfovasculaire embolieën sluit de diagnose inflammatoire borstkanker niet uit). Radiologische evaluatie bestaat uit mammografie, echografie en MRI. Gezien de hoge kans op afstandsmetastasen wordt stadiëringsonderzoek bij voorkeur verricht met FDG-PET/CT (van Uden, 2020). Met FDG-PET/CT kunnen meer metastasen worden gedetecteerd dan met conventionele beeldvorming (Groheux, 2013; van Uden, 2020). Bij patiënten met extracraniele metastasen kan een MRI van het cerebrum worden overwogen vanwege het verhoogde risico op hersenmetastasen (Warren, 2015).

Kwaliteit van het bewijs

Het beschikbare bewijs over diagnostiek bij inflammatoire borstkanker (IBC) komt voornamelijk uit retrospectieve cohortstudies, systematische reviews van observationele studies en internationale consensusdocumenten. Prospectieve studies ontbreken vrijwel volledig en gerandomiseerd onderzoek is niet haalbaar of niet beschikbaar vanwege de zeldzaamheid van de aandoening. Daarnaast bestaat er heterogeniteit tussen studies wat betreft patiëntselectie, gebruikte diagnostische technieken en gerapporteerde uitkomstmaten. Het cluster beoordeelt de algehele kwaliteit van het bewijs daarom als laag tot zeer laag. Desondanks zijn de resultaten van verschillende studies consistent en sluiten deze aan bij de klinische ervaring en internationale richtlijnen. Gezien de agressieve aard van IBC en de beperkte verwachting dat er op korte termijn sterker bewijs beschikbaar komt, acht de werkgroep de huidige onderbouwing voldoende om aanbevelingen te formuleren voor de diagnostische aanpak.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor patiënten met een verdenking op inflammatoire borstkanker is snelle diagnostische duidelijkheid van groot belang. De aandoening kent een agressief beloop en een relatief hoge kans op regionale en afstandsmetastasering, waardoor patiënten doorgaans bereid zijn aanvullende diagnostiek te ondergaan wanneer dit bijdraagt aan een nauwkeurige stadiëring en optimale behandelplanning. Tegelijkertijd kunnen onderzoeken zoals MRI en FDG-PET/CT belastend zijn door reistijd, onderzoeksduur, contrasttoediening en onzekerheid tijdens de diagnostische fase.

Het is belangrijk om te beseffen dat deze patiënten voorafgaand aan de diagnose mogelijk een paar keer verkeerd zijn gediagnostiseerd en verkeerde behandelingen hebben gekregen. Dit kan onbegrip en frustratie veroorzaken, naast de schok en het verdriet van de diagnose.

De werkgroep verwacht dat de meeste patiënten een voorkeur hebben voor een zo volledig mogelijke diagnostische evaluatie, zelfs wanneer dit gepaard gaat met extra onderzoeken. Bij patiënten met comorbiditeit, kwetsbaarheid, beperkte gezondheidsvaardigheden of logistieke beperkingen kunnen andere voorkeuren een rol spelen. Goede voorlichting over het doel en de consequenties van de verschillende diagnostische onderzoeken is daarom essentieel voor gezamenlijke besluitvorming.

Kosten (middelenbeslag)

De aanbevolen diagnostische strategie leidt naar verwachting tot hogere directe diagnostische kosten dan een beperkter diagnostisch traject, met name door het gebruik van MRI en FDG-PET/CT. Daar staat tegenover dat deze onderzoeken bijdragen aan een nauwkeurigere vaststelling van de lokale uitgebreidheid van ziekte en de aanwezigheid van afstandsmetastasen, waardoor onnodige of niet-passende behandelingen mogelijk kunnen worden voorkomen.

Er zijn geen specifieke kosteneffectiviteitsstudies voor de volledige diagnostische strategie bij IBC beschikbaar. Gezien de hoge kans op metastasen bij presentatie en de grote consequenties van onder- of overstadiëring acht het cluster de extra kosten gerechtvaardigd. Een adequate initiële stadiëring kan bovendien leiden tot een efficiënter behandeltraject en daarmee mogelijk aanvullende zorgkosten voorkomen.

Gezondheidsgelijkheid

De aanbevolen diagnostiek is in principe toegankelijk binnen het Nederlandse zorgsysteem en wordt vergoed vanuit de basisverzekering. Hierdoor worden directe financiële barrières voor patiënten beperkt.

Het is daarbij belangrijk dat verwijzing naar gespecialiseerde centra laagdrempelig plaatsvindt en dat patiënten passende ondersteuning krijgen bij het doorlopen van het diagnostische traject.

Aanvaardbaarheid

Ethische aanvaardbaarheid

De diagnostiek lijkt wel aanvaardbaar voor de betrokkenen. De werkgroep voorziet geen ethische bezwaren. De diagnostische strategie lijkt aanvaardbaar voor patiënten en zorgverleners. De werkgroep voorziet geen wezenlijke ethische bezwaren tegen het verrichten van uitgebreide beeldvorming en stadiëringsonderzoek, aangezien deze onderzoeken gericht zijn op het verkrijgen van een zo nauwkeurig mogelijke diagnose en behandelstrategie. De mogelijke belasting van aanvullende diagnostiek wordt gerechtvaardigd door de ernstige prognostische consequenties van gemiste regionale of afstandsmetastasen.

Duurzaamheid

De aanbevolen diagnostiek heeft naar verwachting een iets hogere milieu-impact dan een beperkter diagnostisch traject, onder meer door het gebruik van geavanceerde beeldvorming, radiofarmaca en aanvullende ziekenhuisbezoeken. De werkgroep is echter van mening dat duurzaamheid geen doorslaggevende rol speelt in de richting van de aanbeveling. Gezien de ernst van de aandoening en het belang van adequate stadiëring wegen de klinische voordelen zwaarder dan de beperkte additionele milieu-impact.

Haalbaarheid

De haalbaarheid van de beschreven diagnostiek hangt af van de beschikbaarheid van ervaren multidisciplinaire teams, MRI-capaciteit en toegang tot FDG-PET/CT. In Nederland zijn deze diagnostische voorzieningen breed beschikbaar binnen borstcentra en oncologische netwerken. De

aanbevolen diagnostiek sluit grotendeels aan bij de huidige klinische praktijk voor patiënten met een verdenking op inflammatoire borstkanker.

- 5 De werkgroep acht de diagnostiek daarom haalbaar. Wel kunnen regionale verschillen bestaan in wachttijden of beschikbaarheid van geavanceerde beeldvorming. Goede samenwerking tussen verwijzende ziekenhuizen en gespecialiseerde centra is van belang om vertraging in de diagnostische fase te voorkomen.

Module 7.2 Chirurgische behandeling bij inflammatoire borstkanker

Uitgangsvraag

Wat is de optimale chirurgische behandeling bij inflammatoire borstkanker (IBC) in de context van multimodale therapie?

5

Subuitgangsvragen:

1. Bij welke patiënten met inflammatoire borstkanker is chirurgie aangewezen, en welke criteria bepalen geschiktheid voor operatie na neoadjuvante behandeling?
2. Welke chirurgische benadering (aan borst en oksel) is optimaal bij inflammatoire borstkanker, en wat is de rol van borstsparende chirurgie ten opzichte van mastectomie?
3. Wat is de plaats van directe versus uitgestelde borstreconstructie bij inflammatoire borstkanker, en welke factoren bepalen de oncologische veiligheid en haalbaarheid daarvan?
4. Hoe dienen beslissingen over het chirurgisch beleid te worden genomen, en welke medische, functionele en persoonlijke aspecten moeten in overleg met de patiënt worden besproken?
5. Wat is de rol van chirurgie bij gemetastaseerd inflammatoir mammacarcinoom?

15

Aanbeveling(en)

Verricht een ablatie zonder directe reconstructie na neoadjuvante systeemtherapie, tenzij anders voorgesteld in het kader van een klinische studie. Verricht bij cN0 patiënten axillaire stadiering middels een SN met verwijdering van het omringende vet met 2-4 klieren daarin (okselsampling) zodat een responseevaluatie op die klieren verricht kan worden.

Verricht bij cN+ patiënten een okselklierdissectie (OKD). Overweeg bij cN1 patiënten met HER2 positief of TN mammacarcinoom en een gemarkeerde positief axillaire klier om OKD achterwege te laten bij pCR van de gemarkeerde klier.

Bij patiënten met de novo stadium IV inflammatoir mammacarcinoom wordt primaire systemische therapie aanbevolen om een optimale respons te bereiken. Patiënten dienen multidisciplinair te worden beoordeeld voor de indicatie voor een multimodale behandeling met chirurgie en eventueel radiotherapie voor lokale controle en palliatie van symptomen. Een palliatieve resectie kan worden overwogen ten behoeve van verbetering kwaliteit van leven.

De voor- en nadelen van de beschikbare behandelopties dienen in overleg met de patiënt zorgvuldig te worden afgewogen, waarbij de persoonlijke waarden en voorkeuren van de patiënt leidend zijn.

Waarom deze aanbeveling?

- 20 Gezien het agressieve karakter van inflammatoir mammacarcinoom, het ontbreken van prospectief bewijs voor chirurgische de-escalatie en de consistente internationale aanbevelingen, blijft een multimodale behandeling met mastectomie en okselchirurgie de standaard. Voor zorgvuldig geselecteerde patiënten met een uitstekende respons op neoadjuvante therapie kan beperkte de-escalatie van de okselbehandeling worden overwogen. De aanbevelingen zijn gebaseerd op
- 25 internationale consensus, retrospectieve studies en de biologische agressiviteit van inflammatoir mammacarcinoom. Hoewel er signalen zijn dat chirurgische de-escalatie van borst- en okselbehandeling bij geselecteerde patiënten mogelijk veilig is. Voor specifieke subgroepen (cN0 en geselecteerde cN1 HER2-positieve of triple-negatieve tumoren) kan beperkte de-escalatie worden overwogen na multidisciplinaire beoordeling.

30

Eindoordeel: Conditionele aanbeveling voor

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Behandeling

5 ***Aanbeveling chirurgische benadering primaire tumor***

Gezien de beperkt beschikbare data over de uitkomsten van borstsparende therapie in het geval van inflammatoire borstkanker in combinatie met het agressieve gedrag van de tumor, is de internationale consensus dat er een gemodificeerde radicale mastectomie (GRM) dient plaats te vinden als chirurgische behandeling na neoadjuvante chemo- en doelgerichte therapie (in geval van Her2 positiviteit) (Dawood, 2011). Dit wordt ook teruggevonden in bijvoorbeeld richtlijnen van de European Society of Medical Oncology (ESMO) en het National Comprehensive Cancer Network van de Verenigde Staten (NCCN) (Loibl, 2024; NCCN Breast Cancer Guidelines, v4). Gezien de trend van chirurgische de-escalatie en toename in klinische complete respons na neo-adjuvante systeemtherapie rijst de vraag of voor deze patiënt populatie een borstsparende therapie een mogelijkheid kan zijn. Vooralsnog is hier vanuit de literatuur geen antwoord op door gebrek aan (prospectieve) data.

Daarnaast is er terughoudendheid omdat ondanks de multimodale behandeling en verbetering van systemische therapie de afgelopen jaren, de overleving nog altijd lager is dan die van patiënten met 'niet-inflammatoire borstkanker' (van Uden, 2019; Arias-Pulido, 2021). Zo wordt er gezien dat de kans op een pathologisch complete respons na NAC een stuk lager ligt bij inflammatoire borstkanker en dat de Residual Cancer Burden (RCB)-score onafhankelijk geassocieerd was met overleving. Daarnaast hebben patiënten met inflammatoire borstkanker lage hoeveelheden tumor-infiltrerend lymfocyten wat een voorspeller is voor een slechte respons op NAC (De Schepper, 2024). Vrije snijvlakken postoperatief sluiten verdere huiduitbreiding door tumorembolieën niet uit, waardoor aanvullende radiotherapie van de thoraxwand noodzakelijk is (zie apart gedeelte m.b.t. richtlijn radiotherapie bij inflammatoire borstkanker (Newman, 2023).

Wanneer er wordt afgeweken van de richtlijn daalt daarmee de overleving van patiënten met inflammatoire borstkanker, derhalve wordt deze multimodale behandeling ook in deze richtlijn geadviseerd (Drapalik, 2022).

30 Een recente meta-analyse laat zien dat borstbesparende therapie na NAC oncologisch niet inferieur is aan ablatieve chirurgie bij inflammatoir mammacarcinoom wanneer er gekeken wordt naar data met betrekking tot lokaal recidief. Echter is de kwaliteit van deze data en vergelijkbaarheid van neoadjuvante behandeling en de adjuvante toepassing van radiotherapie onvoldoende om het huidige richtlijn advies aan te passen (Lai, 2024).

35 Overwogen kan worden om patiënten reconstructieve mogelijkheden aan te bieden. Borstreconstructie lijkt niet geassocieerd met slechtere oncologische uitkomsten (Nair, 2022; Nair, 2023). Hoewel directe reconstructie traditioneel wordt ontraden, suggereren recente retrospectieve gegevens dat directe reconstructie in geselecteerde gevallen veilig kan zijn (Hoffman, 2021).

40 ***Samenvatting literatuur***

In de recente meta-analyse van Hui-Ying Lai uit 2024 werden 17 studies geïncludeerd, waarbij er gekeken werd naar patiënten met inflammatoire borstkanker die reageerden op NAC (Lai, 2024). De behandeling met een mastectomie werd vergeleken met borstsparende therapie voor de uitkomstmaat lokaal recidief. Hiervoor werd data gebruikt vanuit 6 prospectieve studies (en 1 retrospectieve), allen gedateerd met variërend jaartal tussen 1986 en 2014. In deze studie is borstsparende therapie non-inferieur aan mastectomie wat betreft recidief en 5-jaars overleving. Er is echter hierbij onduidelijkheid in de diverse studies over waar mastectomie precies mee vergeleken werd, er wordt gesproken over geen operatieve behandeling, partiële mastectomie en borstbesparende therapie. De juiste definitie ontbreekt, alsmede informatie over toepassing van adjuvante radiotherapie. De uitkomstmaten met betrekking tot overleving zijn echter alleen beschikbaar van twee oudere prospectieve studies (1997 en 2009) en drie retrospectieve studies. Een recente systematische review naar de rol van borstsparende chirurgie bij patiënten met cT4d

concludeerde dat er momenteel onvoldoende bewijs bestaat om toepassing van borstsparende chirurgie in deze patiëntengroep te ondersteunen (Nakhli, 2022). In een retrospectieve analyse van 7043 patiënten met cT4d rapporteerden Muzaffar et al. een betere mediane overleving en 5-jaarsoverleving na mastectomie vergeleken met borstsparende chirurgie. De interpretatie van deze resultaten wordt echter beperkt doordat patiënten die borstsparende chirurgie ondergingen vaker prognostisch ongunstige kenmerken hadden, zoals een hogere leeftijd en een niet-blanke etniciteit, waardoor selectiebias niet kan worden uitgesloten (Muzaffar, 2018).

In de toekomst worden resultaten verwacht van een internationale prospectieve RCT (ConSIBreC) waarbij wordt beoordeeld of borstsparende therapie een oncologisch veilig alternatief kan zijn in de behandeling van inflammatoire borstkanker, echter de inclusie is nog niet gestart medio 2024 (Scardina, 2024).

Aanbeveling chirurgische benadering axilla

Vooralsnog wordt er in de literatuur bij inflammatoire borstkanker geadviseerd om een volledige okselklierdissectie te doen. Zowel de ESMO richtlijn als een consensus statement vanuit de American Society of Breast Surgeons geven aan dat patiënten met inflammatoire borstkanker nog altijd een okselklierdissectie zouden moeten ondergaan, zelfs wanneer er sprake is van een ypN0 na neoadjuvante systeemtherapie. Nederlandse data laten een de-escalatie zien in zowel primaire tumor als axilla bij T4 tumoren, en ook bij inflammatoir mammacarcinoom (Jansen, 2025).

Uit literatuur blijkt dat van de patiënten met inflammatoire borstkanker die een GRM ondergaan, 51% lymfoedeem ontwikkelt, het gaat dus zeker gepaard met groot aandeel postoperatieve morbiditeit (Farley, 2022). In de hedendaagse praktijk wordt voor de axilla wel gede-escalatie: bij een cN0 patiënte met een HER2 positief of TN mammacarcinoom en een radiologisch en klinisch complete response, wordt chirurgische behandeling van de axilla vaker beperkt tot SLNB (22%), te volgen door RT inclusief de axilla (Sosa, 2022). Er is beperkte beschikbare data over het uitvoeren van een sentinel node procedure danwel een MARI procedure als post-neoadjuvante behandeling voor inflammatoire borstkanker. Studies rapporteren wisselende succesansen met betrekking tot identificatie van een SLNB met IR van 25-75% Verstoorte lymfedrainage door invasie van lymfevaten speelt hierbij een rol (Postlewait, 2020). Indien er echter reeds sprake is van een tumorpositieve axilla, lijkt chirurgische deescalatie wel mogelijk (Lohani, 2024). Een recente studie bij cN+ patiënten liet zien dat de respons in een axillair gemarkeerde klier representatief is voor de gehele axilla. In deze studie werden 92 patiënten geïncludeerd, waarvan 90 cN+ en 81 met een clip in de axillaire klier. Na NAC werd een ALND verricht; slechts 1 van 28 patiënten met een pCR in de gemarkeerde klier had micrometastases in een andere klier, resulterende in een FNR van slechts 4%. Alle drie patiënten met isolated tumour cells in de gemarkeerde klier hadden echter wel additionele klieren, alsook 20 van de 23 patiënten met micro- of macrometastasen in de gemarkeerde klier. Hiermee lijkt de MARI procedure zeker toepasbaar bij inflammatoir mammacarcinoom (Fayanju, 2020).

Samenvatting literatuur

Dermale lymfe-invasie (en het vormen van tumoremboliën) kan mogelijk de lymfe-drainage belemmeren waardoor de visualisatie van de sentinel node minder succesvol wordt. Gezien het agressieve karakter en de hoge mate van metastasering wordt een okselklierdissectie als oncologisch veiliger geacht dan een sentinel node procedure. De beperkte evidence vanuit studies die er zijn, laten zien dat een ycN0-status en hormoon-receptor negatief/Her2 positief subtype, factoren zijn die geassocieerd zijn met pathologisch negatieve lymfeklieren na okselklierdissectie (Lai, 2024; Postlewait, 2020). Daarnaast is er een recent retrospectief onderzoek onder 3471 patiënten met inflammatoire borstkanker (die tussen 2010 en 2014 werden behandeld met GRM na NAC en adjuvante RT), dat aantoonde dat uitgebreidere okselchirurgie (> 10 verwijderde lymfeklieren versus < 10) voor cN2-3-ziekte geassocieerd werd met een verbeterde overleving. Er werd echter geen overlevingsvoordeel opgemerkt met de mate van okselchirurgie voor patiënten die zich presenteren met minder nodale ziekte (cN1 of cN0) (Fayanju, 2020). Aannemelijk is dat beperktere

okselklierdissectie een vergelijkbare overleving kan opleveren met minder postoperatieve morbiditeit in cNO-1 patiënten.

Aanbeveling chirurgische behandeling in gemetastaseerde setting

Met de toenemende beschikbaarheid van systemische behandelingen zal de mediane overleving naar verwachting verder verbeteren voor patiënten met inflammatoire borstkanker. Dit zal tegelijkertijd meer aandacht vereisen voor adequate lokale controle, met name bij patiënten die zich presenteren met gemetastaseerde (stadium IV) ziekte. Het belangrijkste doel bij de behandeling van stadium IV mammacarcinoom in het algemeen is om de overleving te verlengen, met de nadruk op het zoveel mogelijk beperken van behandeling-gerelateerde morbiditeit. Het primaire doel van een operatie aan de borst bij gemetastaseerd mammacarcinoom is lokale controle en palliatie van symptomen. Naast het bereiken van lokale controle, kan er ook een waargenomen overlevingsvoordeel zijn bij het verwijderen van de primaire tumor, dit is echter alleen in retrospectieve studies gevonden voor inflammatoire borstkanker.

Kwaliteit van het bewijs

De ondersteuning voor chirurgie bij inflammatoire borstkanker (IBC) is afkomstig uit retrospectieve/prospectieve cohorten, populatiestudies en internationale consensusdocumenten. Gerandomiseerde studies ontbreken volledig, vanwege de zeldzaamheid en het agressieve beloop van IBC. De beschikbare onderzoeken zijn methodologisch heterogeen, met beperkte correctie voor confounding en risico op selectiebias.

Hoewel prospectieve of gerandomiseerde studies ontbreken is de richting van de resultaten consistent, biologisch plausibel en reproduceerbaar. Het cluster acht de samenhang tussen empirische gegevens en klinische ervaring voldoende om duidelijke aanbevelingen te kunnen doen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De beslissing over de chirurgische behandeling van inflammatoire borstkanker betreft een voorkeursgevoelige beslissing, omdat patiënten een afweging maken tussen optimale oncologische veiligheid enerzijds en de impact van de behandeling op kwaliteit van leven, lichaamsbeeld en postoperatieve morbiditeit anderzijds. Hoewel een gemodificeerde radicale mastectomie met okselklierdissectie de huidige standaardbehandeling vormt, kan het verlies van de borst en het risico op complicaties zoals lymfoedeem voor sommige patiënten zwaar wegen.

Voor patiënten die een goede respons op neoadjuvante systemische therapie hebben bereikt, kan de wens bestaan om een minder uitgebreide chirurgische behandeling te ondergaan. Tegelijkertijd geven veel patiënten prioriteit aan maximale kans op lokale controle en overleving, ook wanneer dit gepaard gaat met een uitgebreidere operatie. Bij jongere patiënten en patiënten voor wie lichaamsbeeld, seksualiteit of maatschappelijke participatie een belangrijke rol spelen, kan de voorkeur voor reconstructieve mogelijkheden nadrukkelijk aanwezig zijn. Goede gezamenlijke besluitvorming, met aandacht voor individuele waarden en verwachtingen, is daarom essentieel.

Kostenaspecten

De aanbevolen behandeling met neoadjuvante systemische therapie gevolgd door gemodificeerde radicale mastectomie, okselklierdissectie en radiotherapie leidt naar verwachting tot hogere directe zorgkosten dan minder uitgebreide chirurgische strategieën. Daartegenover staat dat deze multimodale behandeling momenteel de best onderbouwde oncologisch veilige behandeling vormt en geassocieerd is met betere lokale controle en mogelijk betere overleving.

Eventuele besparingen door chirurgische de-escalatie kunnen momenteel niet worden afgezet tegen gelijkwaardige oncologische uitkomsten, aangezien hiervoor onvoldoende bewijs beschikbaar is.

Daarnaast kunnen lokale recidieven of aanvullende behandelingen na onvoldoende lokale controle juist leiden tot hogere medische kosten en maatschappelijke kosten, waaronder arbeidsverzuim en verminderde kwaliteit van leven. De werkgroep acht de hogere kosten van de huidige standaardbehandeling daarom gerechtvaardigd gezien de verwachte gezondheidswinst.

Gezondheidsgelijkheid ((health) equity/equitable)

De aanbevolen behandelingen zijn in principe gelijk toegankelijk binnen het Nederlandse zorgsysteem en worden vergoed vanuit de basisverzekering. Hierdoor worden directe financiële barrières voor

5 patiënten beperkt.

Het is daarbij belangrijk dat verwijzing naar gespecialiseerde centra laagdrempelig plaatsvindt en dat patiënten passende ondersteuning krijgen bij het doorlopen van het diagnostische traject.

Aanvaardbaarheid

10 *Ethisch*

De aanbevolen behandeling lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. De werkgroep voorziet geen wezenlijke ethische bezwaren tegen het adviseren van een gemodificeerde radicale mastectomie met okselklierdissectie bij uitgebreide klier aantasting, aangezien deze aanbeveling gebaseerd is op de best beschikbare evidence en internationale consensus. Hoewel de behandeling ingrijpend is, wordt zij

15 gerechtvaardigd door het agressieve karakter van inflammatoire borstkanker en het belang van optimale lokale controle. Wel blijft het belangrijk om patiënten actief te betrekken bij de besluitvorming en reconstructieve mogelijkheden te bespreken.

Duurzaamheid

20 De aanbevolen behandeling heeft naar verwachting een vergelijkbare milieu-impact als de huidige standaardzorg, aangezien geen nieuwe diagnostische of therapeutische technieken worden geïntroduceerd. Eventuele verschillen in milieu-impact tussen uitgebreidere en minder uitgebreide chirurgische strategieën zijn naar verwachting beperkt in vergelijking met de totale impact van het oncologische behandeltraject. De werkgroep is daarom van mening dat duurzaamheid geen

25 doorslaggevende rol speelt in de richting van de aanbeveling.

Haalbaarheid

De aanbevolen behandeling is haalbaar binnen de Nederlandse oncologische zorg. Neoadjuvante systemische therapie gevolgd door gemodificeerde radicale mastectomie, okselklierdissectie en

30 radiotherapie vormt reeds de standaardbehandeling voor patiënten met inflammatoire borstkanker en wordt routinematig toegepast in gespecialiseerde centra.

Voor verdere chirurgische de-escalatie van de borst of axilla bestaan momenteel onvoldoende gegevens om implementatie als standaardzorg te rechtvaardigen. Daarnaast zijn er praktische en organisatorische belemmeringen, waaronder het ontbreken van prospectieve bewijsvoering en de

35 noodzaak van zorgvuldige patiëntselectie. De werkgroep acht implementatie van dergelijke strategieën op dit moment uitsluitend passend binnen onderzoeksverband of na multidisciplinaire bespreking in expertisecentra.

Module 7.3 Systemische behandeling bij inflammatoire borstkanker

Uitgangsvraag

Wat is de optimale systemische behandeling bij inflammatoire borstkanker (IBC)?

5 Aanbeveling(en)

Voor deze module zijn geen aparte aanbevelingen geformuleerd, omdat de behandeling afdoende omschreven staat in module 6.3 en 6.4.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

10 Neoadjuvante chemotherapie wordt beschouwd als de **behandeling van eerste keuze** bij IBC, met als doel tumorrespons te induceren, resectabiliteit te verbeteren en vroege behandeling van micrometastasen te realiseren.

De gebruikte schema's zijn doorgaans gebaseerd op **anthracycline- en taxaan-bevattende regimes**, analoog aan de behandeling van lokaal gevorderd mammacarcinoom.

De keuze voor aanvullende systemische therapie is afhankelijk van het moleculaire subtype:

- 15 • Bij **HER2-positieve tumoren** wordt neoadjuvante chemotherapie gecombineerd met anti-HER2 therapie (bijv. trastuzumab ± pertuzumab).
- Bij **triple-negatief mammacarcinoom (TNBC)** wordt intensieve chemotherapie toegepast.
- Bij **hormoonreceptor-positieve tumoren** wordt na chirurgie doorgaans adjuvante endocriene therapie gegeven.

20 Na neoadjuvante behandeling en chirurgie wordt systemische therapie in de adjuvante setting voortgezet op basis van respons en subtype (bijv. voortzetting HER2-gerichte therapie of aanvullende chemotherapie bij residuele ziekte).

Ondanks moderne behandeling blijft de prognose van IBC relatief ongunstig en is de relatie tussen pathologische complete respons en overleving minder duidelijk dan bij niet-inflammatoire tumoren, hetgeen het belang van optimale systemische therapie onderstreept.

25

Literatuur

Niet van toepassing

Bijlagen bij module 7.3 Systemische behandeling bij inflammatoire borstkanker

30 Niet van toepassing.

Module 7.4 Radiotherapie behandeling bij inflammatoire borstkanker

Uitgangsvraag

Wat is de optimale radiotherapeutische behandeling bij inflammatoire borstkanker (IBC) binnen de context van trimodale therapie?

5

Subuitgangsvragen:

1. Bij welke patiënten met inflammatoire borstkanker is radiotherapie geïndiceerd, en zijn er omstandigheden waarin radiotherapie kan worden weggelaten of aangepast?
- 10 2. Welke doelgebieden dienen te worden bestraald bij inflammatoire borstkanker, waaronder borstwand en regionale lymfeklierstations (axillair, supraclaviculair, parasternaal), en hoe wordt de keuze hiertussen bepaald?
3. Welke dosis en fractionering zijn het meest geschikt om optimale locoregionale controle te bereiken met minimale toxiciteit?
- 15 4. Wat is de rol van intensivering of escalatie van radiotherapie bij inflammatoire borstkanker, zoals een aanvullende boost op de borstwand of hyperfractionering?

Aanbeveling(en)

	<i>Aanbeveling</i>
<i>Indicatie</i>	Behandel elke patiënt met inflammatoir mammacarcinoom met postoperatieve radiotherapie
<i>Consult neo-adjuvant</i>	Zie, als radiotherapeut, elke patiënt met een inflammatoir mammacarcinoom voorafgaand aan neoadjuvante behandeling.
<i>Dosis</i>	Bestraal met een schema van 40,05Gy/2,67Gy in curatieve setting, conform fractionering bij overige locoregionale indicaties.
<i>Boost</i>	Er kan geen harde aanbeveling worden gedaan over de indicatie voor een boost op de thoraxwand. Deze zal afhangen van patiënt- en tumorkenmerken.
<i>Weefselequivalent materiaal</i>	Gebruik weefselequivalent materiaal om het huidsparend effect van radiotherapie op te heffen. De dikte hiervan wordt door het instituut bepaald.
<i>Doelgebied</i>	Bestraal thoraxwand, axilla en supraclaviculaire klierstations (level 1-4, conform bij niet-inflammatoir mammacarcinoom). Overweeg de parasternaal keten hieraan toe te voegen, conform afwegingen bij niet-inflammatoir mammacarcinoom. Bij patiënten met cNO/(y)pN0-ziekte kan worden overwogen af te zien van regionale radiotherapie en alleen met lokale radiotherapie te behandelen, hiervoor is echter geen evidence.
<i>Palliatie</i>	Indien er een indicatie is voor radiotherapie in de palliatieve setting, hangt dosering en doelgebied af van de individuele patiënt- en tumorkarakteristieken.

Waarom deze aanbeveling?

- 20 Voorafgaand aan de neoadjuvante behandeling met systeemtherapie, is het zaak dat deze patiënten gezien worden door een radiotherapeut, ter vastlegging van de initiële ziekte-uitbreiding en om eventueel alvast een plannings-CT in radiotherapie-positie te maken. De initiële uitbreiding is van invloed op de radiotherapie-velden en -dosis alsook gebruik en uitbreiding van weefselequivalent materiaal.
- 25 In vrijwel alle beschikbare literatuur wordt locoregionale radiotherapie toegepast bij inflammatoire borstkanker, met of zonder parasternale radiotherapie. Gezien de de-escalatie regionaal bij niet-

inflammatoir mammacarcinoom, kan overwogen dit beleid door te voeren in patiënten met cNO/(y)pNO inflammatoir mammacarcinoom, hiervoor is echter geen evidence beschikbaar die dit beleid ondersteunt. Qua fractionering is een diversiteit aan schema's gebruikt, de werkgroep ziet geen reden hiervoor af te wijken van de fractionering voor overige locoregionale indicaties.

5

Eindoordeel: sterke aanbeveling voor locoregionale radiotherapie bij (de meeste) patiënten met inflammatoire borstkanker.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

10 Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Consult neoadjuvant

Voorafgaand aan de neoadjuvante behandeling met systeemtherapie, is het zaak dat deze patiënten gezien worden door een radiotherapeut, ter vastlegging van de initiële ziekte-uitbreiding en om eventueel alvast een plannings-CT in radiotherapie-positie te maken. De initiële uitbreiding is van invloed op de radiotherapie-velden en -dosis alsook gebruik en uitbreiding van weefselequivalent materiaal.

15

Onderstaande tabel is overgenomen uit een artikel van Scotti (2013). Zij laten hierin zien welke radiotherapie-schema's er zijn gepubliceerd in de literatuur, welke volgorde van behandeling, gebruik van weefselequivalent materiaal en de lokale controle en overall survival. Wel is het goed op te merken dat vrijwel alle publicaties oude data betreffen, met alle beperkingen van dien.

20

Table 3
Adjuvant RT series in IBC.

Authors	No. patients	Chemotherapy	Type of radiotherapy	Dose	Volume	Fractionation	Use of bolus	Local control (LC)	OS	Follow-up (median)
Bristol (2008)	192	Induction CT and consolidation CT	Adjuvant	60 Gy SF 60–64 Gy BID	CH + SN + aAN	SF (38 pts) BID (154 pts)	Yes	84% (5 years)	51% (5 years)	64 months
Damast (2010)	107	Induction CT and consolidation CT	Adjuvant	50.4 Gy	CH + SN + IM + aAN	SF	Yes	87% (5 years)	61% (5 years)	44 months
Kramer (2004)	50	Induction CT	Adjuvant	50 Gy CH 46 Gy SN	CH + SN	SF	Yes	92% (5 years)	NS	48 months
Abrous-Anane (2010)	232	Induction CT	Radical/adjuvant	70–75 Gy B + NA 50 Gy CH 46–50 Gy	B + NA in RRT CH + NA in ART	SF	NS	73% (5 years) 69% (10 years)	52% (5 years) 38% (10 years)	149 months
Panades (2005)	299	Induction CT and consolidation CT	Radical/adjuvant	B/CH 42.5–50 Gy (median) SN-AN-IM NS	B/CH (all pts) SN + AN (295 pts) IM (60 pts)	IPOFRACTIONATED (238 pts) SF (61 pts)	NS	34.4–62.8% (5–10 years)	NS	78 months

Abbreviations: CT, chemotherapy; RRT, radical RT; ART, adjuvant RT; B, breast; CH, chest wall; IM, internal mammary nodes; SN, supraclavicular nodes; AN, axillary nodes; aAN, apex axillary nodes; NA, nodal areas; SF, standard fractionation; BID, bis in die fractionation; NS, not specified; NA, not available.

In een verhalende review van Corrigan (2021) werd onderstaande tabel opgenomen, waarbij de meeste schema's één keer per dag (qd) werden gegeven:

25

Table 2 Relationship between dose and LRC in IBC

Center	Dose	5-year LRC	Era	Notes
MDACC	60–66 Gy, prn bolus (66 Gy bid)	91%	1977–2004, N=125 ^a	66 Gy improved LRC for age <45 years old, positive margins, and poor chemotherapy response
Cleveland	45–66 Gy, bolus NS	83%	2000–2009, N=104	11/13 patients received bid
	≥60.4 Gy	100%		
Florida	42–60 Gy, qd bolus	78%	1982–2001, N=61	≥60 Gy, MVA P=0.06
MSKCC	50 Gy, qd bolus ^c	87%	1995–2006, N=107	100% local control using 60 Gy
Mayo	60–66 Gy, qd bolus	81%	2000–2010, N=49	Pathologic complete response associated with better LRC
Penn	46–60 Gy, qd bolus	88%	1986–2006, N=19 ^b	Only patients with dermal lymphatic invasion had LRR
BCCA	42.4 Gy, bolus NS ^d	63%	1980–2000, N=148	Pathologic complete response associated with better LRC

Adapted from: Woodward *et al.* (15). ^a, LRR for patients with negative margins; ^b, LRR for IBC patients with dermal lymphatic invasion; ^c, 11 patients received a boost to 60 Gy, 11 did not complete the prescribed treatment; ^d, 80% received this dose. 20% received standard fractionation. prn bolus, bolus as needed; bolus NS, bolus not specified; bid, treatment twice daily; MVA, multivariable analysis; LRR, local-regional recurrence; IBC, inflammatory breast cancer; LRC, local-regional control.

Fractionering

In bovenstaande publicaties wordt een variëteit aan radiotherapie-schema's gebruikt.

30 Hieronder worden vier recentere publicaties beschreven, gepubliceerd na de review van Scotti et al.

1. In Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (Damast, 2010) werd retrospectief gekeken naar 107 patiënten, behandeld tussen 1995-2006. Alle patiënten waren voorbehandeld met chemotherapie, gevolgd door een gemodificeerde radicale mastectomie. Zes patiënten hadden een directe reconstructie ondergaan. Doelvolumen bij alle patiënten betrof de thoraxwand en drainerende lymfklierstations (altijd supraclaviculair, 61% parasternaal, 27% axillair). Mediane dosis was 50,4Gy, met een fractiedosis van 1,8 (73%) of 2,0 (27%)Gy. Dagelijks werd gebruik gemaakt van 0,5-1,0cm weefselequivalent materiaal. Elf procent van de patiënten kreeg een boost ter plaatse van het litteken, in het artikel wordt niet beschreven welke patiënten hiervoor in aanmerking kwamen. Bij 55% van de patiënten werd gebruik gemaakt van elektronen. Graad 2 dermatitis of hoger ontstond bij 88% van de patiënten, bij alle patiënten was dit van tijdelijke aard. Na 5 jaar was de locoregionale controle 87%, de afstandstandsmetastasen-vrije overleving 47%.
2. Vanuit Mayo Clinic verscheen een retrospectieve publicatie naar dagelijkse bestraling (Brown, 2014), waarin de data van 52 vrouwen, behandeld tussen 2000-2010, werden geanalyseerd. Fractiegrootte was 1,8-2,25Gy, mediaan 2Gy, tot een totaal dosis van mediaan 50Gy (range 46-56, 25Gy). Hierbij werd dagelijks gebruik gemaakt van 0,5-1cm weefselequivalent materiaal. Het doelgebied omvatte thoraxwand, regionale lymfklieren en in principe parasternale klier keten. 63% van de vrouwen kreeg een boost op het litteken, mediaan 10Gy (range 10-16Gy). 46% van de patiënten ontwikkelde een graad 3 dermatitis, er trad geen G4-5 dermatitis op. Vijfjaars locoregionale controle was 81%, en overleving 64%.
3. Een retrospectieve analyse uit MD Anderson (Stecklein, 2019) bestudeerde 103 patiënten, behandeld tussen 2007-2015. Zij werden allen behandeld met neo-adjuvante chemotherapie (in combinatie met Trastuzumab, Pertuzumab en/of Lapatinib in geval van Her2+), niet-huidsparende ablatie, en een okselklierdissectie (tenminste level 1-2, bij initiële betrokkenheid ook level 3). Het radiotherapie-schema voor de niet-hoogrisico patiënten betrof hier mediaan 50Gy/25 fracties (1x per dag), met een mediane boost dosis van 10Gy/5 fracties. Er werd een hoogrisicogroep gedefinieerd op basis van eerdere analyses (Bristol, 2008). Deze bestond uit patiënten jonger dan 45 jaar, of patiënten met krappe, niet-vrije of onbekende snijvlakken of patiënten met slechte respons op neo-adjuvante chemotherapie (meer dan een minimale rest lokaal of residuale nodale ziekte). Deze hoogrisicogroep werd bestraald tot mediaan 51Gy/34 fracties, 2x per dag met een mediane boostdosis van 15Gy/10 fracties. Alle patiënten kregen een boost op de thoraxwand, waarbij het boostgebied minstens het litteken, drain-insteekopeningen en chirurgische flaps bevatte. Bij initieel aangedane klieren die niet chirurgisch verwijderd konden worden, volgde hierop ook een boost (60Gy bij radiologisch complete respons, 66Gy bij residuale nodale ziekte). Acht procent van de patiënten met het 2x/dag schema ontwikkelde symptomatische pneumonitis, tegenover 3% bij dagelijkse eenmalige fracties. Locoregionale controle na 4 jaar was hiermee 95.1 (hoogrisicogroep)-100%. Vijfjaars overleving betrof 55.9% (hoogrisicogroep) en 84%.
4. In een multicenter retrospectieve Franse studie (Rogé, 2024) is een groep bestraald met standaard 50 Gy of equivalente dosis zonder weefselequivalent materiaal en zonder boost vergeleken met een groep patiënten die naast de 50 Gy een boost kreeg of gebruik is gemaakt van weefsel equivalent materiaal. In deze serie was er geen verschil in 5 jaars locoregionaal (12.1 % vs 10.4 %) en afstandsrecidief (29.4% vs 21.4%) risico, voor respectievelijk de standaard en geïntensiverde schema's. Er moet worden opgemerkt dat in de geïntensiverde groep maar 18.4% van de patiënten een boost heeft gehad.

Samenvattend zijn er dus vier recentere publicaties, waarin zes schema's zijn bekeken:

Publicatie	Radiotherapie	Frequentie	Locoregionale controle	Overall survival
MSKCC (Damast, 2010)	50,4/1,8Gy	1x/dag	5 jaar: 87%	5 jaar DMFS: 47%
Mayo Clinic (Brown, 2014)	50Gy/2Gy + 10Gy/2Gy boost	1x/dag	5 jaar: 81%	5 jaar: 64%
MD Anderson (Stecklein, 2019)	50Gy/2Gy + 10Gy/2Gy boost	1x/dag	4 jaar: 100%	5 jaar: 84%
Hoogrisicogroep MD Anderson (Stecklein, 2019)	51Gy/1,5Gy + 15Gy/1,5Gy boost	2x/dag	4 jaar: 95.1%	5 jaar: 55.9%
Standaardgroep 7 Franse centra (Rogé, 2024)	50Gy/2Gy	1x/dag	5 jaar: 88%	
Geïntensiveerde groep 7 Franse centra (Rogé, 2024)	50Gy/2Gy + 10Gy/2Gy boost (18%) óf WEM (84%)	1x/dag	5 jaar: 90%	

De werkgroep adviseert een dosis tot een equivalent van 50Gy in fracties van 2 Gy. Goed te benoemen is dat drie publicaties uit de USA komen, waar veelal andere fractioneringsschema's worden gebruikt dan in Europa. In ons land is het 50Gy/2Gy schema vervangen door het START-schema (40,05Gy/2,67Gy). Strikt genomen is dit schema niet onderzocht voor patiënten met een inflammatoir mammacarcinoom, de werkgroep heeft echter geen reden om aan te nemen dat dit minder effectief of toxischer zou zijn dan het 50Gy/2Gy schema.

Boost

Uit bovenstaande studies lijkt het wel of niet toevoegen van een boost op de thoraxwand beperkte tot geen impact te hebben op locoregionale controle. Er kan derhalve geen harde aanbeveling worden gedaan over het al dan niet toevoegen van een boost op de thoraxwand. Deze keuze zal tevens afhangen van de individuele patiënt- en tumorkarakteristieken. In de bovengenoemde studies wordt, in geval van een boostindicatie, veelal een sequentiële boost van 10Gy/2Gy gegeven. In Nederland is dit echter al geruime tijd geen gangbare fractionering meer. Gezien de grootte van het boostvolume valt een sequentiële boost met een (equivalente) dosis van 3x2,67Gy te overwegen, danwel een geïntegreerde boost bij een beperkt boostvolume van 15x2,67Gy/3,2Gy.

Doelgebied

Het doelgebied bevat in de meeste publicaties thoraxwand, axillair (niet-geopereerde regio's) en supraclaviculair. In een deel van de publicaties wordt ook de parasternaal keten meegenomen. In de review van Corrigan (2021) wordt aanbevolen het CTV ruim om de initieel aangedane huid in te tekenen, met name in inferior en mediale richting (rekening houdend met de contralaterale mamma), lateraal tot tenminste de midaxillair lijn. In een artikel van Wright (2012) werd het niet meebestralen van supraclaviculair als voorspeller geïdentificeerd voor het optreden van een locoregionaal recidief.

De werkgroep adviseert om thoraxwand, axilla en supraclaviculaire klierstations te bestralen. Het kan overwogen worden de parasternaal keten hieraan toe te voegen, conform aanbevelingen in modules locoregionale radiotherapie (module 6.2.5 en 6.4.4).

Gezien deze patiënten niet zijn vertegenwoordigd in de-eslatiestudies, kan dit op basis van de literatuur niet worden aanbevolen. De enige groep waarin de werkgroep het mogelijk veilig zou achten om regionale radiotherapie achterwege te laten, zijn de patiënten met cN0/(y)pN0-ziekte.

5 Weefselequivalent materiaal (WEM)

Uit de tabellen van Scotti (2013) en Corrigan (2021) blijkt wel dat, indien gegevens beschikbaar, er in de literatuur altijd gebruik wordt gemaakt van weefselequivalent materiaal/bolus, teneinde het huidsparend effect van radiotherapie op te heffen. De dikte hiervan varieert tussen verschillende publicaties van 0,3-0,5 tot 1,0cm. De werkgroep adviseert om gebruik te maken van weefselequivalent materiaal, de dikte hiervan kan per afdeling worden bepaald en is mede afhankelijk van de gebruikte techniek. Het doel is om 95% van de voorgeschreven dosis in de huid af te geven. Bij bestraling met protonen is dit niet van toepassing, de dosis in de huid wordt zonder weefselequivalent materiaal bereikt.

Voor de bepaling van de uitbreiding van weefselequivalent materiaal is het van belang de initiële ziekte-uitbreiding goed te hebben vastgelegd, in het neo-adjuvante consult zoals hierboven beschreven.

Palliatieve radiotherapie

De publicatie van Scotti (2013) toont series van niet-geopereerde patiënten, waarbij het doelgebied altijd borst, axillair, supraclaviculair en parasternaal omvatte. Naast de in tabel opgenomen meer radicale schema's beschrijven Choi et al. een serie met het gebruik van radiotherapie voor symptoom verlichting. Van de 22 patiënten zagen ze in 81.8% een tumorrespons met acceptabele toxiciteit na bestraling tot 42.5-55 Gy in fracties van 2,5-3 Gy (Choi, 2019).

Gezien de variëteit aan gebruikte schema's kan de werkgroep op basis van de literatuur niet tot een aanbeveling met betrekking tot dosering komen. Ook doelgebied is afhankelijk van de individuele casus.

Table 2
Preoperative and/or radical RT series in IBC.

Authors	No. pts	Chemotherapy	Type of Radiotherapy	Dose	Volume	Fractionation	Use of Bolus	Local Control (LC)	OS	Follow-up (median)
Arthur (1999)	38	Induction CT and consolidation CT	Neoadjuvant/ radical	63-66 Gy	B, SN, AN, IM	1.4-1.6 Gy BID (7 pts) 1.5 Gy BID (31 pts)	Yes	74%	33% (5 years)	23.9 months
Barker (1980)	111	Induction CT and consolidation CT	Radical	51-54 Gy to SN, AN, IM-70 Gy to B	B, SN, AN, IM	SF (58 pts)	Yes	54% in SF 73% in BID	17% SF; 27% BID, 29% BID + CT (2 years)	NS
Chu (1980)	62	Consolidation CT	Radical	46-50 Gy to negative NA-60 Gy to B + positive NA-80-90 Gy to B	B, ipsilateral AN, SN, and IM	1.5 Gy BID (11 pts) SF (56 pts) BID (6 pts)	Yes	27-53% 46%	13.5% (5 years)	NS
Lamb (1991)	65	Yes (72% pts)	Radical	69, 84 Gy	nA	nA	nA	nA	28%	41 months
Fleming (1997)	172	Induction CT and consolidation CT	Radical/ adjuvant	71 Gy RRT- 45 CH + NA-60 Gy scarART	RRT: B, ipsilateral AN, SN, and IM ART: CH + scar + IM ± A B + IM + SN + AN	BID (42 pts RRT) SF (98 pts ART) IPOFRACTIONATED (2.5 Gy 4 days/week)	RRT:yes ART:no NS	84% ART 65% RRT 74% (10 years)	36% (5 years) 39% (10 years)	89 months 20 years
Thomas (1995)	124	Induction CT and consolidation CT	Radical	65 Gy B + NA-75 Gy B + positive NA						
Bourgier (2012)	29	Concurrent CT	Neoadjuvant	NS	NS	SF (16 pts) BID (13 pts)	NS	72% SF- 92% (5 years)	nA	NS
Pisansky (1992)	21	Induction CT and consolidation CT	Neoadjuvant	40 Gy	B,SN,IM	SF	NS	33.3% (5 years)	27.7% (5 years)	NS

Abbreviations: CT, chemotherapy; RRT, radical RT; ART, adjuvant RT; B, breast; CH, chest wall; IM, internal mammary nodes; SN, supraclavicular nodes; AN, axillary nodes; aAN, apex axillary nodes; NA, nodal areas; SF, standard fractionation; BID, bis in die fractionation; NS, not specified; nA, not available.

30 Kwaliteit van het bewijs

Gerandomiseerde studies ontbreken, vanwege de zeldzaamheid en het agressieve beloop van IBC. De beschikbare onderzoeken zijn methodologisch heterogeen, met beperkte correctie voor confounding en risico op selectiebias. Hoewel gerandomiseerde studies ontbreken is de richting van de resultaten consistent, biologisch plausibel en reproduceerbaar. Het cluster acht de samenhang tussen empirische gegevens en klinische ervaring voldoende om duidelijke aanbevelingen te kunnen doen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De beslissing voor radiotherapie betreft geen voorkeursgevoelige beslissing die beïnvloed wordt door waarden en voorkeuren van patiënten, omdat de indicatie geldt voor al deze patiënten.

Kostenaspecten

Qua radiotherapie zijn er geen veranderingen in indicaties, doelgebied of fractionering die verandering van kosten met zich meebrengen.

De interventie leidt naar verwachting tot gelijke kosten ten opzichte van de huidige zorg.

5 Gezondheidsgelijkheid ((health) equity/equitable)

Deze behandeling is in alle radiotherapie-instituten in Nederland beschikbaar en leidt niet tot ongelijkheid van zorg.

Aanvaardbaarheid

10 *Ethische aanvaardbaarheid*

De interventie lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. De werkgroep voorziet geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

15 De interventie heeft naar verwachting gelijke milieu-impact ten opzichte van de huidige zorg. De werkgroep/het cluster is van mening dat de milieu-impact geendoorslaggevende rol speelt in de richting van de aanbeveling.

Haalbaarheid

20 De interventie is over het algemeen al standaardzorg in de praktijk.

Module 9.2.4 Neoadjuvante systemische behandeling locoregionaal recidief

Uitgangsvraag

Wat zijn de adviezen aangaande de systemische behandeling van patiënten met een locoregionaal recidief van borstkanker zonder afstandsmetastasen, in aanvulling op lokale behandeling met curatieve intentie?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de plaats van chemo(immuno) therapie bij patiënten met een locoregionaal recidief van borstkanker zonder afstandsmetastasen, in aanvulling op lokale behandeling met curatieve intentie?
2. Wat is de plaats van endocriene therapie bij patiënten met een hormoonreceptorpositief locoregionaal recidief van borstkanker zonder afstandsmetastasen?
3. Wat is de plaats van HER2-gerichte therapie bij patiënten met een HER2-positief locoregionaal recidief van borstkanker zonder afstandsmetastasen?

Aanbeveling

Algemeen

Patiënten met een locoregionaal recidief van borstkanker zonder afstandsmetastasen:

- kunnen in principe met curatieve intentie behandeld worden;
- worden multidisciplinair besproken;
- worden, indien haalbaar, multimodaal behandeld: altijd lokaal optimaal (chirurgie en/of radiotherapie) en waar mogelijk in combinatie met systemische therapie.

De keuze voor systemische therapie wordt bepaald door de tumorbiologie en de eerdere behandelgegevens. Indien haalbaar worden de voor- en nadelen van de systemische therapie met de patiënt besproken in het kader van samen beslissen.

Systemische behandeling

Patiënten met een locoregionaal recidief van een:

- oestrogeenreceptornegatief (ER-negatief) en HER2-negatief (triple-negatief) mammacarcinoom: adviseer neoadjuvante chemo(immuno)therapie.
- ER-positief en HER2-negatief mammacarcinoom: adviseer endocriene therapie. Overweeg neoadjuvante chemotherapie indien bij de primaire presentatie geen chemotherapie is gegeven en/of een urgente noodzaak bestaat voor snelle tumorregressie.
- HER2-positief mammacarcinoom: adviseer HER2-gerichte therapie in combinatie met chemotherapie.

Waarom deze aanbeveling?

Er bestaat uitbundig bewijs voor verschillen in effectiviteit van systemische therapieën per biologisch subtype, echter is dit niet specifiek onderzocht in de setting van locoregionaal recidieven zonder afstandsmetastasen. De werkgroep is van mening dat er geen reden is om aan te nemen dat het verschil in effectiviteit per subtype locoregionale recidief anders is dan bijvoorbeeld de gemetastaseerde setting. Daarom adviseert de werkgroep de keuze voor systemische behandeling af te stemmen op tumorkenmerken, eerdere behandeling en patiëntvoorkeuren.

Eindoordeel: Conditionele aanbeveling voor

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Eerst volgt een reflectie op de literatuur over de systemische behandeling bij locoregionaal recidief van borstkanker. Het beschikbare bewijs bestaat hoofdzakelijk uit retrospectieve cohorten en enkele

prospectieve onderzoeken naar de effectiviteit van adjuvante of neoadjuvante systemische therapie, aangevuld met expertconsensus. De CALOR-studie (Aebi 2014) is de enige gerandomiseerde studie die de rol van adjuvante chemotherapie in deze setting heeft onderzocht. Daarnaast zijn oudere onderzoeken van de SAKK-groep (Borner 1994; Waeber 2003) en diverse observationele series beschikbaar.

Prospectieve studies en aanvullende gerandomiseerde studies ontbreken, met name voor anti-hormonale en HER2-gerichte therapie. De aanbevelingen in deze module zijn gebaseerd op de beschikbare literatuur en klinische expertise van de werkgroep.

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

De meest robuuste gegevens over systemische behandeling bij locoregionaal recidief van borstkanker zijn afkomstig uit de CALOR-studie (Aebi 2014). In deze internationale, multicentrische gerandomiseerde studie werden 162 patiënten geïncubeerd met een locoregionaal recidief van een radicaal geëxciteerd mammacarcinoom zonder afstandsmetastasen. De studie is vroegtijdig gestaakt door gebrek aan inclusie. Toch zijn er klinische relevante bevindingen gedaan.

Patiënten werden gerandomiseerd tussen adjuvante chemotherapie en geen chemotherapie, naast standaard bestraling als geïndiceerd en anti-hormonale therapie in het geval van ER positieve tumoren. Na een mediane follow-up van vijf jaar werd een significant voordeel gezien in ziektevrije overleving (DFS): 69% in de chemotherapiegroep versus 57% in de controlegroep (HR 0,59; 95% BI 0,35–0,99). Het voordeel was het grootst bij oestrogeenreceptornegatieve (ER-negatieve) recidieven, waar de 5-jaars DFS 67% versus 35% bedroeg (HR 0,32; 95%BI 0,14–0,73). Bij ER-positieve recidieven werd geen significant voordeel gezien (70% versus 69%; HR 0,94; 95%BI 0,47–1,89). De algehele overleving (OS) toonde een vergelijkbare trend (88% versus 76%; HR 0,41; 95%BI 0,19–0,89). Toxiciteit was overeenkomstig met standaard chemotherapieregimes en werd als aanvaardbaar beschouwd in de context van curatieve behandeling.

De SAKK-onderzoeken (Borner 1994; Waeber 2003) ondersteunden dit beeld in een eerdere periode waarin CMF-schema's gangbaar waren. Hoewel deze studies geen significante overlevingswinst aantoonde in de totale populatie, lieten ze wel een trend zien naar voordeel bij snel recidiverende, hormoonreceptornegatieve tumoren.

Prospectieve studies over endocriene therapie of HER2-gerichte behandeling in deze setting ontbreken. De toepassing van deze middelen is gebaseerd op extrapolatie uit de (neo)adjuvante en metastatische context. Bij hormoonreceptorpositieve recidieven is endocriene therapie effectief voor systemische controle, met name bij late recidieven (> 2 jaar na eerdere endocriene behandeling). Bij recidieven die optreden tijdens of kort na adjuvante endocriene therapie is de kans op endocriene resistentie groter. Hierdoor wordt in de klinische praktijk soms gekozen voor chemotherapie, hoewel direct bewijs voor deze benadering ontbreekt.

Kwaliteit van bewijs

Het bewijs voor systemische behandeling bij patiënten met een locoregionaal recidief van borstkanker zonder afstandsmetastasen is beperkt. De beschikbare data betreft één gerandomiseerde studie (CALOR, 2014) en oudere gerandomiseerde onderzoeken van de SAKK-groep (1994; 2003). Voor endocriene therapie en HER2-gerichte behandeling in deze specifieke setting ontbreken gerandomiseerde gegevens; besluitvorming berust hier grotendeels op extrapolatie uit de (post-)neoadjuvante en metastatische context en op expertconsensus.

De methodologische kwaliteit van het beschikbare bewijs kent belangrijke beperkingen: (1) kleine steekproeven en beperkte statistische power, onder andere doordat de belangrijkste gerandomiseerde studie voortijdig werd gesloten vanwege tegenvallende inclusie, (2) heterogeniteit in eerdere behandelingen, regimes en uitkomstdefinities, (3) verouderde chemotherapieschema's in de oudere trials, waardoor de generaliseerbaarheid naar de huidige praktijk beperkt is, en (4)

onvolledige rapportage van patiëntgerapporteerde uitkomsten en lange-termijntoxiciteit. Hierdoor wordt de totale bewijskracht voor de meeste uitkomstmaten beoordeeld als laag tot zeer laag.

- 5 Het beschikbare bewijs is beperkt en onzeker. De werkgroep baseert de aanbevelingen daarom niet alleen op de beschikbare studies, maar ook op indirect bewijs uit de (neo)adjuvante setting en op klinische expertise.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

- 10 Bij de keuze voor systemische behandeling van een locoregionaal recidief van borstkanker moeten de verwachte voordelen worden afgewogen tegen mogelijke bijwerkingen, behandelbelasting en invloed op kwaliteit van leven. Omdat patiëntgerapporteerde uitkomsten in deze setting nauwelijks zijn onderzocht, is onvoldoende bekend hoe patiënten deze afweging maken.
- 15 De werkgroep acht daarom samen beslissen essentieel, waarin de verwachte groepsvoordelen en - nadelen worden vertaald naar de persoonlijke context, waarden en voorkeuren van de patiënt en diens naasten.

Kostenaspecten

- 20 De inzet van systemische therapie bij een locoregionaal recidief van borstkanker leidt naar verwachting tot hogere kosten dan behandeling met alleen lokale therapie, onder meer door medicatie, monitoring, behandeling van bijwerkingen en mogelijke maatschappelijke kosten. Er zijn geen kosten-effectiviteitsstudies beschikbaar voor deze specifieke patiëntengroep. De werkgroep acht de extra kosten aanvaardbaar gezien het potentieel curatieve doel van de behandeling en de verwachte gezondheidswinst bij geselecteerde patiënten.

Gezondheidsgelijkheid ((health) equity/equitable)

- 25 De interventie leidt naar verwachting niet tot een relevante afname van gezondheidsgelijkheid, omdat de aanbevolen behandelingen onderdeel zijn van de reguliere zorg en voor alle patiënten toegankelijk zijn via het basispakket.
- 30 Mogelijke verschillen kunnen ontstaan door reistijd, reiskosten, gezondheidsvaardigheden of taalbarrières. Deze drempels kunnen worden verminderd door passende ondersteuning en voorlichting. De werkgroep acht deze mogelijke verschillen acceptabel gezien het potentieel curatieve doel van de behandeling.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

- 35 De interventie lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. De werkgroep voorziet geen ethische bezwaren tegen het aanbieden van systemische therapie bij een locoregionaal recidief van borstkanker zonder afstandsmetastasen. Wel vraagt de afweging tussen mogelijke gezondheidswinst en de belasting van behandeling aandacht, mede omdat het bewijs in deze setting beperkt is. De
- 40 werkgroep acht samen beslissen daarom essentieel.

Duurzaamheid

- 45 Bij systemische behandeling spelen duurzaamheidsaspecten in beperkte mate een rol. De milieu-impact is vooral gerelateerd aan het gebruik van geneesmiddelen, de productie van infuusmaterialen en het transport van patiënten voor herhaalde ziekenhuisbezoeken. Deze belasting is echter gering in verhouding tot het beoogde gezondheidsvoordeel bij een potentieel curatieve indicatie.
- 50 Het verminderen van onnodige ziekenhuisbezoeken, het toepassen van thuisbehandelingen waar mogelijk (bijvoorbeeld orale therapie of toediening via de dagbehandeling dicht bij huis), en zorgvuldig medicatiegebruik kunnen bijdragen aan een verantwoorde en duurzame inzet van systemische therapie. Bij de controlebehandeling (alleen lokale therapie) is de milieu-impact beperkter, maar dit weegt niet op tegen het mogelijke gezondheidsverlies bij patiënten voor wie systemische behandeling curatief kan zijn.

Haalbaarheid

De systemische behandeling van een locoregionaal recidief van borstkanker lijkt goed haalbaar, aangezien de gebruikte middelen (chemotherapie, endocriene therapie en HER2-gerichte therapie) onderdeel vormen van de bestaande oncologische zorg en reeds beschikbaar zijn binnen alle oncologische centra. De behandeling sluit aan bij bestaande behandelprotocollen en multidisciplinaire werkwijzen voor het mammacarcinoom.

5

De werkgroep voorziet weinig praktische of logistieke belemmeringen, maar wijst erop dat de haalbaarheid afhankelijk is van voldoende capaciteit binnen dagbehandeling en oncologische verpleegkunde, met name bij patiënten die opnieuw langdurige chemotherapie of infuusbehandelingen ontvangen.

10

Een aandachtspunt is de coördinatie tussen specialismen (chirurgie, radiotherapie, interne oncologie), zodat de systemische behandeling tijdig kan worden ingepland in samenhang met lokale therapie.

15

Daarnaast vraagt de implementatie van samen beslissen in deze context om voldoende consulttijd en ondersteunende informatievoorziening, zodat patiënten goed geïnformeerde keuzes kunnen maken over het al dan niet ondergaan van aanvullende systemische behandeling. Overall beoordeelt de werkgroep de interventie als goed uitvoerbaar binnen de huidige zorgstructuur.