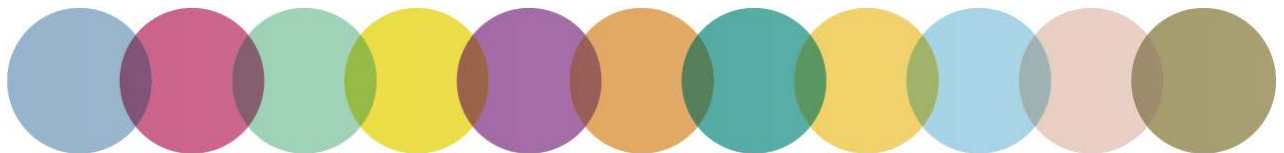


GYNAECOLOGISCHE ONCOLOGIE SENOLOGIE

KANKERCENTRUM

ONCOLOGISCH HANDBOEK DEEL 3 – HOOFDSTUK 9A



INHOUDSOPGAVE

1	Samenstelling tumorwerkgroep	3
2	Diagnostiek	3
3	Staging	3
4	Oncogeriatric	4
5	Chirurgie	5
6	Minimale rapportering door de anatomopatholoog van het operatiespecimen	11
7	Systemische therapie voor mammacarcinoom	13
8	Radiotherapie bij de behandeling van borstkanker	22
9	Follow-up van primaire borstkanker	26
10	Borstreconstructie	32
11	Behandeling van het gemetastaseerd borstcarcinoom	35

1 SAMENSTELLING TUMORWERKGROEP

<https://zenya.uzgent.be/portal/#!/document/61d16efd-6096-4030-adb5-884b687d2805>

2 DIAGNOSTIEK

- Tripeldiagnostiek gebaseerd op:
 - Klinische evaluatie + registratie
 - Beeldvorming: mammografie/echografie + echografie axilla
 - Pathologie: histologie, eventueel cytologie
- FNAC bij elke palpabele, verdachte okselklier
- Een multidisciplinaire bespreking is steeds noodzakelijk

Bij bepaalde indicaties zoals familiaal voorkomen van borst- of ovariumcarcinoom, vrouwen jonger dan 40 jaar, mannen met borstkanker, triple negatieve borstkanker < 60 jaar is genetische testing aangewezen (voor de uitgebreide lijst van indicaties: <https://www.college-genetics.be>).

3 STAGING

- Altijd pre-operatieve bloedafname (PBO, stolling, nierfunctie, ionogram (inclusief Calcium), leverset – ca 15,3 is niet standaard)
- **Stadium I** zonder nood aan chemotherapie: weglaten staging
- **Stadium I** en nood aan chemotherapie: CT thorax/abdomen en botscan
- **Stadium IIA en/of lobulair carcinoma**: CT thorax/abdomen en botscan
- **Vanaf stadium IIB en niet-lobulair**: PET-CT
- Cave: indien er na heelkunde sprake is van 'stadium upstaging' dient alsnog staging uitgevoerd te worden indien deze nog niet uitgevoerd werd
- MRI mammae op indicatie (eg. lobulair type, multifocaliteit, uitgebreidheid, neo-adjuvante aanpak)

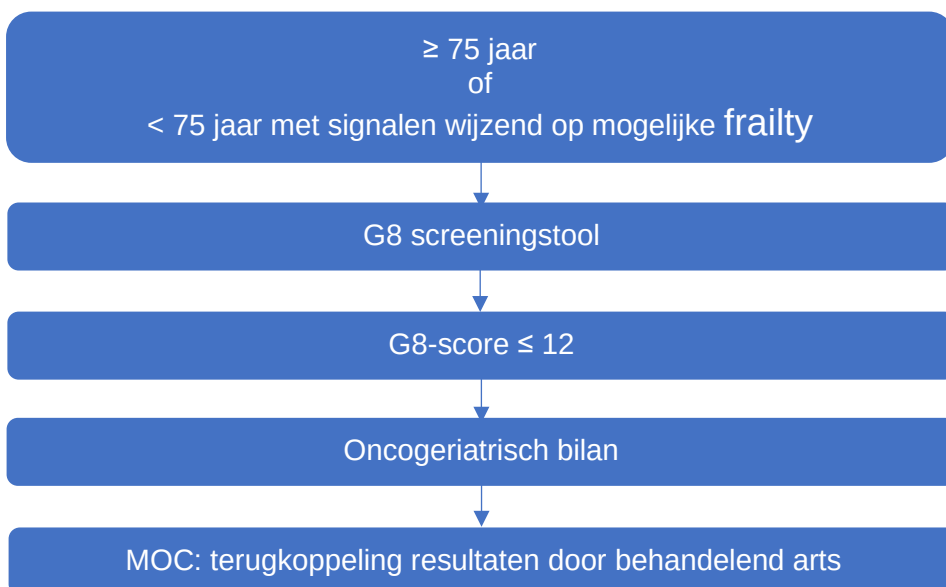
4 ONCOGERIATRIE

Een toenemende levensverwachting van de Belgische bevolking impliceert een toename van het aantal oudere patiënten met kanker. De heterogeniteit in de algemene toestand en het functioneren van deze oudere populatie maakt dat bij het opstellen van het oncologisch beleid best rekening gehouden wordt met advies voortvloeiend uit een geriatrisch assessment.

Voordelen van een geriatrisch assessment:

- legt niet-gedecteerd problemen bloot zoals verdoken cognitieve achteruitgang die een grote impact op het verloop van de behandeling kunnen hebben
- helpt de toxiciteit van de voorgestelde oncologische behandeling in te schatten.
- geeft waardevolle informatie over de levensverwachting weer op basis van het complete dossier (en dus niet enkel de prognose te verwachten door borstkanker).
- bewezen impact op de oncologische besluitvorming in beide richtingen (zowel escalatie en de-escalatie van therapie)
- komt de levenskwaliteit van de patiënte ten goede

Gezien het tijdrovend karakter van een geriatrisch assessment, kan dmv de G8 screeningstool de te verwijzen patiëntenpopulatie beter afgelijnd worden. De G8 screeningtool kan hier teruggevonden worden. Het geriatrisch bilan wordt bij voorkeur zo snel mogelijk na diagnose ingepland zodat de resultaten ervan beschikbaar zijn bij het bepalen van het oncologisch beleid op het multidisciplinaire overleg.



Concreet kan een geriatrisch bilan op 2 manieren afgesproken worden:

Optie 1: Patiënten met een reeds geplande opname

- Interne liaison team komt langs tijdens opname bij patiënten ≥ 75 jaar (dect 20180)
- Consult geriater te plaatsen indien ook geriatrisch nazicht gewenst

Optie 2: Ambulante patiënten

- Afspraak boeken via secretariaat geriatrie met vermelding 'oncogeriatrisch bilan' (dect 20741)
- Duurt 1u30
- Kan binnen de 2 weken na contactname
- Op maandag of vrijdag
- Afname gebeurt door verpleegkundige/ergotherapeut met nadien bespreking dossier met arts
- Vanaf 75 jaar terugbetaald (remgeld voor patiënt = ong 15 euro)

5 CHIRURGIE

De heilkunde van borstcarcinomen omvat een ablatieve oncologische fase en een al dan niet reconstructieve fase. Correcte oriëntatie van het operatiestuk is noodzakelijk. Er dient standaard geen antibiotica-profylaxe (behalve bij plaatsen inwendige prothesen) of trombose-profylaxe opgestart te worden. Trombose profylaxe is uiteraard wel geïndiceerd bij gekende risicofactoren of indien co-morbiditeit dit vereist.

Borstsparende chirurgie

Borstsparende chirurgie is mogelijk, wanneer:

- de tumor unicentrisch is en in 1 kwadrant
- geen uitgebreide DCIS-component aanwezig is
- de snijranden van de tumorectomie vrij zijn
- correcte cosmesis mogelijk is
- de patiënte hiermee akkoord gaat
- er geen contra-indicatie voor nabestraling is.

Ook bij kleine tumoren kan borstsparende chirurgie een slecht esthetisch resultaat opleveren, doordat de borst te klein is of door de ligging van de tumor.

Neo-adjuvante chemotherapie is aangewezen bij bepaalde indicaties (zie Indicaties voor neo-adjuvante chemotherapie).

Oriëntatie van het operatiespecimen bij borstsparende chirurgie

Goede oriëntatie van het operatiespecimen is essentieel voor het beoordelen van de snijranden (markeringsdraden).

Borstamputatie

Een borstamputatie is geïndiceerd bij:

- grote tumoren (of kleine tumoren waarbij borstsparende heekunde niet mogelijk is)
- een onvoldoende reductie van de tumor onder neo-adjuvante chemotherapie
- multiple ipsilaterale tumoren
- uitgebreide DCIS
- inname snijranden, wanneer recoupe niet mogelijk is
- uitdrukkelijke wens van de patiënte
- een carcinoom bij de man
- discordantie volume mammae/tumor.

OPMERKINGEN:

Bij een borstamputatie kan indien mogelijk een directe reconstructie aangeboden worden. Indien een primaire reconstructie niet mogelijk is, kan een secundaire reconstructie later volgen.

Ook na een borstamputatie komen geselecteerde patiënten in aanmerking voor nabestraling op de thoraxwand (zie hoofdstuk 7 Radiotherapie)

Sentinelklierprocedure

Indicaties

- Invasief carcinoom T1-3 met:
 - klinisch negatieve nodale status (klinisch, mammo/echografisch en evt. MRI)
 - geen metastasen
- DCIS graad 3
- Uitgebreid DCIS
- Enkel bij multifocaal (in hetzelfde kwadrant), en niet bij multicentrische tumoren

Beleid

- **Geen okselklieruitruiming, geen radiotherapie op de lymfeklieren:**
 - negatieve sentinel
 - sentinel met isolated tumor cells of micrometastase (≤ 2 mm)

- **Geen okselklieruitruiming, wel radiotherapie thv level I-II-III-IV:**
 - Metastase in maximum 2 sentinelklieren van meer dan 2 mm, hormoonreceptor positief (Allred score 3 of meer), niet multifocaal, graad I-II
- **Okselklieruitruiming en adjuvante radiotherapie thv level (I)-II-III-IV:**
 - Metastase in de sentinel meer dan 2 mm en hormoon receptor negatief (Allred score <3) of multicentrisch of graad III tumoren

Contra-indicaties

- borstvoeding
- multicentriciteit
- na (uitgebreide) borstheekunde/plastische chirurgie
- klinisch tumoraal ingenomen okselklieren (indien geen neo-adjuvante chemotherapie)

Okselklieruitruiming

- **Indicaties voor een volledige okselklieruitruiming:**
 - bij multicentriciteit
 - bij voorgaande uitgebreide chirurgie of radiotherapie van de borst
 - bij > 2 ingenomen sentinelklieren
 - wanneer de sentinelklier niet gevonden wordt
 - bij preoperatief bewezen inname van een okselklier met FNAC (zonder neo-adjuvante chemotherapie).

OPMERKING:

Bij aanwezigheid van enkel micrometastasen en/of isolated tumor cells wordt geen okselklieruitruiming uitgevoerd.

Okselbenadering bij neo-adjuvante chemotherapie

Wanneer er neo-adjuvante chemotherapie (NACT) wordt gegeven is het beleid van de okselbenadering afhankelijk van zowel de klinische status pre- als post-chemotherapie.

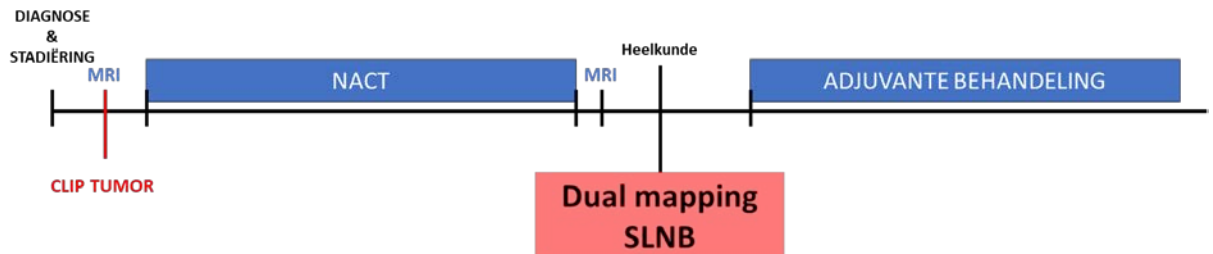
Klinische status wordt bepaald door middel van klinisch onderzoek en radiologische evaluatie (oa. echografie). Voor en na NACT wordt bij voorkeur steeds een MRI gepland.

Heelkunde omvat zowel een borstklierprocedure (tumorectomie/mammectomie) alsook een okselklierprocedure (sentinel/okselklieruitruiming). Enkel de okselklierprocedure zal hier worden toegelicht.

1/ cN0 pre-NACT

Na diagnose en stadiëring wordt er een lokalisatieclip geplaatst ter hoogte van de tumor

Na afwerken van NACT wordt heerkunde gepland met sentinelklierprocedure (SLNB), waarbij er gebruik wordt gemaakt van dual mapping (SLNB in combinatie met Patent blue injectie)

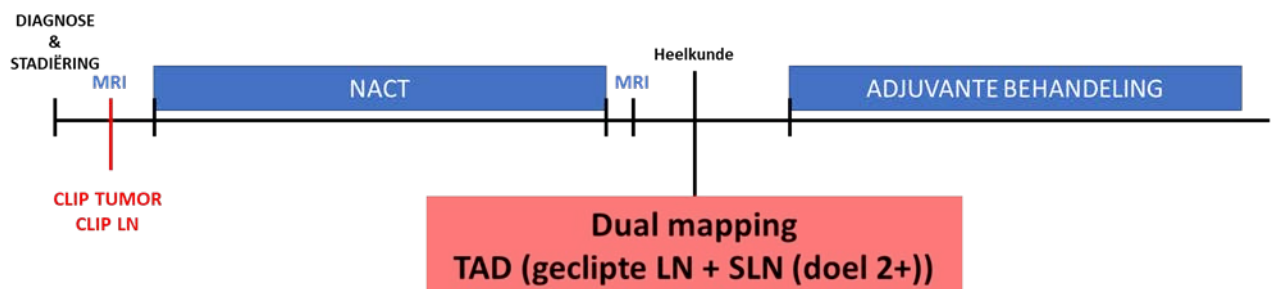


2/ cN1 pre-NACT

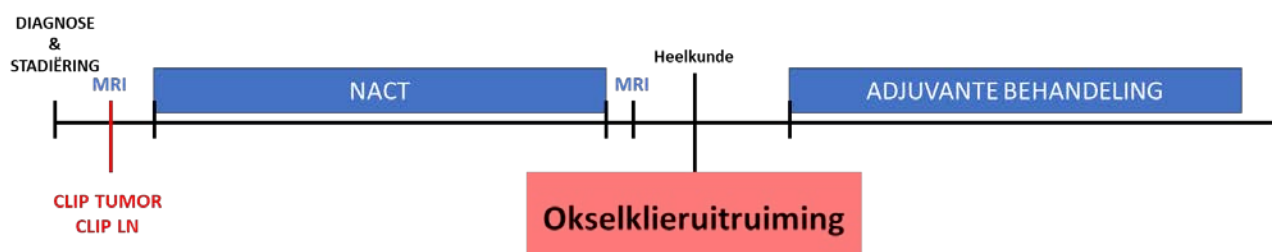
Na diagnose en stadiëring wordt er een lokalisatieclip geplaatst ter hoogte van de tumor en ter hoogte van de pathologische klier (maximum 1 klier, indien meer dient er een okselklieruitruiming uitgevoerd te worden ten tijde van de heerkunde). Voor het lokaliseren van de geclipte klier wordt gebruik gemaakt van harpoenplaatsing pre-operatief.

Na afwerken van NACT volgt een nieuw klinisch onderzoek en beeldvorming en wordt het type heerkunde ivf deze resultaten gepland:

Indien cN0 na NACT: targeted axillary dissection (TAD) = verwijdering van de geclipte lymfeklier alsook een sentinelklierprocedure (SLNB), waarbij er gebruik wordt gemaakt van dual mapping (SLNB in combinatie met Patent blue injectie) en er minimaal 2 SLN worden verwijderd



Indien cN1 na NACT: okselklieruitruiming (axillary lymph node dissection, ALND)

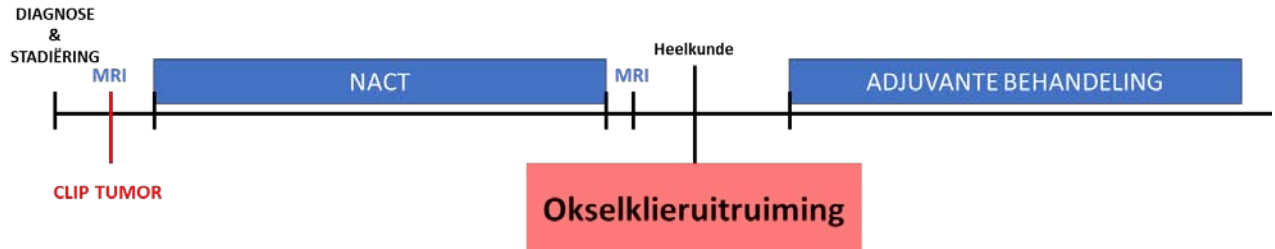


3/ Vanaf cN2 of ≥3 pathologische klieren pre-NACT

Na diagnose en stadiëring wordt er een lokalisatieclip geplaatst ter hoogte van de tumor

Na afwerken van NACT wordt heerkunde gepland met okselklieruitruiming

tabe



4/ Adjuvante radiotherapie na okselchirurgie (na NACT)

De desbetreffende informatie kan teruggevonden worden in hoofdstuk 7 bij “Bestraling van de axillaire klierstreken na neo-adjuvante chemotherapie”

Inoperabel borstcarcinoom

Mastitis carcinomatosa.

Tru-cut biopt voor histologie met bepalen van prognostische en predictieve factoren. Na de primaire hormonale, chemotherapeutische en/of radiotherapeutische behandeling kan er bij een zeer goede klinische respons en afwezigheid van metastasen een mastectomie met volledige okselklieruitruiming gebeuren.

Peau d'orange

Invasie van de huid dient nagekeken te worden dmv biopsie via appelboor. Indien de huid geïnvadeerd is, wordt patiënte behandeld zoals mastitis carcinomatosa.

Chirurgische behandeling van een lokaal recidief

Doel

Lokale controle verbeteren en risico op metastasering op afstand verminderen, indien mogelijk (op basis van voorgeschiedenis) gevolgd door nabestraling.

Techniek

Indien check-up negatief:

- lokaal recidief na borstsparende chirurgie: tumorectomie dan wel mastectomie
 - Multidisciplinair te bespreken welke modaliteit de voorkeur geniet
- lokaal recidief na mastectomie: uitgebreide resectie eventueel met plaatsen flap.

Carcinoma in situ

- Tumorectomie (indien mogelijk) gevolgd door radiotherapie
- Mastectomie (met eventuele reconstructie) voor uitgebreide letsels
- Geen okselklierdissectie
- Bij een tumorectomie moeten de snijranden vrij zijn (minimaal 2 mm) gezien het risico van later recidief.
 - Indien vrije snijrand < 2 mm: multidisciplinair overleg ten aanzien van bepaling of herresectie is aangewezen
- Sentinelklierprocedure bij graad 3 DCIS of uitgebreid DCIS
- Tamoxifen bij DCIS
 - Geïndiceerd bij patiënten met ER+ DCIS
Dosering: 5 mg per dag gedurende 3 jaar, magistraal voorschrijven gezien deze dosering niet beschikbaar is in België (gelules met 5 mg tamoxifen TMF, dt/60 stuks)

6 MINIMALE RAPPORTERING DOOR DE ANATOMOPATHOLOOG VAN HET OPERATIESPECIMEN

In de conclusie

- Aantal tumoren
- Lokalisatie van de tumor(en): links / rechts
 - indien het een mastectomie betreft: vermelding van het kwadrant
- Histologische type
- Differentiatiegraad
- Diameter van de tumor(en)
- Aan- of afwezigheid van lymfangio-invasieve groei
- Aan- of afwezigheid van beperkte/uitgebreide DCIS of LCIS
- Betrokkenheid naar de snijranden met vermelding van de krapste marge naar welke snijrand
- Receptorstatus ER / PR / Her2neu en Ki-67
- Na neo-adjuvante therapie: tumor response score volgens Pinder (EUSOMA richtlijn) en RCB (MD Anderson)
- Sentinelklier:
 - Invasie + diameter grootste metastase
 - Kapseldoorbraak.
 - Aantal
- Okselklieren:
 - Aantal geïnvadeerde klieren + diameter van de grootste metastase
 - Aantal onderzochte klieren
 - Kapseldoorbraak

In het verslag bij macroscopie of microscopie

- Macroscopie:
 - Lokalisatie van de tumor (links/rechts/juiste kwadrant/retroareolair)
 - Uitzicht van de tumor (consistentie/necrose/kleur/...)
 - Afmetingen en gewicht

- Microscopie:
 - Type tumor
 - Differentiatiegraad (met vermelding: Bloom-Richardson, Elston-Ellis, Nottinghamscore)
 - Invasieve component bepaalt de diameter van de tumor
 - Identificatie van het in-situ deel van de tumor (DCIS/LCIS), eventueel met microcalcificaties
 - Receptorenstatus
 - Her2neu-status in het invasieve deel van de tumor:
 - Positieve Her2neu IHC = score 3+ = sterke circumferentiële en complete aankleuring in >10% van de tumorcellen (cave: geldt niet als criterium voor terugbetaling anti-Her2 therapie in België).
 - Her2neu genamplificatie, aangetoond door FISH of CISH is vereist om tot een positief resultaat te besluiten (cave: geldt als criterium voor terugbetaling anti Her 2 therapie in België).
 - Ki-67
 - Lymfangio-invasieve groei: (eventueel beperkt/extensief)
 - Perineurale groei: eventueel
- Lymfeklieren
 - Sentinel:
 - Invasie met diameter grootste metastase
 - Kapseldoorbraak.
 - Aantal
 - Controle door immunohistochemie.
 - Okselklieren:
 - Aantal geïnvadeerde klieren
 - Aantal onderzochte klieren
 - Kapseldoorbraak
 - Eventueel: controle door immunohistochemie

7 SYSTEMISCHE THERAPIE VOOR MAMMACARCINOOM

Indicaties voor systemische therapie

Systemische therapie bestaat uit chemotherapie, HER2 gerichte therapie, anti-hormonale behandeling, zoledroninezuur of een combinatie van deze modaliteiten.

Het belangrijkste doel van systemische therapie is metastasering op afstand vermijden. De kans op herval is echter niet voor elke patiënt gelijk. Een goede selectie van patiënten die baat kunnen hebben bij een welbepaalde therapie is belangrijk vanwege de toxiciteit (en de kost) van deze behandelingen. Het is belangrijk een onderscheid te maken tussen patiënten met een goede en patiënten met een minder goede prognose. Bij patiënten met een intrinsiek goede prognose kan de winst van een bepaald type systemische therapie dermate klein zijn dat het niet zinvol is deze behandeling te geven. Anderzijds zullen patiënten met een minder goede prognose een hogere absolute winst hebben van een bepaalde therapie (voor een zelfde relatieve winst) waardoor deze wel nuttig kan zijn.

Klassieke klinische prognostische factoren van borstkanker zijn:

- Tumorgrootte
- Nodale status
- Differentiatiegraad
- Hormoonreceptorstatus (HR): ER en PgR
- Ki-67
- Her2neu status
- Lymfovasculaire invasie
- ⊕ Leeftijd

Er wordt met deze factoren rekening gehouden voor het adviseren van een systemisch beleid.

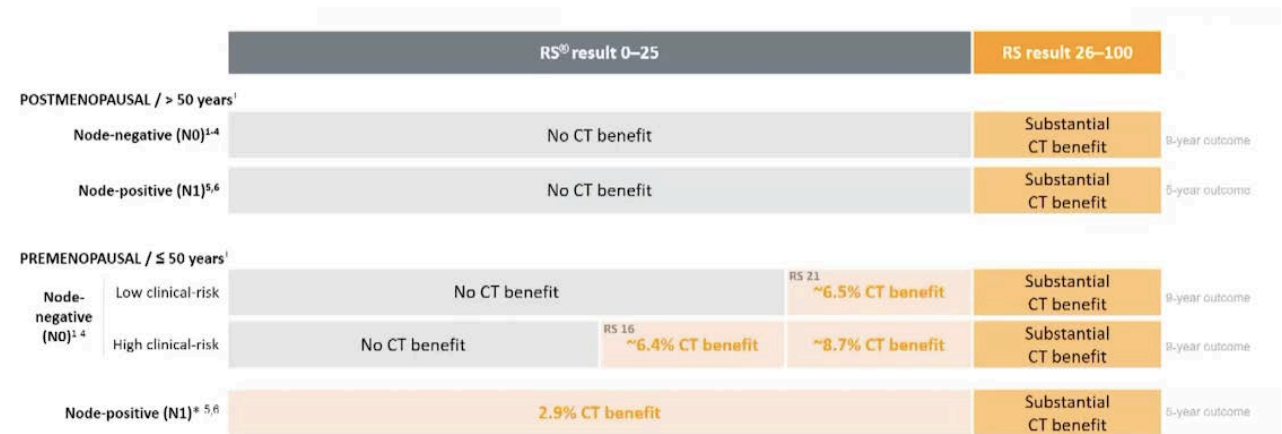
Daarnaast zijn er ook genexpressieprofielen (GEP) voor borstkanker ontwikkeld (zoals Oncotype DX of MammaPrint), waarmee het biologisch gedrag van een tumor kan worden gekarakteriseerd. Indien er twijfel is over de zinvolheid van adjuvante chemotherapie kunnen deze testen als aanvulling op de klassieke klinische prognostische factoren gebruikt worden.

Dit soort testen wordt bij voorkeur aangevraagd bij patiënten ouder dan 50 jaar met een hormoongevoelige, Her2neu-negatieve tumor van maximaal 5 cm groot en waarbij er maximaal 3 ingenomen okselklieren zijn.

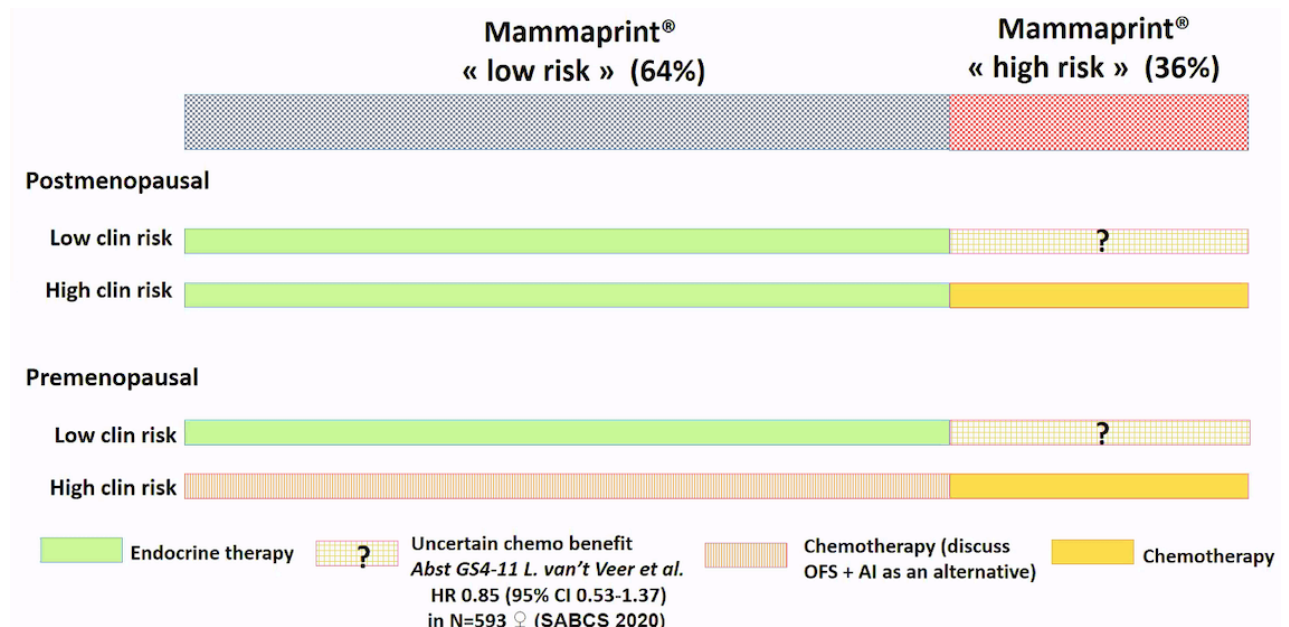
Bij patiënten jonger dan 50 jaar kan Oncotype DX/MammaPrint ook gebruikt worden, maar zijn de resultaten op heden duidelijk minder robuust. Bij premenopauzale patiënten met klier aantasting zijn de resultaten het moeilijkst te interpreteren.

Patiënten dienen voor het aanvragen goed geïnformeerd te worden. Dit moet ertoe leiden dat dit onderzoek enkel wordt aangevraagd indien er ook therapeutische implicaties zijn (3).

Gids bij het interpreteren van Oncotype DX:



Gids bij het interpreteren van MammaPrint:



Hierbij is het belangrijk te weten dat behandeling met chemotherapie zinvol geacht wordt bij een te verwachten absolute 10-jaars (borstkankerspecifieke) overlevingswinst van ten minste 3-5%. Voorts wordt in de internationale literatuur gesteld dat bij een 10-jaar borstkankerspecifieke overleving van 88% of hoger de meerwaarde van adjuvante chemotherapie ten opzichte van de potentiële risico's van deze behandeling te beperkt is en dus achterwege gelaten zou moeten worden.

Chemotherapie

De indicatie voor chemotherapie dient voor elke patiënte individueel geëvalueerd te worden, met bijzondere aandacht voor risico op herval, cardiale risicofactoren, leeftijd en co-morbiditeit.

In het algemeen wordt er naar volgende groepen verwezen (classificatie volgens ESMO Early Breast Cancer Guidelines):

- **Luminal A borstkanker** is ER-positief, HER2-negatief, de ki-67 $\leq 20\%$ en PR is hoog (ie $\geq 20\%$).
 - In het algemeen is adjuvante chemotherapie niet aangewezen.Adjuvante chemotherapie wordt wel geadviseerd in uitzonderlijke gevallen met een bijzonder verhoogd risico (≥ 4 positieve klieren of vanaf stadium 3). Een derde generatieschema met sequentiële toediening van een anthracycline en een taxaan is het meest klassieke schema (4 cycli Epirubicine/Cyclofosfamide gevolgd door 12x wekelijks Paclitaxel). Docetaxel/Cyclofosfamide kan overwogen worden bij oudere patiënten en bij patiënten met co-morbiditeiten wegens een beter bijwerkingsprofiel.
- **Luminal B HER2-negatieve borstkanker** is ER-positief met ofwel een hoge ki-67 $\geq 20\%$ ofwel lage PR (ie $< 20\%$).
 - Vaak is er een indicatie voor chemotherapie.
 - Een GEP kan overwogen worden (zie Indicaties voor systeemtherapie)
 - Meestal wordt gekozen voor een adjuvante behandeling. Het neo-adjuvant toedienen van chemotherapie kan overwogen worden zo het verkleinen van de tumor nodig is alvorens borstsparend te kunnen opereren (maar enkel en alleen indien er adjuvant ook een indicatie voor chemotherapie zou bestaan). In geval van mastitis carcinomatosa wordt ook steeds gekozen voor een neo-adjuvant schema.
 - Een derde generatieschema met sequentiële toediening van een anthracycline en een taxaan is het meest klassieke schema (4 cycli Epirubicine/Cyclofosfamide gevolgd door 12x wekelijks Paclitaxel). Docetaxel/Cyclofosfamide kan overwogen worden bij oudere patiënten en bij patiënten met co-morbiditeiten wegens een beter bijwerkingsprofiel. Het kan ook een optie zijn bij patiënten met een lager risico ziekte, met name wanneer er geen klieraantasting is.
 - Bij germline BRCA positieve patiënten met hoog risico op herval zal olaparib gedurende 1 jaar toegediend worden gebaseerd op de Olympia trial.

■ Triple negatieve borstkanker

- Gekenmerkt door de afwezigheid van ER, PR en HER2 overexpressie.
- Een TNBC komt frequenter voor op jonge leeftijd. De tumoren hebben een slechtere prognose, ook na correctie voor stadium en leeftijd, met snel (binnen de 3 jaar) optredende recidieven en een vaak relatief korte overleving na de vaststelling van gemetastaseerde ziekte.
- Vanaf stadium pT1b bestaat er in principe een indicatie voor chemotherapie (tenzij er ernstige contra-indicaties zijn). Een derde generatieschema met sequentiële toediening van een anthracycline en een taxaan is het meest klassieke schema (4 cycli Epirubicine/Cyclofosfamide gevolgd door 12x wekelijks Paclitaxel). Docetaxel/Cyclofosfamide kan overwogen worden bij oudere patiënten en bij patiënten met co-morbiditeiten wegens een beter bijwerkingsprofiel.
- Vanaf stadium cT1c of zo er ingenomen okselklieren zijn bestaat er een indicatie voor toedienen van chemotherapie in combinatie met immuuntherapie in neo-adjuvante setting. Dit heeft een aantal voordelen. Ten eerste is dit van prognostisch belang. Patiënten met een pathologische complete repons na neo-adjuvante chemotherapie (pCR) hebben een aanzienlijk betere prognose dan wanneer er geen pCR bereikt wordt (4). Ten tweede is er een mogelijkheid om de respons op de therapie klinisch te gaan inschatten (in vivo sensitiviteitstest). Indien er geen goede respons was (geen pCR) is er de mogelijkheid om de therapie te gaan escaleren, te gaan uitbreiden. Er kan met name een extra kans zijn op curatie. Bovendien kan er ook een chirurgisch voordeel zijn: wanneer er een mooie afname is van het tumorvolume kan minder uitgebreide heekunde nodig zijn. Tot slot is er meer tijd voor genetische testing wat op zijn beurt heekundige implicaties kan hebben.

Volgens de Brightness trial associëren we carboplatinum bij de taxanen (4 cycli wekelijks Carboplatinum in combinatie met Paclitaxel gevolgd door 4 cycli Epirubicine/Cyclofosfamide) en dit onafhankelijk van germline BRCA resultaat. Volgens de Keynote-522 trial associëren we pembrolizumab op 3-wekelijkse basis onafhankelijk van CPS-score. Dose dense behandeling wordt steeds gecombineerd met G-CSF in primaire preventie.
- Pembrolizumab wordt na heekunde 3-wekelijks gecontinueerd tot max 9 keer.
- Bij germline BRCA positieve patiënten zal olaparib gedurende 1 jaar toegediend worden gebaseerd op de Olympia trial.
- Bij patiënten die geen pCR bereikten na neo-adjuvante chemotherapie kan het adjuvant geven van 6 à 8 cycli capecitabine (xeloda®) een optie zijn (7), voornamelijk bij die patiënten met een residuele tumor van meer dan 1 cm of waarbij er nog vitale tumorcellen in de okselklieren aangetroffen worden.

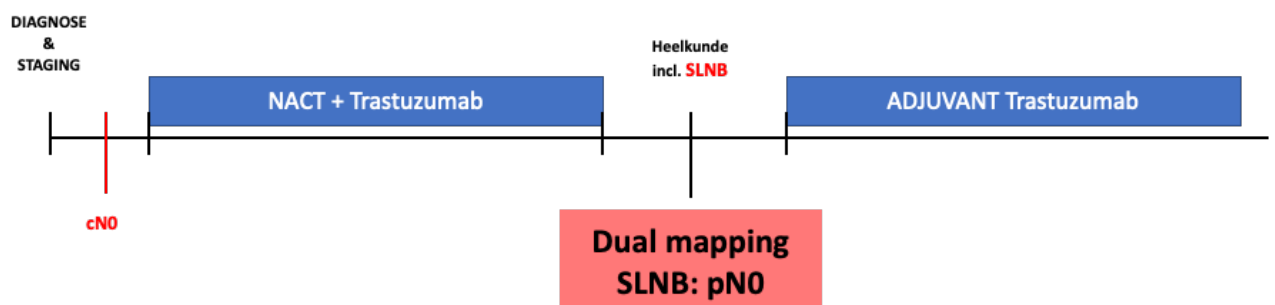
■ HER2-positieve borstkanker

- Vanaf stadium pT1b of zo er ingenomen okselklieren zijn bestaat er in principe een indicatie voor chemotherapie in combinatie met HER2-gerichte therapie.
Noot: in België is er, bij een negatieve axilla, pas terugbetaling van trastuzumab (herceptine®) vanaf een tumorgrootte van 1 cm.
- Bij tumoren die kleiner zijn dan 2 cm én kliernegatief zijn kan primaire heilkunde gebeuren gevolgd door adjuvante chemotherapie onder de vorm van 12x wekelijks paclitaxel in combinatie met driewekelijks trastuzumab. Trastuzumab wordt na het afwerken van de chemotherapie verdergezet tot 18 toedieningen in totaal (8).
Uitzondering: jonge patiënten (< 40j) met een hormoonreceptornegatieve, hoge Ki67, HER2-positieve tumor krijgen vermoedelijk beter uitgebreidere chemotherapie (in combinatie met HER2-gerichte therapie uiteraard).
- Vanaf een stadium cT2 of in geval van ingenomen klieren kiezen we voor neo-adjuvante chemotherapie.
 - Carboplatinum – Docetaxel in combinatie met HER2-gerichte therapie wordt verkozen bij patiënten met stadium II HER2-positieve ziekte en nood aan neo-adjuvante chemotherapie (9).
 - Bij stadium III wordt gekozen voor een schema met anthracyclines (4 cycli Epirubicine/Cyclofosfamide gevolgd door 12x wekelijks Paclitaxel) in combinatie met HER2-gerichte therapie.

Doelgerichte HER2 therapie bij NACT:

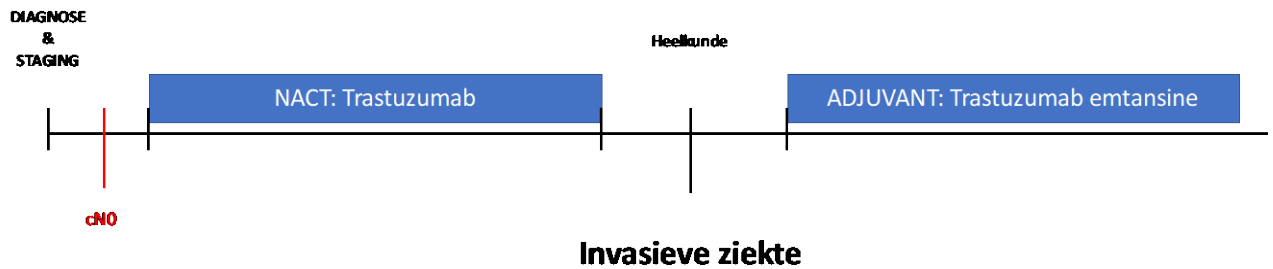
cN0 pre-NACT: Zo de okselklieren vrij zijn kiezen we voor trastuzumab monotherapie.

Na NACT pCR thv borst en pN0: Zo er na het afwerken van de chemotherapie een pathologische complete respons is, wordt trastuzumab verdergezet tot 18 cycli in totaal.



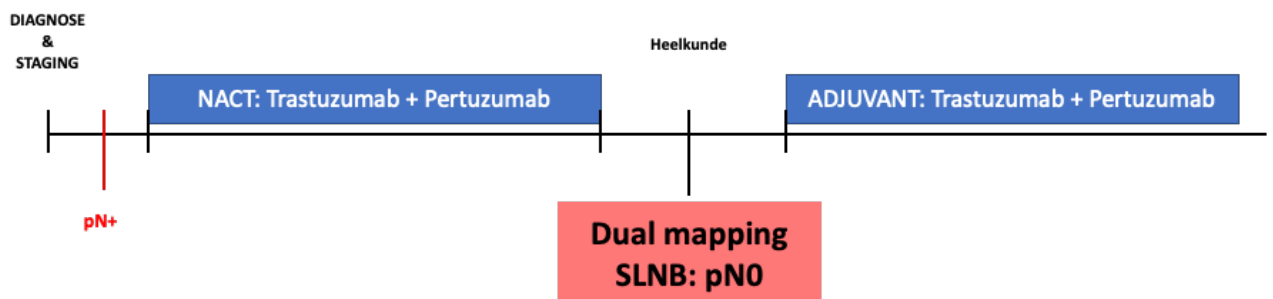
Na NACT geen pCR (ie aanwezigheid van invasieve ziekte thv borst of lymfeklieren):

Zo er geen pathologische complete respons is wordt trastuzumab niet verdergezet adjuvant, maar wordt er overgeschakeld naar trastuzumab-emtansine voor 14 cycli (kadcyla®) (10).



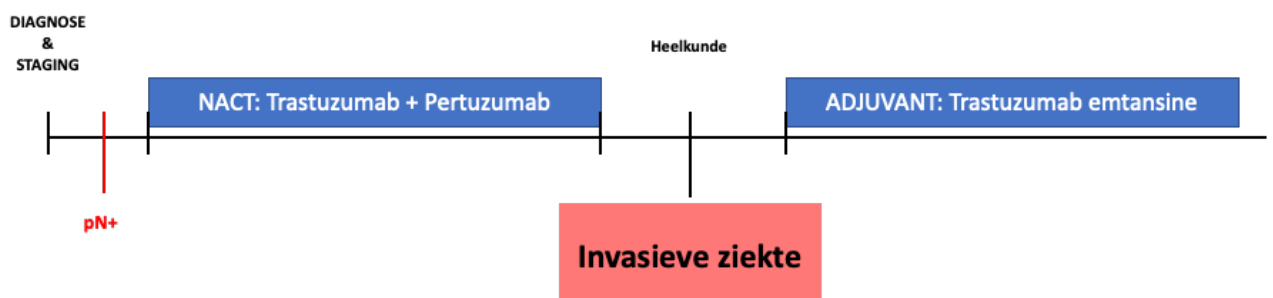
pN+ pre-NACT: In geval van ingenomen okselklieren associëren we pertuzumab (perjeta®) (11).

Na NACT pCR: Zo er na het afwerken van de chemotherapie een pathologische complete respons is, wordt adjuvant trastuzumab in combinatie met pertuzumab, verder gezet tot 18 cycli in totaal.



Na NACT geen pCR (ie aanwezigheid van invasieve ziekte thv borst of lymfeklieren):

Zo er geen pathologische complete respons is worden trastuzumab en pertuzumab niet verdergezet adjuvant, maar wordt er overgeschakeld naar trastuzumab-emtansine voor 14 cycli (kadcyla®) (10).



Tijdens de behandeling met HER2-gerichte therapie dient de linker ventrikel ejectiefractie elke 3 maand gecontroleerd te worden (via echo cor of via nucleaire geneeskunde). (Reversibele) daling van de LVEF is immers een gekende bijwerking.

Antihormonale therapie

- Voor alle vrouwen met positieve hormoonreceptorstatus (ER en/of PR $\geq$ 1%) bestaat een indicatie voor anti-hormonale behandeling, onafhankelijk van leeftijd, klierstatus of behandeling met chemotherapie.
- Voor non-germline BRCA positieve patiënten met een hormoongevoelige borstkanker zal abemaciclib gedurende 2 jaar geassocieerd worden aan de anti-hormonale therapie indien er sprake is van
 - o pN2
 - o combinatie van pN1 met graad 3 en/of pT2

Postmenopauzale vrouwen

- Adjuvante behandeling met een aromatase inhibitor (AI) geniet de voorkeur boven adjuvante behandeling met tamoxifen. Behandeling met een AI gaat immers gepaard met ongeveer 4% winst in ziektevrije overleving ten opzichte van een behandeling met tamoxifen (12).
- Een behandelingsduur van 5 jaar is de historische standaard. Echter: langer behandelen kan de kans op herval verminderen (ongeveer 1.8% minder kans op het ontwikkelen van metastasen op afstand). Indien de behandeling met een AI langer gegeven wordt dan 5 jaar stellen we een totale behandelingsduur van 7 à 8 jaar voor. Nog langer behandelen lijkt weinig meerwaarde te hebben (13). Voornamelijk bij vrouwen met klier aantasting wordt een verlengde therapie voorgesteld, maar ook vrouwen zonder klier aantasting kunnen hier voordeel van hebben. Uiteraard dient men ook rekening te houden met hoe de individuele patiënt deze behandeling verdraagt.

PRAKTISCHE ASPECTEN:

- AI's zijn enkel werkzaam bij post-menopauzale vrouwen. Let op! Bepaling van FSH, LH en estradiol kort na het beëindigen van de chemotherapie kan een vertekend beeld geven van de menopauzale status. Enkel betrouwbaar bij vrouwen ouder dan 50 jaar.
- Bij twijfel omtrent de menopauzale status, wordt er voor een adjuvante therapie met tamoxifen gekozen. Indien de patiënte na 2-3 jaar tamoxifen postmenopauzaal wordt, wordt volgens de GIM-4 studie overgegaan naar een AI gedurende 5 jaar.
- Indien te hoge toxiciteit onder AI, kan na 2-3 jaar overgegaan worden naar tamoxifen.
- Tijdens behandeling met AI dient een botdensitometrie uitgevoerd te worden bij start van de therapie en opgevolgd te worden.

Premenopauzale vrouwen

- Historische standaard: adjuvante behandeling met tamoxifen gedurende 5 jaar. Studies toonden echter een voordeel van een langere behandelingsduur met een lagere kans op herval (14). Concreet: na 5 jaar tamoxifen dient minstens overwogen te worden om de adjuvante hormonale

therapie te verlengen. Bij vrouwen die premenopauzaal blijven kan de behandeling met tamoxifen voor nog 5 bijkomende jaren verder gezet worden. Bij vrouwen die postmenopauzaal geworden zijn wordt best overgeschakeld naar een AI.

- Bij vrouwen met een hoog risico op herval (vrouwen tot de leeftijd van 44 jaar en die behandeld werden met chemotherapie) dient ovariële suppressie (maandelijkse toediening van een GnRH analoog) in combinatie met een aromatase inhibitor voorgesteld te worden. Indien deze therapie te toxisch is kan overgeschakeld worden naar ovariële suppressie in combinatie met tamoxifen. Indien er ook onder deze therapie te uitgesproken bijwerkingen zijn kan men overgaan naar tamoxifen monotherapie. De behandelingsduur van ovariële suppressie in combinatie met een aromatase-inhibitor of tamoxifen bedraagt maximaal 5 jaar (15).

PRAKTISCHE ASPECTEN:

- Bij contra-indicaties voor tamoxifen bij premenopauzale vrouwen wordt er standaard gekozen voor GnRH-analoog in combinatie met AI.
- Schema GnRH-analoog:
 - Er wordt gebruik gemaakt van gosereline (Zoladex®) of triptoreline (Decapeptyl®).
 - Gosereline wordt subcutaan geïnjecteerd, triptoreline intramusculair
 - Standaard: injectie elke 4 weken, bij jonge patiënten kan dit interval te lang zijn en wordt er elke 3 weken een injectie gegeven voor ovariële suppressie.
- Indien patiënten behandeld worden met een GnRH-analoog in combinatie met een AI dient de hormonale status regelmatig gecontroleerd te worden. Idealiter wordt elke 3 maand FSH en oestradiol bepaald, zeker gedurende de eerste 2 jaar van de behandeling. Nadien kan eventueel teruggevallen worden op een zesmaandelijkse controle.
- Behandeling met tamoxifen is geassocieerd met een verhoogd risico op trombo-embolische events en, bij postmenopauzale patiënten, op endometriumcarcinoom.
 - Bij patiënten met voorgeschiedenis van DVT of embolie is tamoxifen gecontra-indiceerd.
 - Routinematig echografische screening voor endometriumpathologie is niet zinvol. Er dient enkel diagnostiek te gebeuren bij abnormaal vaginaal bloedverlies. Een echografische screening middels vaginale echografie voor de start van tamoxifen is aangeraden voor het opsporen van pre-existente endometriumpathologie.

Zoledroninezuur

Adjuvante behandeling met zoledroninezuur wordt aangeraden bij postmenopauzale vrouwen vanaf stadium pT1c en in functie van de levensverwachting en/of het oncogeriatrisch bilan. Deze behandeling vermindert het ontstaan van botmetastasen maar toonde alsook een gedaalde borstkankergerelateerde mortaliteit aan (16). Zoledroninezuur wordt elke 6 maand toegediend, voor zesmaal in totaal. Voor de eerste toediening van zoledroninezuur is een preventief tandheelkundig nazicht aangewezen om risico

op osteonecrose van de kaak te reduceren. Voor elke toediening dient een bloedafname te gebeuren met bepaling van de nierfunctie en calcium.

Timing

■ Timing heekunde – chemotherapie

- Adjuvante chemotherapie wordt bij voorkeur binnen 3 à 6 weken na heekunde gestart (ESMO guidelines).
- Als chemotherapie meer dan 12 weken na chirurgie gestart wordt, is er een belangrijk verlies aan effectiviteit met een grotere kans op herval en een slechtere overleving.
- Voornamelijk bij patiënten met een triple negatieve borsttumor is het van groot belang om zo snel mogelijk na chirurgie te starten met chemotherapie (indien voor een adjuvant schema gekozen werd uiteraard). De start van chemotherapie meer dan 30 dagen na chirurgie is hier geassocieerd met een grotere kans op herval en een slechtere overleving (17).

■ Timing chemotherapie - anti-hormonale therapie

- Anti-hormonale therapie zal steeds starten na het beëindigen van de chemotherapie.
- Associatie van olaparib zal plaatsvinden max 12 weken na het beëindigen van de chemotherapie
- Associatie van abemaciclib zal bij voorkeur plaatsvinden max 12 weken na het beëindigen van de chemotherapie

■ Timing chemotherapie - radiotherapie

- Er zijn onvoldoende gegevens die de veiligheid op lange termijn bewijzen van gelijktijdige toediening van radiotherapie en anthracyclines of taxanen. Meestal wordt de chemotherapie eerst toegediend, gevolgd door radiotherapie. In dat geval wordt aangeraden om de radiotherapie binnen de 7 maanden na chirurgie te starten (18)

8 RADIOtherapie bij de behandeling van borstkanker

Adjuvante radiotherapie na borstsparende heekunde

Bestralingshouding

Na borstsparende heekunde worden patiënten ofwel in ruglig, ofwel in buiklig bestraald. Voor bestraling van de borst alleen is buiklig in principe de standaardhouding in UZ Gent. Wanneer de lymfeklierregio's worden meebestraald, is ruglig de standaardhouding, uitzonderlijk wordt buiklig toch toegepast. Na een borstampuatie is ruglig de standaardhouding.

Invasieve tumoren

Alle patiënten behandeld met borstsparende heekunde worden nabestraald op de volledige borst. Vanaf pT1b wordt bij vrouwen ≤ 50 jaar een boost ter hoogte van het tumorbed toegediend.

Indicaties voor een boost bij vrouwen > 50 jaar of pT1a tumoren zijn:

- differentiatiegraad 3 (weinig gedifferentieerd)
- ER negatief of PR negatief
- Her2/Neu positief (amplificatie op FISH)
- Klierpositief
- pT3 of pT4

Na neo-adjuvante chemotherapie wordt steeds een boost toegediend omdat er onvoldoende evidentie is om de boost weg te laten in deze patiëntengroep, zelfs in het geval van een pathologisch complete respons.

Er wordt gebruik gemaakt van een simultaan geïntegreerde boost techniek zodat het aantal fracties niet toeneemt. Wanneer enkel de borst bestraald wordt, zal de behandeling uit 5 fracties bestaan: 28,5 Gy ter hoogte van de borst met een boost tot 31 Gy bij vrije snijranden en tot 32,5 Gy bij ingenomen snijranden ('ink on tumor'). Wanneer zowel de borst als de lymfeklierregio's worden bestraald, zal de behandeling uit 15 fracties bestaan: 40,05 Gy ter hoogte van de borst met een boost tot 46,8 Gy bij vrije snijranden en tot 49,95 Gy bij ingenomen snijranden ('ink on tumor').

In-situ carcinoma

Een review van de 4 gerandomiseerde studies die chirurgie gevolgd door radiotherapie vergelijken met chirurgie alleen, toont een duidelijke benefit van radiotherapie in het voorkomen van ipsilaterale nieuwe tumoren (zowel in-situ als invasief) in alle subgroepen (21). Er werd geen overlevingsvoordeel aangetoond. Er is geen duidelijke subgroep te definiëren waarbij radiotherapie veilig kan weggelaten worden.

Een dosis van 28,5 Gy in 5 fracties wordt voorgeschreven. Een boost (31 Gy) kan overwogen worden indien:

- ≤ 50 jaar en graad 3
- Vrije snijrand < 2 mm

De voor- en nadelen van een boost dienen in dat geval besproken te worden met de patiënte. Er wordt een winst van 5% op lokale controle gezien (92,7% versus 97,1%), maar dit gaat ten koste van een groter risico op graad 2 bijwerkingen (pijn: 10% versus 14% en induratie 6% versus 14%). (Chua et al., Lancet, 2022, 400:431-40)

Adjuvante radiotherapie op de thoraxwand of gereconstrueerde borst na mastectomie

Wanneer enkel de thoraxwand bestraald wordt, zal de behandeling uit 5 fracties bestaan (28,5 Gy in 5 fracties van 5,7 Gy). Wanneer zowel de thoraxwand als de lymfeklierregio's worden bestraald, zal de behandeling uit 15 fracties bestaan (40,05 Gy in 15 fracties van 2.67 Gy).

Indicaties

- alle klierpositieve patiënten (24, 25)
- leeftijd ≤ 35 jaar
- tumoren $\geq pT3$
- ingenomen snijranden ('ink on tumour', bij deze indicatie zal een boost tot 32,5 Gy in 5 fracties of 49,95 Gy in 15 fracties toegediend worden)

Bestraling van de klierstreken

Indicaties voor bestraling van de axillaire klierstreken indien geen neo-adjuvante chemotherapie:

Alle patiënten met macrometastasen in de lymfeklieren. Enkel aanwezigheid van micrometastasen of isolated tumor cells is geen indicatie voor bestraling ter hoogte van de klierstreken.

Doelvolumes:

- Bij positieve sentinelklier (macrometastase) indien er geen okselklieruitruiming verricht werd:

- o Inclusie van level I-II-III-IV
- o Uitzondering: indien luminal A en maximaal 2 sentinelklieren aangetast wordt inclusie beperkt tot level I-II
- Na okselklieruitruiming:
 - o klierratio (= het aantal aangetaste klieren/het aantal verwijderde klieren) < 40%: inclusie van level II-III-IV.
 - o klierratio (= het aantal aangetaste klieren/het aantal verwijderde klieren) ≥ 40% (26): inclusie van level I-II-III-IV.

Bestraling van de axillaire klierstreken na neo-adjuvante chemotherapie:

cN pre-NACT	cN post-NACT	Heelkunde	pN	Bijkomende heelkunde	Klierbestraling
cN0	cN0	SLNB	pN0	-	-
			pN1	ALND	Ja
cN1	cN0	TAD	pN0	-	Indien RF
			pN1	ALND	Ja
	cN1	ALND	pN0	-	Indien RF
			pN1	-	Ja
cN2-3 of ≥ 3 adenopathieën	-	ALND	-	-	Ja
RF = leeftijd onder 40 jaar, graad 3, triple negatief, T3-T4, slechte respons primaire tumor op NACT					

Bij alle patiënten worden de axillaire levels II-III-IV bestraald. In geselecteerde gevallen wordt ook level I meebestraald:

- Indien er geen okselklieruitruiming verricht werd
- Indien na okselklieruitruiming de klierratio (= het aantal aangetaste klieren*/het aantal verwijderde klieren) ≥ 40% is (26).

* Onder het aantal aangetaste klieren wordt na neo-adjuvante chemotherapie verstaan: macrometastasen, micrometastasen, geïsoleerde tumorcellen en alle klieren die respons op therapie vertonen ('fibrotische klieren')

Indicaties voor bestraling van de mamma interna keten

Gerandomiseerde studies konden tot nog toe geen overlevingsvoordeel aantonen van mamma interne bestraling bovenop bestraling van de axillaire lymfeklierregio's.(27)

In de Koreaanse gerandomiseerde studie vond men wel een betere ziektevrije overleving voor klierpostieve patiënten met een mediaal of centraal gelegen tumor. (27)

Een vergelijkende Deense studie waarbij bij rechtszijdige klierpositieve borstkanker de mamma interna keten werd meebestraald en bij linkszijdige niet, toonde ook een absoluut en borstkankerspecifiek overlevingsvoordeel na 8 jaar (28).

Op basis van deze 2 studies wordt bij volgende hoog-risico patiënten de mamma interna keten meebestraald:

- bij N2/N3 ziekte
- bij N1 ziekte indien voldaan is aan volgende criteria:
 - o T3/T4 tumoren OF
 - o patiënt < 70 jaar oud EN mediaal/centraal gelegen tumor EN indicatie voor chemotherapie

Patiënten waarbij radiotherapie eventueel kan weggelaten worden

Er zijn subgroepen waarbij radiotherapie slechts een zeer beperkte winst in lokale of locoregionale controle geeft. In deze gevallen kan men ervoor opteren om de radiotherapie weg te laten. Dit dient per patiënt op de MOC vergadering besproken te worden:

- Patiënten van ≥ 70 jaar met hormoonreceptor positieve pT1 N0 M0 tumoren en negatieve snijranden (geen transsectie) hebben slechts een beperkte winst in locoregionale controle met radiotherapie van 8% zonder overlevingsvoordeel op 10 jaar (22).
- Bij een beperkte levensverwachting kan geargumenteed worden om de bestraling achterwege te laten.

Contra-indicaties voor radiotherapie

- Patiënten die in het verleden al radiotherapie op dezelfde lokalisatie kregen. Dit is zeker geen absolute contra-indicatie voor radiotherapie, maar de mogelijkheid van radiotherapie dient per geval bekeken te worden.
- Patiënten met actieve collageenaandoeningen (auto-immuunziekten) hebben een hoger risico op complicaties tijdens en na de bestraling (23). Dit is echter geen absolute contra-indicatie.
- Patiënten die door hun mentale of fysieke toestand niet in staat zijn om stil te liggen tijdens de radiotherapie behandeling.
- Patiënten met een pacemaker of ander elektronisch implantaat lopen het risico op verstoring of volledig wegvallen van de functie van dit implantaat. Dit vereist extra aandacht, maar is opnieuw geen absolute contra-indicatie. Deze casussen worden bij voorkeur overlegd met de behandelende cardioloog.

9 FOLLOW-UP VAN PRIMAIRE BORSTKANKER

Jaar	Klinisch onderzoek	Mammografie	Echografie
0-2	3 maandelijks	jaarlijks	jaarlijks
2-5	6 maandelijks	jaarlijks	jaarlijks
> 5	jaarlijks	jaarlijks	jaarlijks
<i>Opm. eerste mammografie ongeveer 1 jaar na chirurgie</i>			

Cave: opvolging van luminal A tumoren gedurende jaar 2: 4-maandelijks

Jaarlijkse beeldvorming wordt gecontinueerd tenzij levensverwachting minder dan 10 jaar is. Dan kan er overgegaan worden tot tweejaarlijkse beeldvorming. Beeldvorming eventueel te stoppen bij minder dan 5 jaar levensverwachting.

Patiënten hebben recht op verhoogde terugbetaling voor de mammo-/echografie via *Formulier: bijlage 86 – Verordening geneeskundige verzorging van 28 juli 2003*, te vinden op: www.riziv.fgov.be/Documenten

Opvolging van harttoxiciteit

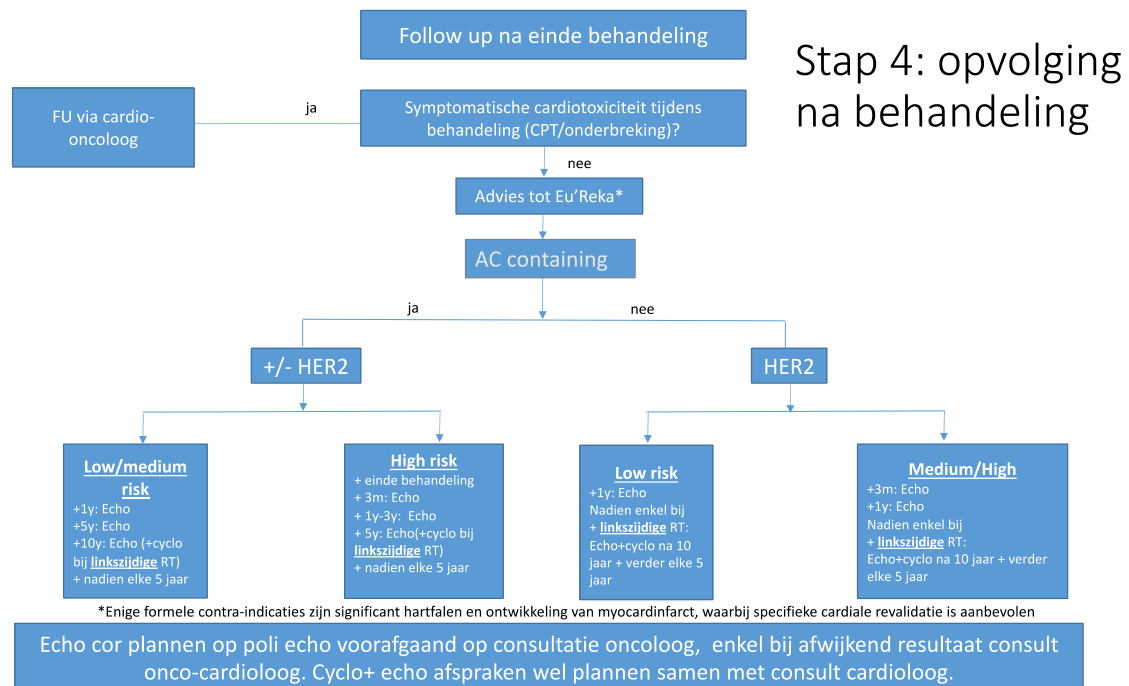
Baseline cardiaal risico-inschatting vindt plaats op basis van dit schema:

Baseline comprehensive cardiovascular risk assessment		
Previous cardiovascular disease	Heart failure or CMP	Very high
	Severe valvular disease	High
	Myocardial infarction/PCI/CABG	High
	Stable angina	High
	Baseline LVEF <50	High
	Baseline LVEF 50-54	Medium

	Significant arrhythmia	medium
Cardiac biomarkers	Troponin >ULN	medium
	Baseline BNP or NT-pro-BNP >ULN	Medium
Medical CV risk	Age <18, >65	Medium
	Age >80	High
	hypertension	Medium
	Diabetes mellitus	Medium
	Chronic kidney disease	Medium
Previous cardiotoxic therapy	Previous anthracycline	High (calculate maximum dose of anthrac)
	Previous HER2-related cardiotoxicity	Very high
	Previous left chest / mediastinal RT	medium
Lifestyle risk factors	Current smoker or significant history	Medium
	obesity	medium

Bij bovengenoemde patiënten wordt jaarlijks anamnese en klinisch onderzoek aangeraden met extra aandacht voor en zo nodig aanpak van cardiale risicofactoren zoals diabetes, hypercholesterolemie, hypertensie, obesitas, roken, onvoldoende lichaamsbeweging. Dit kan uiteraard door de huisarts gebeuren. Bij cardiale klachten dienen patiënten doorverwezen te worden naar de cardioloog.

Specifieke cardiale opvolging na chemotherapie of targeted therapie



Specifieke cardiale opvolging na radiotherapie

Bij patiënten waarbij het hart in het bestralingsveld lag (dit zijn typisch patiënten die op de linker borst/thoraxwand bestraald werden of waarbij de mamma interna klierketen meegenomen werd in het bestralingsveld), wordt een echo cor en fietsproef aangeraden:

- Om de 10 jaar bij patiënten zonder andere cardiale risicofactoren.
- Om de 5 jaar bij patiënten met andere cardiale risicofactoren (diabetes, hypertensie, hypercholesterolemie, obesitas, roken, chemotherapie met anthracyclines, trastuzumab, cardiovasculair lijden).

Osteoporose

Borstkankerpatiënten onder behandeling met een aromatase inhibitor of die door de behandeling vroegtijdig in de menopauze gegaan zijn, hebben een verhoogd risico op osteoporose. In deze gevallen wordt aangeraden om een botdensitometrie te verrichten. Dit wordt herhaald volgens indicatie. De patiënten worden geadviseerd om voldoende calcium via de voeding op te nemen (4 eenheden zuivel per dag). Er kunnen eventueel calcium- en/of vitamine D preparaten opgestart worden indien nodig.

Lymfoedeem

Het risico op lymfoedeem is afhankelijk van de behandeling (30)

Diagnose van lymfoedeem kan vroegtijdig gesteld worden op basis van de klachten van patiënten, met naast intermitterende of continue zwelling, ook zwaarte, pijn, spanningsgevoel of moeheid van de arm als alarmsignalen.

Volgens de ISL-criteria kan lymfoedeem ingedeeld in volgende categorieën (31):

- Stadium 0: subklinisch latente fase, zonder symptomen of met af en toe subjectieve last zonder zwelling.
- Stadium 1: intermitterende zwelling die voorbijgaat met hoogstand. Soms tijdelijk pitting oedeem.
- Stadium 2: zwelling die niet verbeterd met hoogstand.
- Stadium 2a: pitting oedeem
- Stadium 2b: fibrose, geen pitting meer
- Stadium 3: fibrose, atrofische huid, acanthose, elephantiasis, huidaanklappen...

Technische onderzoeken:

- Perimetrie: meting van de omtrek van de ledematen om de 4cm
- Lymfescintigrafie: kwantitatieve en kwalitatieve evaluatie van afvloeit van een colloid met technetium-isotoop via de lymfebanen
- Indocyaangroen-fluoroscopie: anatomische evaluatie van de afvloeit van een fluorescerende vloeistof via de lymfebanen

Behandeling

- **Preventie:** huidzorg (hydratatie, nagelverzorging, behandelen van schimmelinfectie), vermijden wondjes en insectenbeten, ontsmetting en snelle verzorging van eventuele wondjes en beten
- **Actieve oefeningen onder compressie:** dynamische bewegingen zijn aan te raden, mits compressie door armkous of zwachtels. De spier werkt als externe trigger voor afvloeit van de lymfe via de lymfevaten. Tonische spierstatus is daarentegen af te raden.
- **Compressie:** zwachteling met **korte rekverband** om het volume van de arm te verminderen (24h/24h dragen), compressieve armkous en/of handschoen (van 's morgens tot 's avonds dragen) om het volume van de arm te behouden.
- **Manuele lymfedrainage:** de EFFORT BCRL trial toonde geen meerwaarde van lymfedrainage op basis van Vodder of Oedema-techniek. De meerwaarde van zuivere lymfedrainage is dus beperkt. Wel belangrijk zijn behandeling van mobiliteitsbeperkingen en verklevingen/fibrose, opvolgen van huidzorg en activiteit, en vooral aanleren en opvolgen van zwachteltechnieken door de kinesist.

Koordvorming

Na borstsparende heekunde of mastectomie met sentinelklierprocedure of okselklieruitruiming, kunnen patiënten pijnlijke 'koorden' ontwikkelen (lymfangioflebitis) die secundair aanleiding kunnen geven tot mobiliteitsbeperking.

Behandeling:

- Geruststelling patiënt
- Stretching-oefeningen
- Fricties (breken van de koorden): niet noodzakelijk, maar kan wel snel pijnverlichting geven

Best meegeven aan patiënt:

- Dat ook na adequate behandeling de koorden in de eerste maanden na therapie nog kunnen weerkeren
- Dat pijnstilling voorafgaandelijk aan de kinesitherapeutische behandeling, de kinesist meer ruimte geeft voor stretching en fricties

Voeding : aandachtspunten

Opvolging tijdens borstkanker – voeding

Tijdens de behandeling (radiotherapie, chemotherapie, immunotherapie) kan een consult bij de oncologisch diëtiste gevraagd worden. Zij komt dan langs op de dagkliniek, op de hospitalisatie-afdeling of aan het toestel na de bestraling.

Anti-hormonale therapie en ongewenste gewichtstoename

Anti-hormonale therapie dient voor vermindering van zowel productie als werking van oestrogeen. Echter zorgt oestrogeen ook voor een verlaging van het basaal metabolisme (= energieverbruik in rust). Er zijn dus minder calorieën nodig voor eenzelfde werking van het lichaam.

De enige manier om het basaal metabolisme te verhogen is door het inschakelen of het verhogen van fysieke activiteit, zodat de spiermassa toeneemt.

Anti-hormonale therapie en osteoporose

Anti-hormonale therapie verhoogt de kans op osteoporose. Ook in kader hiervan blijft een dagelijkse fysieke activiteit van 30 minuten belangrijk. Bovendien is het belangrijk om voldoende zuivelproducten te gebruiken. De aanbeveling stelt dat er dagelijks minstens 4 porties zuivel mogen geconsumeerd worden (o.a. magere/halfvolle melk, karnemelk, magere (smeer)kaas, platte kaas, verse kaas, ...).

Let op met plantaardige melken, zoals haverdrink, rijstdrink of kokosdrink. Deze zijn vaak suiker- en zoutrijk, bevatten geen calcium en hebben een laag eiwitgehalte. Kies steeds voor een (calcium)verrijkte versie.

Gebruik van soja bij een hormoongevoelige borstkanker

Soja bevat fyto-oestrogenen waarvan de werking vergelijkbaar is met het vrouwelijke oestrogeenhormoon. Een hoge consumptie van sojaproducten of supplementen op basis van soja worden afgeraden. Een gebruik van 2 tot 3 porties soja-bevattende voedingsmiddelen per dag kan echter geen kwaad.

Let op bij de naam 'sojascheuten', deze term is misleidend. Sojascheuten zijn afkomstig van de mungboon, niet van de sojaboon. Sojascheuten hebben dus niet dezelfde eigenschappen als de producten afkomstig van de sojaboon, deze kunnen dus vrij gebruikt worden.

Suiker en tumorgroei

Tumorcellen zijn afhankelijk van glucose voor groei. Deze processen zijn op cellulaire (in vitro) niveau sterk verschillend in vergelijking met de processen op menselijk lichaam niveau. Het suikerverbruik van een tumorale cel is zeer klein t.o.v. de hoeveelheid suikers die we dagelijks eten. Ten slotte produceert het lichaam ook zelf glucose (glycogeen in lever) om de bloedsuikerspiegel constant te houden. Wanneer te weinig koolhydraten worden gegeten, zal het lichaam andere energiebronnen raadplegen om aan voldoende glucose te komen. In eerste instantie zal het lichaam hiervoor eiwitten gaan gebruiken, wat kan leiden tot afbraak van het spierweefsel waardoor de conditie en de spierkracht van het lichaam achteruitgaat. Het mijden van suiker in kader van afremmen tumorgroei of ter preventie van een recidief is dus geen goed idee.

Aanvullen met voedingssupplementen?

Het doel van een gezonde levensstijl is om alle behoeftes via een gezonde, gevarieerde voeding te bereiken. Individueel kan het echter zinvol zijn om een voedingssupplement te nemen, zoals bv. inname van vitamine D tijdens de wintermaanden.

De fysische en scheikundige vorm waarin voedingssupplementen voorkomen bepalen mee hoe ze verteerd en geabsorbeerd worden. Hierdoor zijn deze supplementen hoog gedoseerd, zodat er zeker voldoende absorptie is. Synthetische supplementen zijn dus niet zo doeltreffend als stoffen uit de voeding.

Psychologische opvolging

Indicaties voor opvolging oncopsycholoog

Begeleiding is steeds op vraag.

Dit gebeurt aan de hand van doorverwijzing via hulpverleners of patiënt zelf.

Er is ook een aanbod naar kinderen en jongeren van patiënten.

Er is de mogelijkheid tot een Individueel traject (patiënt en/of naasten) of een groepstraject.

Opvolging in verschillende fases (voor patiënt en naasten)

- Tijdens behandeling - counseling
- Nazorg na kanker ('survivorship') - therapie (angst, trauma,...)
- Gemetastaseerde fase - counseling en therapie
- Rouwzorg voor nabestaanden - kortdurend

Oncorevalidatie

Fysieke activiteit heeft een positief effect op de levenskwaliteit van kankerpatiënten en kan ervoor zorgen dat sommige bijwerkingen minder voorkomen of minder ernstig zijn (32,33).

Daarnaast heeft beweging een positieve invloed heeft op de kankerbehandeling zelf (34). De behandeling wordt beter verdragen, de effectiviteit van de behandeling wordt groter en na chirurgie wordt er een sneller herstel met minder postoperatieve complicaties vastgesteld.

Een bewegingsprogramma heeft ook een preventieve functie. Het zorgt er namelijk voor dat er minder cardio toxiciteit, endocriene en metabole dysfuncties voorkomen en het lichaamsgewicht beter onder controle blijft. Hierdoor dalen de risicofactoren om een secundaire tumor te ontwikkelen (34-36).

Beweging en fysieke activiteit is dus onmisbaar voor, tijdens en na een kankerbehandeling.

In het UZ Gent is er dan ook het oncorevalidatie programma EU'reka, waar patiënten zowel in groep als individueel aan kunnen deelnemen.

10 BORSTRECONSTRUCTIE

Borstreconstructie is de chirurgische techniek waarbij een aanvaardbare vorm en volume van een normale borst tracht hersteld te worden. Komen in aanmerking voor borstreconstructie:

- patiënten na mastectomie.
- patiënten met uitgesproken vormverandering na borstsparende chirurgie.
- patiënten met aangeboren misvormingen.

De beslissing tot het laten uitvoeren van een borstreconstructie wordt bijna steeds genomen door de patiënt zelf en niet door de geneesheer. Elk lid van de borstkliniek heeft echter de verplichting de patiënt in te lichten over de mogelijkheden van borstreconstructie of desnoods door te verwijzen naar een plastisch chirurg met ervaring in borstreconstructie. Alle mogelijke opties moeten aan de patiënt worden uitgelegd om de patiënt in staat te stellen een beslissing te nemen.

Het inwinnen van informatie over borstreconstructie voordat de oncologische behandeling gestart wordt en eventueel het simultaan aanpakken van de oncologische behandeling en de reconstructie, kan leiden

tot een superieur esthetisch resultaat zonder dat de oncologische behandeling hieronder lijdt. Patiënten met een borstreconstructie hebben geen verhoogde kans op het ontwikkelen van recidieven of metastasen en de levensverwachting is even goed als patiënten die geen reconstructie hebben ondergaan. Borstreconstructie is niet een verplichting maar wel een keuze. De uitwendige borstprothese kan soms een (tijdelijke) oplossing bieden.

Tijdstip van de reconstructie

- Onmiddellijke borstreconstructie: Bij een onmiddellijke reconstructie wordt in één operatie een gedeelte of de volledige borstklier verwijderd en de borst opnieuw opgebouwd. Dit maakt de volledige procedure psychologisch minder belastend: er is minder angst om te moeten leven zonder borst en er is geen verstoord lichaamsbeeld noch verlies van zelfvertrouwen. Het totaal aantal ingrepen wordt gereduceerd en de totale hospitalisatieduur zal verkorten. Om die redenen is ook een onmiddellijke reconstructie goedkoper. In tegenstelling tot wat dikwijls wordt verondersteld, worden bij onmiddellijke reconstructies de bijkomende behandelingen niet uitgesteld.
- Laattijdige reconstructie: in deze situatie wordt de opbouw van de borst pas uitgevoerd enkele maanden tot jaren na de ablatieve ingreep. Meestal worden patiënten aangeraden om minstens 6 maand te wachten na de laatste chemo- of radiotherapie.

Het ultieme doel van een reconstructie is het bereiken van een symmetrie of gelijkheid tussen beide borsten. De keuze van de techniek zal beïnvloed worden door de toestand van de aangetaste borst, de vorm en het volume van de andere borst, de chirurgisch technische mogelijkheden van het chirurgisch team en de hoop, wensen en verwachtingen van de patiënte zelf.

Reconstructie na borstsparende chirurgie

In vele gevallen kan zonder reconstructie een cosmetisch aanvaardbaar resultaat voor de patiënte bereikt worden na borstsparende chirurgie. Echter, de combinatie van de partiële klierresectie en de schade veroorzaakt door radiotherapie op lange termijn kunnen leiden tot minder goede cosmetische resultaten. In deze gevallen zijn er een aantal chirurgische mogelijkheden voorhanden om het probleem op te lossen. Om slechte cosmetische resultaten te vermijden wordt er dikwijls tijdens de ablatieve ingreep reeds een reconstructie uitgevoerd:

- *de glandulaire weefselflap* (verplaatsen en herschikken van het overgebleven klierweefsel):
- *loco-regionale flappen* of kleine lokale weefseltransplantaties
- Indien de vorm van de bestraalde borst aanvaardbaar is maar toch te veel ongelijkheid bestaat met de andere zijde kan men kiezen om niet de bestraalde borst verder te opereren maar om een aanpassing uit te voeren van de borst aan de andere zijde. Dit kan gaan van een eenvoudige borstlift tot een uitgebreide borstverkleining.

Reconstructie na mastectomie

Reconstructie met implantaten

Onmiddellijke reconstructie na huidsparende mastectomie met een prothese wordt uitgevoerd door het gereseceerde klierweefsel simpelweg te vervangen door een silicone implantaat van hetzelfde gewicht. Na een klassieke mastectomie kan het zijn dat er te weinig huid overgebleven is. Er kan dan gekozen worden voor een reconstructie middels expander of moet gekozen worden voor eigen weefsel.

Reconstructie met lichaamseigen weefsel

Reconstructie met eigen weefsel gebeurt vooral met huid- en vetweefsel van de buik, de rug of de bil.

Weefsel van de buik: Deep Interior Epigastric Artery Perforator (DIEAP) Flap

Meestal wordt gebruik gemaakt van weefsel van de buik aangezien hier meestal voldoende huid en vet voorhanden is. Tevens is de huid en het vet erg soepel in die regio en zal een reconstructie met dit weefsel het beste de consistentie van de borst kunnen nabootsen.

Weefsel van de rug: Lumbar Artery Perforator (LAP) Flap

Voor patiënten bij wie onvoldoende weefsel voorhanden is ter hoogte van de buik kan de LAP flap als 2^e keuze aangeboden worden.

Deze ingreep gebruikt weefsel van de 'love handles' om een borst te reconstrueren. Deze ingreep is wel iets complexer dan de DIEAP flap omwille van de nood aan een vaatent om een vlotte anastomose te kunnen uitvoeren.

Weefsel van de bil: Superior Gluteal Artery Perforator (SGAP) Flap

Weefsel van de bil kan ook gebruikt worden om een borst te reconstrueren. Afhankelijk van de morfologie van de patiënte kan dit de beste optie zijn. Dit zijn individuele keuzes die steeds gemaakt worden in overleg tussen de patiënte en de reconstructieve chirurg.

Reconstructie door middel van lipofilling

In geselecteerde gevallen waarbij een tijdelijke silicone prothese werd geplaatst kan de reconstructieve chirurg in overleg met de patiënte beslissen de borst te gaan reconstrueren met een aantal opeenvolgende sessies van lipofilling.

Reconstructie van de lymfebanen

Er is voorlopig nog te weinig evidentie om na een okselklieruitruiming standaard een reconstructie aan te bieden van het lymfevat komende van de arm. Echter bij mensen met verhoogde kans op lymfoedeem kan een microchirurgische verbinding tussen het lymfevat van de arm met een afvoerende vene aangeboden worden, vooral omdat theoretisch geen nadelig effect te verwachten is inzake prognose, verdere oncologische behandelingen en follow-up. Omdat de MOC UZ Gent hierin voorloper is zal deze techniek verder onderzocht worden.

11 BEHANDELING VAN HET GEMETASTASEERD BORSTCARCINOOM

Diagnostiek

- Bij elk vermoeden van gemetastaseerde ziekte dient men bij voorkeur te streven naar histologische bevestiging. Ten eerste dient aangetoond te worden dat het wel degelijk metastase(n) van borstkanker betreffen, ten tweede is het nodig de kenmerken van de ziekte te kennen (hormoongevoeligheid, HER2-status). Deze zullen immers de verdere therapie bepalen.
- De staging bij (vermoeden van) gemetastaseerde ziekte bestaat uit CT (hals)/thorax/abdomen, botscan en labo (inclusief CA 15.3). Een PET/CT wordt eerder uitzonderlijk aangevraagd.

Behandeling van gemetastaseerd hormoongevoelig borstcarcinoom

- Hormonale therapie is de eerste keuze qua behandeling, zelfs in aanwezigheid van viscerale ziekte, tenzij er sprake is van viscerale crisis.
- Viscerale crisis is niet louter de aanwezigheid van viscerale metastasen, maar wordt gekenmerkt door ernstige orgaandysfunctie, op basis van metastatische ziekte, en snelle ziekteprogressie.
- CDK4/6 inhibitoren maken deel uit van de standaard eerste lijn hormonale therapie (37). Zij worden gecombineerd met aromatase inhibitoren of fulvestrant. De keuze hangt af van
 - o het type en de duur van de adjuvante hormonale therapie
 - o of er wel/geen herval was onder adjuvante hormonale therapie
 - o het tijdsinterval tussen stop adjuvante hormonale therapie en het vaststellen van gemetastaseerde ziekte.
- Bij premenopausale vrouwen wordt hormonale therapie steeds gecombineerd met ovariële suppressie (LHRH analoog) of een bilaterale salpingo-ovariëctomie.
- Standaard wordt 3-maandelijks een herevaluatie van de ziekte gepland dmv CT (hals)/thorax/abdomen. Botscan wordt meestal 6-maandelijks voorzien bij aanwezigheid van botmetastasen.
- Nazicht op germline BRCA-mutaties wordt aangeraden met oog op gebruik PARP inhibitor als therapeutische optie.

Behandeling van gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom

- De standaard eerste lijn therapie is wekelijks paclitaxel in combinatie met trastuzumab en pertuzumab. Er worden hierbij 6 cycli chemotherapie gegeven in combinatie met deze HER2-gerichte therapie. Na het afwerken van de chemotherapie worden trastuzumab en pertuzumab driewekelijks verdergezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit (38).
- De standaard tweede lijnsbehandeling is trastuzumab deruxtecan (enhertu®), een antibody drug conjugate. Deze behandeling wordt eveneens eens in de 3 weken toegediend ().
- Standaard wordt 3-maandelijks een herevaluatie van de ziekte gepland dmv CT(hals)/thorax/abdomen. Een botscan wordt meestal 6-maandelijks voorzien.

Behandeling van gemetastaseerd triple negatief mammacarcinoom

- De standaard eerste lijn behandeling bij patiënten met PDL-1 positieve tumoren (ie CPS $\geq$ 10%) is de combinatie van paclitaxel of carboplatinum/gemcitabine en pembrolizumab.
- Bij deze patiënten wordt steeds de mogelijkheid tot deelname aan een klinische studie nagegaan.
- Bij PD-L1 negatieve patiënten, is de standaard eerste lijn klassieke chemotherapie. Bij patiënten die nog geen voorafgaande chemotherapie gehad hebben (vb. in adjuvante setting) wordt een keuze gemaakt tussen anthracyclines en taxanen (op basis van co-morbiditeit en bijwerkingsprofiel). Bij patiënten die reeds voorbehandeld werden met chemotherapie kunnen taxanen eventueel herhaald worden (afhankelijk van het interval met eerdere therapie) of kan gekozen worden voor een ander type chemotherapie (bv. Capecitabine).
- Standaard wordt 3-maandelijks een herevaluatie van de ziekte gepland dmv CT (hals)/thorax/abdomen. Een botscan wordt meestal 6-maandelijks voorzien.

Denosumab ter behandeling van botmetastasen

- Van zodra botmetastasen vastgesteld worden, wordt denosumab gestart. Het doel van deze behandeling is het vermijden van (toename in) pijn en 'skeletal related events'. Met deze term bedoelt men pathologische fractures, noodzaak tot chirurgie of radiotherapie thv het bot, ruggenmergcompressie of hypercalcemie.
- Denosumab wordt per 4 weken subcutaan toegediend.
- Een preventief tandnazicht is noodzakelijk voor de start evenals regelmatige verdere controles eens de behandeling ingesteld werd. Osteonecrose van de kaak is immers een gekende bijwerking.

Lokale therapie van beperkte metastasen

Bij patiënten met solitaire of beperkte metastasen kan lokale therapie worden overwogen indien er minstens een tumorrespons bestaat na 6 maanden chemo- of antihormonale therapie. In dat geval zal, indien nog aanwezig, ook de primaire tumor worden weggenomen. Deze patiënten worden steeds preoperatief besproken op de MOC Senologie.

Hooggedoseerde stereotactische radiotherapie kan overwogen worden bij patiënten met maximum 3 metastasen. Deze patiënten worden steeds besproken op de MOC Senologie.

Referenties

- 1) Cardoso F et al. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2019); 30: 1194-1220.
- 2) Burstein et al. Estimating the benefits of therapy for early stage breast cancer. The St Gallen international consensus guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019 Oct 1;30(10):1541-1557.
- 3) Cardoso F et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:717-729.
- 4) Spring L et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020 Feb 11.
- 5) Loibl S et al. Addition of the PARP inhibitor Veliparib plus Carboplatin or Carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 497–509.
- 6) Poggio F et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and mega-analysis. *Annals of Oncology*, 2018; 29: 1497 – 1508.
- 7) Masuda N et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med* 2017; 376:2147-2159.
- 8) Tolaney S et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER-2 positive breast cancer. 2015 Jan 8;372(2):134-41.
- 9) Van Ramshorst M et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(12): 1630 – 1640.
- 10) Von Minckwitz G et al. Trastuzumab Emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:617-628.
- 11) Gianni L et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER-2 positive breast cancer (Neosphere): a multicenter, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 791–800.
- 12) Cuzick J, Sestak I, Baum M et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(12): 1135–1141.
- 13) Blok EJ et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer, results of the IDEAL trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst* 2018.
- 14) Davies C et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013 Mar 9;381(9869):805-16.
- 15) Francis P et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:122-137.
- 16) EBCTCG meta-analysis. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 1353–61.
- 17) Morante Z et al. Impact of the delayed initiation of adjuvant chemotherapy in the outcomes of triple negative breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 2018, oral session.
- 18) Tsoutsou PG et al. Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer. A comprehensive review and perspectives. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2008.
- 19) Clarke, M, Collins, R, Darby, S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106.
- 20) The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371:1098.
- 21) Goodwin, A, Parker, S, Ghera, D, Wilcken, N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD000563.
- 22) Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2382-7.

- 23) De Naeyer, B, De Meerleer, G, Braems, S, Vakaet, L, Huys, J. Collagen vascular diseases and radiation therapy: a critical review. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999;44:975-980.
- 24) Nielsen, HM, Overgaard, M, Grau, C, Jensen, AR, Overgaard, J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J. Clin. Oncol.* 2006;24:2268-2275.
- 25) Ragaz, J, Olivotto, IA, Spinelli, JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005;97:116-126.
- 26) Fortin, A, Dagnault, A, Blondeau, L, Vu, TT, Larochelle, M. The impact of the number of excised axillary nodes and of the percentage of involved nodes on regional nodal failure in patients treated by breast-conserving surgery with or without regional irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006;65:33-39.
- 27) Kim, Y. B., et al. (2022). "Effect of Elective Internal Mammary Node Irradiation on Disease-Free Survival in Women With Node-Positive Breast Cancer: A Randomized Phase 3 Clinical Trial." *JAMA Oncol* 8(1): 96-105.)
- 28) Thorsen LB, Offersen BV, Dano H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(4):314-20.
- 29) Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(11):987-98.
- 30) Naoum GE et al. Quantifying the impact of axillary surgery and noral irradiation on breast cancer-related lymphedema and local tumor control: long-term results from a prospective screening trial. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:29, 3430-3438.
- 31) International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology.* 2013 Mar;46(1):1-11.
- 32) Duncan M, Moschopoulou E, Herrington E, Deane J, Roylance R, Jones L, et al. Review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to improve quality of life in cancer survivors. *BMJ open.* 2017;7(11):e015860.
- 33) Stout NL, Baima J, Swisher AK, Winters-Stone KM, Welsh J. A Systematic Review of Exercise Systematic Reviews in the Cancer Literature (2005-2017). *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation.* 2017;9(9s2):S347-s84
- 34) Christensen JF, Simonsen C, Hojman P. Exercise Training in Cancer Control and Treatment. *Compr Physiol.* 2018;9(1):165-205.
- 35) Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(11):2375-90.
- 36) Patel AV, Friedenreich CM, Moore SC, Hayes SC, Silver JK, Campbell KL, et al. American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(11):2391-402.
- 37) Cardoso F et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* (2018); 29: 1634–1657.
- 38) Swain S et al. Pertuzumab, Trastuzumab and Docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:724-734.
- 39) Verma S et al. Trastuzumab emtansine for HER-2 positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Nov 8;367(19):1783-91.
- 40) Schmid et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2108-2121.
- 41) Tutt et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer *N Engl J Med* 2021; 384:2394-2405
- 42) Loibl et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* vol 19 (4):497-509
- 43) Schmid et al. vent-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer *N Engl*

- J Med 2022;386:556-67
- 44) Tutt et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer N Engl J Med 2021; 384:2394-2405
- 45) Johnston et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, Her2-, node-positieve, high-risk, early breast cancer (monarchE). J Clin Oncology 38:3987-3998
- 46) Cortés et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer N Engl J Med 2022; 386:1143-1154
- 47) Cortés et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial
- 48) Lancet 2020; 396: 1817–28