

Borstkanker - Adjuvante systemische therapie

Aanbeveling

Indicatie (neo-)adjuvante chemotherapie:

N+	Elke N+ tumor (m.u.v. graad 1 < 2cm) Bij een leeftijd van 70 jaar of ouder kan adjuvante chemotherapie overwogen worden indien de verwachte winst groot genoeg is en de patiënt in goede conditie verkeert.
Ongunstig NO:	<ul style="list-style-type: none"> leeftijd < 35 jaar: graad 1 > 2 cm, graad 2 of graad 3 > 1 cm leeftijd >= 35 jaar: graad 1 > 3 cm, graad 2 > 2 cm, graad 3 > 1 cm alle invasieve tumoren met HER2 overexpressie. Ook bij een grootte < 1 cm kan adjuvante systemische therapie worden overwogen (<i>zie module adjuvant HER2</i>).

Indicaties voor (neo-)adjuvante chemotherapie in combinatie met HER2 blokkerende medicatie Leeftijd 35-70 jaar

Indien **HER2 positief**, (onafhankelijk van ER/PR status) en **oranje blokje**

Graad	Tumordiameter	NO/NO(i+)	N1 mi/ N1(1 okselklier-metastase)	N1 (> 1 okselkliermetastase), N2-3
Graad 1	≤ 5 mm	Groen	Oranje	Oranje
	5-10 mm	Blauw *	Oranje	Oranje
	11-20 mm	Blauw	Oranje	Oranje
	21-50 mm	Oranje	Oranje	Oranje
	> 50 mm	Oranje	Oranje	Oranje
Graad 2	≤ 5mm	Groen	Oranje	Oranje
	5-10 mm	Blauw	Oranje	Oranje
	11-20 mm	Blauw	Oranje	Oranje
	21-50 mm	Oranje	Oranje	Oranje
	> 50 mm	Oranje	Oranje	Oranje
Graad 3	≤ 5mm	Groen	Oranje	Oranje
	5-10 mm	Blauw	Oranje	Oranje
	11-20 mm	Blauw	Oranje	Oranje
	21-50 mm	Oranje	Oranje	Oranje
	> 50 mm	Oranje	Oranje	Oranje

Wel chemo-immunotherapie;

Wel chemo-immunotherapie, zonder anthracyclines (Tolaney schema)

Geen chemo-immunotherapie; * indien sterk ER/PR expressie alleen endocriene therapie overwegen

Bij een HER2 positieve cN+ borstkanker verdient neoadjuvante chemotherapie met duale HER2 blokkade de voorkeur.

Indicaties voor (neo-)adjuvante chemotherapie zonder HER2 blokkerende medicatie Leefijd 35-70 jaar

Indien HER2 negatief (onafhankelijk van ER/PR status), en

oranje blokje

Graad	Tumordiameter	N0/N0(i+)	N1mi/N1(1 okselklier-metastase)	N1 (>1 okselkliermetastase), N2-3
Graad 1	20 mm	Groen	Groen	Groen
	21-30 mm	Groen	Blauw	Oranje *
	31-50 mm	Blauw	Blauw	Oranje *
	> 50 mm	Oranje	Oranje	Oranje
Graad 2	20 mm	Groen	Blauw	Oranje *
	21-50 mm	Blauw	Blauw	Oranje *
	> 50 mm	Oranje	Oranje	Oranje
Graad 3	10 mm	Groen	Oranje	Oranje
	11-20 mm	Oranje *	Oranje	Oranje
	21-50 mm	Oranje	Oranje	Oranje
	> 50 mm	Oranje	Oranje	Oranje

wel chemotherapie;

* wel chemotherapie, echter bij uitzondering kan bij graad 1 of 2 en max 2-3 okselkliermetastasen of graad 3 N0 IC-NST, ER >10% en PR >10%, geen angioinvasie besloten worden om genexpressieprofiel in te zetten.

Indien dan low-risk -> geen chemotherapie;

chemotherapie tenzij IC-NST, ER >10% en/of PR >10% pos, geen angioinvasie en genexpressieprofiel low risk;

geen chemotherapie;

Neoadjuvante systemische therapie kan overwogen worden wanneer vooraf zeker is dat er een indicatie is voor adjuvante systemische therapie.

Indicaties voor (neo-)adjuvante chemotherapie naar tumortype, tumorgrootte en lymfklierstatus.

Tumortype Gradering tumor	Tumorgrootte	Lymfklierstatus	Adjuvant schema
ER pos HER2 neg			
Graad 1	> 3 cm	N0	*
	> 2 cm	N+	*
Graad 2	> 2 cm	N0	*
	elke	N+	*
Graad 3	> 1 cm	N0	*
	elke	N+	
Triple negatief	> 1 cm	N0	
	elke	N+	voorkeur voor NAC
HER2 pos ER neg/pos	0,1-1 cm	N0	Overweeg Tolaney
	1-2 cm	N0	Tolaney
	>= 2 cm	N0	Anthracycline bevattend schema
	elke	N+	voorkeur voor NAC met duale HER2 blokkade

pos = positief

neg = negatief

*: zie ook tabel genexpressieprofiel

NAC=neoadjuvant chemotherapie

Indicaties voor (neo-)adjuvante endocriene therapie

Indien ER >10% en/of PR >10% onafhankelijk van leeftijd, HER2 status en **oranje blokje**

Graad	Tumordiameter	N0/N0(i+)	N1mi/N1-3
Graad 1	≤ 1 cm	Groen	Oranje
	1,1-2 cm	Groen	Oranje
	2,1-5 cm	Oranje	Oranje
	> 5 cm	Oranje	Oranje
Graad 2	≤ 1 cm	Groen	Oranje
	1,1-2 cm	Oranje	Oranje
	2,1-5 cm	Oranje	Oranje
	> 5 cm	Oranje	Oranje
Graad 3	≤ 1 cm	Groen	Oranje
	1,1-2 cm	Oranje	Oranje
	2,1-5 cm	Oranje	Oranje
	> 5 cm	Oranje	Oranje

Wel endocriene therapie;
geen endocriene therapie

Indicaties voor (neo-)adjuvante endocriene therapie naar tumortype, tumorgroote en lymfklierstatus.

Tumortype Gradering tumor	Tumorgroote	Lymfklierstatus	Adjuvant schema
ER pos HER2 neg/pos			
Graad 1	>2 cm	N0	*
	elke	N+	> 5 jaar
Graad 2	>1 cm	N0	*
	elke	N+	> 5 jaar
Graad 3	> 1 cm	N0	*
	elke	N+	> 5 jaar

Zie ook module Adjuvante endocriene therapie.

*) overweeg > 5 jaar bij hoog risico borstkanker

Genexpressieprofielen

Indien er twijfel is over de indicatie voor (neo-)adjuvante chemotherapie op basis van de klassieke prognostische factoren kan een genexpressieprofiel als MammaPrint of OncotypeDX als aanvulling op de klassieke prognostische factoren gebruikt worden bij patiënten ouder dan 35 jaar met een T1-2N0 en T1N1 (maximaal 1

okselklier) ER positief en HER2 negatief invasief carcinoom NST.

Schema's van (neo-)adjuvante chemotherapie

(neo-)Adjuvante chemotherapie bij N+/hoogrisico N0 patiënten met een tumor **zonder** HER2 overexpressie bestaat uit een anthracycline en een taxaan bevattend derde generatie schema.

Overweeg als chemotherapie een schema met een hogere dosis intensiteit, zoals een dose-dense schema (iedere 2 weken i.p.v. iedere 3 weken) en een sequentieel schema van anthracyclines en taxanen.

Bij een hoog risico triple negatieve borstkanker (stadium II-III) kan aan een anthracycline/taxaan bevattend schema van chemotherapie carboplatin worden toegevoegd, conform de onderzochte neoadjuvante schema's.

Indien een derde generatie schema niet wenselijk is, kan behandeling met een tweede generatie schema 4x T_{docetaxel}C of een eerste generatie schema 4x AC worden overwogen.

Bij patiënten met residuale ziekte na neoadjuvante chemotherapie voor een triple negatieve borstkanker wordt postoperatief adjuvant capecitabine geadviseerd.

Bij de uiteindelijke keuze voor een behandeling spelen uiteraard de algemene conditie, de comorbiditeit en de wens van de patiënt zelf een doorslaggevende rol. Het initiële behandeladvies voor adjuvante chemotherapie wordt binnen het multidisciplinair overleg geformuleerd, waarna de uiteindelijke keuze door de medisch oncoloog in nauwe samenspraak en gedeelde besluitvorming met de patiënt wordt genomen, na uitgebreide uitleg en weging van alle risicofactoren, rekening houdend met de persoonlijke omstandigheden en wensen van de patiënt.

Er zijn veel organisaties die zich bezighouden met de ontwikkeling van online ondersteuning voor mensen die te maken hebben (gehad) met borstkanker. De veelheid in aanbod maakt het echter onoverzichtelijk en het aanbod blijft groeien. De BVN houdt een overzicht van online ondersteuning bij op borstkanker.nl/nl/keuzehulp

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven

Conclusies

Er zijn geen conclusies beschreven

Samenvatting literatuur

Inleiding

Adjuvante systemische therapie wordt toegediend in aanvulling op de primaire locoregionale behandeling van borstkanker met als belangrijkste doel metastasering op afstand te voorkomen. Door de aanpak van micrometastasen kan de ziektevrije en totale overleving aanzienlijk worden verbeterd. Adjuvante systemische

therapie leidt niet alleen tot vermindering van de kans op metastasen op afstand maar ook tot vermindering van de kans op locoregionale terugkeer van ziekte. De therapie kan bestaan uit chemotherapie, al dan niet gecombineerd met blokkade van de epidermale groeifactorreceptor type 2 (HER2), endocriene therapie of de combinatie van chemotherapie gevolgd door endocriene therapie. De periodieke meta-analyses van alle adjuvante borstkankertrials door de Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) tonen dat adjuvante chemotherapie de ziektevrije- en totale overleving van alle patiëntengroepen met een vroeg stadium borstkanker verbetert [EBCTCG 2005, 2008, 2010, 2012].

Indicaties

Elke patiënt met een resectabele borstkanker kan in principe baat hebben bij behandeling met adjuvante systemische therapie. De kans op occulte metastasen is echter niet voor elke patiënt gelijk. Een goede selectie van patiënten die baat kunnen hebben bij de adjuvante therapie is belangrijk vanwege bijwerkingen en kosten van deze therapieën. Risicoprofilering of prognosestratificatie houdt in dat patiënten met een goede prognose worden onderscheiden van de patiënten met een slechte(re) prognose. Doel hiervan is enerzijds patiënten te selecteren met een goede prognose waarbij de winst van adjuvante therapie te klein is om deze toe te dienen. Anderzijds is het doel om patiënten te selecteren met een minder goede prognose en dus een hoger risico op recidief en ziekte-gerelateerde sterfte, bij wie adjuvante therapie wel geïndiceerd is. Klassieke prognostische factoren van borstkanker zijn de leeftijd en de performance status van de patiënt, naast tumorgerelateerde factoren als tumorgrootte, lymfklierstatus, hormoonreceptorstatus, HER2-status, Bloom en Richardson tumorgradering en proliferatie-index. Naast deze klassieke prognostische factoren zijn genexpressieprofielen van borstkanker ontwikkeld, waarmee het biologisch gedrag kan worden gekarakteriseerd. PREDICT 2.0 (www.predict.nhs.uk) is een gevalideerd predictiemodel voor het voorspellen van de prognose en de absolute reductie op recidief ziekteactiviteit en sterftekans van individuele patiënten door adjuvante systemische behandeling.

In retrospectieve studies is een leeftijd van 35 jaar of jonger een onafhankelijke risicofactor voor een slechtere prognose. In een serie van 2.970 patiënten < 50 jaar, van wie 315 < 35 jaar, hadden patiënten < 35 jaar vaker ongunstige tumorkenmerken, zoals een hooggradige tumor (57,1% vs. 34,0%), ER negatief (22,9% vs. 12,8%) of PR negatief (32,1% vs. 19,3%), met angioinvasie (40,0% vs. 33,5%) en/of HER2 positief (21,0% vs. 14,5%), dan patiënten van 35-50 jaar [Cancello 2010]. In 2 series waren de uitkomsten van DFS en OS van jonge patiënten met een luminal A type borstkanker goed en vergelijkbaar met die van de oudere patiënten [Cancello 2010, van der Hage 2011]. In de St. Gallen richtlijn uit 2015 en 2017 is het criterium van een jonge leeftijd geen aparte indicatie voor adjuvante chemotherapie.

Adjuvante chemotherapie wordt zinvol geacht bij een te verwachten absolute 10-jaars (borstkankerspecifieke) overlevingswinst van ten minste 3-5%. Adjuvante systemische chemotherapie wordt derhalve geadviseerd indien het absolute risico op 10-jaars borstkankerspecifiek overlijden minimaal 10(-15)% of meer bedraagt. Uit grote gerandomiseerde studies is bekend dat de relatieve reductie met adjuvante chemotherapie 40-60% bedraagt, wat resulteert in een minimale vermindering van de kans op 10-jaars sterfte van 3-5% (40-60% van 10-15%). Voor kans op recidief wordt gesteld dat de minimale kans op recidief ziekteactiviteit 25% moet bedragen om een minimale reductie van recidief van 10% te bereiken.

Gebruikmakend van de data van de SEER database komen patiënten met borstkanker met de volgende kenmerken in aanmerking voor adjuvante chemotherapie:

- een N+ tumor (m.u.v. graad 1 < 2 cm), of
- een ongunstige N0 tumor:
 - leeftijd < 35 jaar: graad 1 > 2 cm, graad 2 of 3 > 1 cm
 - leeftijd ≥ 35 jaar: graad 1 > 3 cm, graad 2 > 2 cm, graad 3 > 1 cm
- alle invasieve tumoren met HER2 overexpressie. Ook bij een grootte < 1 cm kan adjuvante systemische therapie worden overwogen (*zie module adjuvant HER2*).

De categorie patiënten met een ER positieve HER2 negatieve graad 2 tumor van 1-2 cm N0 en graad 1 met afmeting van 2-3 cm N0 vallen in de groep van een klinisch laag risico, wat ook bevestigd werd in de Mindact studie. In deze richtlijn heeft deze groep derhalve geen indicatie meer voor adjuvante chemotherapie.

In de prospectief gerandomiseerde multicenter MINDACT studie zijn 2.142 patiënten met pT1-2N0-N1 borstkanker met een discordante uitkomst van MammaPrint en klinische risico inschatting volgens AdjuvantOnline gerandomiseerd voor het volgen van de uitkomst van ofwel MammaPrint ofwel de klinische risico-inschatting [Cardoso 2016]. Bij een klinisch hoog risico gaf adjuvante chemotherapie bij patiënten met een laag risico MammaPrint uitslag geen significante winst in metastasevrije overleving. De 5-jaars metastasevrije overleving voor patiënten met een klinisch hoog risico en een laag risico MammaPrint was 95,9% bij degenen die chemotherapie hadden gekregen versus 94,4% bij de groep die geen chemotherapie had gekregen (absoluut verschil van 1,5%, HR voor afstandsmetastasen of overlijden met chemotherapie vs. geen chemotherapie 0,78; 95%CI 0,50-1,21). Een voordeel van chemotherapie kan niet helemaal worden uitgesloten gezien de korte follow-up en de grote betrouwbaarheidsintervallen in deze groepen, de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van 5-jaars metastasevrije overleving bedroeg voor deze groep 92,5%. Indien er twijfel is over de indicatie voor adjuvante chemotherapie op basis van de klassieke prognostische factoren kan een genexpressieprofiel zoals MammaPrint of OncotypeDX als aanvulling op de klassieke prognostische factoren gebruikt worden bij patiënten ouder dan 35 jaar met een pT1-2N0 of pT1N1(maximaal 1 okselkliermetastase) ER positief en HER2 negatief invasief carcinoom NST (zie tabel). Bij de beslissing om de MammaPrint als genexpressieprofiel te gebruiken dient men zich te realiseren dat het merendeel van de patiënten in de MINDACT studie 0 of 1 kliermetastase had(respectievelijk 79,0% en 14,1%), en dat slechts 4,5% en 2,3% 2 respectievelijk 3 kliermetastasen hadden. Het valt voorts op dat in de MINDACT studie 29,9% van de graad 3 tumoren een genetisch laag risico had, terwijl dit percentage in de oorspronkelijke studie van Van de Vijver slechts 11,8% bedroeg van de graad 3 tumoren [Van de Vijver 2002].

In de internationale literatuur wordt 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 dientengevolge achterwege gelaten zou moeten worden. Indien predictiemodellen als PREDICT 2.0 voor de prognose van de individuele, onbehandelde patiënt met een ER positieve HER2 negatieve borstkanker op basis van de klassieke risicofactoren in de buurt komen van dit percentage, zou het toevoegen van een extra prognostische factor in de vorm van een genexpressie profiel wenselijk zijn. Onderstaand schema kan globaal aangehouden worden om te bepalen of een genexpressieprofiel ingezet zou kunnen worden. Hierbij is met slechts drie klassieke risicofactoren (T, N en graad) rekening gehouden. Bij twijfel

over inzetten van een genexpressieprofiel kan ook een individuele prognose bepaald worden m.b.v. één der predictiemodellen.

Indicaties voor genexpressieprofiel ter bepaling van de indicatie voor adjuvante chemotherapie bij patiënten ouder dan 35 jaar met een ER positief en HER2 negatief invasief carcinoom NST:

Gradering tumor	Tumorgrootte	Lymfklierstatus
Graad 1	3-5 cm	N0
	2-5 cm	N1 (1 okselkliermetastase)
Graad 2	2-5 cm	N0
	0-5 cm	N1 (1 okselkliermetastase)

Mogelijke indicatie voor genexpressieprofiel ter bepaling van de indicatie voor adjuvante chemotherapie bij invasief carcinoom NST zijn voorts:

Gradering tumor	Tumorgrootte	Lymfklierstatus
Graad 1	2-5 cm	N1 (2-3 okselkliermetastasen)
Graad 2	0-5 cm	N1 (2-3 okselkliermetastasen)
Graad 3	1-2 cm	N0

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.