

Richtlijn

SCREENING EN DIAGNOSTIEK

VAN HET

MAMMACARCINOOM

Initiatief:

Nationaal Borstkanker Overleg Nederland

Organisatie:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

Vereniging van Integrale Kankercentra

In samenwerking met:

BorstkankerVereniging Nederland

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie - Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie - Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Vereniging Klinische Genetica Nederland

Vereniging van Oncologie Verpleegkundigen, tegenwoordig Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Oncologie

Vereniging voor Epidemiologie

© Copyright 2007

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

Postbus 20064

3502 LB Utrecht

tel: 030 - 284 39 22

fax: 030 - 294 36 44

e-mail: mwr@cbo.nl

internet: <http://www.cbo.nl>

Vereniging van Integrale Kankercentra

Postbus 19001

3501 DA UTRECHT

tel: 030 - 234 37 80

fax: 030 - 234 36 32

e-mail: vikc@vikc.nl

internet: <http://www.ikcnet.nl>

Alles uit deze uitgave mag, mits ongewijzigd, worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enig andere manier.

Inhoudsopgave

INHOUDSOPGAVE	3
SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP	4
INLEIDING	6
HOOFDSTUK 1 SCREENING	12
HOOFDSTUK 2 DIAGNOSTIEK.....	54
BIJLAGE 1. RESULTATEN KNELPUNTENANALYSE.....	95
BIJLAGE 2. BEKNOPTTE BESCHRIJVING LITERATUURSEARCHES.....	98
BIJLAGE 3. EVIDENCE TABELLEN	100
BIJLAGE 4. OVERZICHT BELANGENVERKLARINGEN WERKGROEP	110
BIJLAGE 5. TAAKOMSCHRIJVING MAMMACARE-VERPLEEGKUNDIGE EN NURSE PRACTITIONER MAMMACARE	111
BIJLAGE 6. AFKORTINGENLIJST.....	116
BIJLAGE 7. ADRESSEN POLIKLINIEKEN ERFELIJKE TUMOREN EN KLINISCH GENETISCHE CENTRA	118

Samenstelling van de werkgroep

De werkgroep 'Screening en diagnostiek van het Mammacarcinoom' is opgedeeld in een kerngroep en een klankbordgroep. De kerngroep was verantwoordelijk voor het opstellen van de teksten.

De kerngroep bestond uit de volgende leden:

Mw. dr. H.M. Zonderland, radioloog, Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, voorzitter

Dhr. drs. T. van Vegchel, Vereniging voor Integrale Kankercentra, Integraal Kankercentrum Amsterdam, Amsterdam, secretaris

Mw. dr. C.J. van Asperen, klinisch geneticus, Vereniging Klinische Genetica Nederland, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Mw. J. Benraadt, internist n.p, Vereniging voor Integrale Kankercentra, Integraal Kankercentrum Amsterdam, Amsterdam

Mw. dr. G.H. de Bock, epidemioloog, namens Nederlands Huisartsen Genootschap, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Dhr. prof. dr. G.J. den Heeten, radioloog, Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Landelijk Referentie Centrum voor Bevolkingsonderzoek op Borstkanker, Nijmegen

Dhr. prof. dr. E.J.Th. Rutgers, chirurg, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde / Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam (vanaf september 2006)

Mw. MANP G.M. Smit-Hoeksma, nurse practitioner, Vereniging van Oncologie Verpleegkundigen tegenwoordig Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Oncologie, Waterland Ziekenhuis, Purmerend

Dhr. dr. L.J.A. Strobbe, chirurg, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde / Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen (tot september 2006)

Dhr. dr. G. van Tienhoven, radiotherapeut, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Mw. drs. M.K. Tuut, epidemioloog, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht

Dhr. dr. P.J. Westenend, patholoog, Nederlandse Vereniging voor Pathologie, Pathologisch Laboratorium voor Dordrecht e.o, Dordrecht

Mw. drs. J. Wittenberg, epidemioloog, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht

De klankbordgroep bestond uit de leden van de kerngroep aangevuld met de volgende personen:

Mw. M. Appels, BorstkankerVereniging Nederland, Amsterdam (tot maart 2006)

Dhr. prof. dr. P.J. van Diest, patholoog, Nederlandse Vereniging voor Pathologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

Dhr. dr. H.R. Franke, gynaecoloog, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, Medisch Spectrum Twente, Enschede

Dhr. dr. A. Garssen, psycholoog, Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie, Helen Dowling Instituut, Utrecht

Mw. dr. C. Hitge-Boetes, radioloog, Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

Mw. drs. Y. van Klingereren, BorstkankerVereniging Nederland, Apeldoorn (vanaf maart 2006)

Dhr. dr. H.J. de Koning, arts-epidemioloog, Vereniging voor Epidemiologie, Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus MC, Rotterdam

Dhr. dr. J.W.S. Merkus, chirurg, Nederlandse Vereniging voor Heelkunde / Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie, HagaZiekenhuis, Den Haag

Mw. M.H. Natrop, verpleegkundig specialist oncologie, Vereniging van Oncologie Verpleegkundigen tegenwoordig Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland Oncologie, Gelre Ziekenhuizen, Zutphen

Dhr. prof. dr. J.W.R. Nortier, internist-oncoloog, Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Dhr. dr. H.J. Pijpers, nucleair geneeskundige, Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Mw. mr. M. de Ronde, BorstkankerVereniging Nederland, Rotterdam

Mw. dr. C.M.J.C. Seynaeve, internist-oncoloog, Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie, Erasmus MC – Daniel den Hoed, Rotterdam

Inleiding

Aanleiding

Op initiatief van het Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON) heeft met ondersteuning van het Kwaliteitsinstituut voor Gezondheidszorg CBO en de Vereniging van Integrale Kankercentra een herziening plaatsgevonden van de richtlijn 'Screening en diagnostiek van het mammacarcinoom'.

Deze herziening werd noodzakelijk geacht in verband met nieuwe inzichten, bijvoorbeeld over leeftijdsgrenzen, risicofactoren, MRI-indicaties en veranderde inzichten over lichamelijk onderzoek en follow-up. Enerzijds is deze richtlijn een volledige evidence-based herziening van de richtlijn 'Screening en diagnostiek van het mammacarcinoom' die in 2000 is gepubliceerd. Anderzijds vormt deze richtlijn het eerste deel van de integrale levende richtlijn 'Mammacarcinoom', die voor het eerst in 2008 zal verschijnen en de totale zorg voor vrouwen met (verdenking op) een mammacarcinoom omvat.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. Er wordt aangegeven wat in het algemeen de beste zorg is voor de vrouw met verdenking op een mammacarcinoom of voor hen die voor screening in aanmerking komen. De richtlijn beoogt een leidraad te geven voor de dagelijkse praktijk van de screening en diagnostiek van het mammacarcinoom. De richtlijn biedt aanknopingspunten voor bijvoorbeeld transmurale afspraken of lokale protocollen, hetgeen voor de implementatie bevorderlijk is. Op deze manier wil de werkgroep die de richtlijn heeft ontwikkeld bijdragen aan een betere screening en diagnostiek van het mammacarcinoom.

Gebruikers richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die aan de ontwikkeling van deze richtlijn hebben bijgedragen. Deze staan vermeld bij de samenstelling van de werkgroep.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2005 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die met de screening en diagnostiek van mammacarcinoom te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep). De voordelen van een dergelijke multidisciplinaire benadering zijn duidelijk: niet alleen wordt hiermee de zorg het best weerspiegeld, ook zal het draagvlak voor de richtlijn optimaal zijn. De richtlijn is uiteraard gericht op verbetering van de zorg voor de vrouw. Dit doel is expliciet gewaarborgd, doordat twee afgevaardigden van de patiëntenvereniging voor vrouwen met borstkanker, de BorstkankerVereniging Nederland (BVN) zitting hadden in de werkgroep.

Bij het samenstellen van de werkgroep is zoveel mogelijk rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden, evenredige vertegenwoordiging van de diverse betrokken verenigingen en instanties, alsmede met een spreiding in academische achtergrond.

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

Werkwijze werkgroep

Om een nieuwe integrale evidence-based richtlijn voor de screening en diagnostiek van mammacarcinoom te realiseren was een volledig herzieningstraject nodig van de richtlijn uit 2000 met bijzondere aandacht voor de onderbouwing van de richtlijn met bewijs uit de literatuur.

Hiertoe is in het najaar van 2005 een knelpuntenanalyse uitgevoerd. Deze werd voorbereid door de kerngroep, waarbij de kerngroep knelpunten in de zorg rondom screening en diagnostiek van mammacarcinoom heeft geïventariseerd. Deze knelpunten zijn voorgelegd aan het veld met als vraag de genoemde knelpunten te prioriteren en eventueel aanvullende knelpunten te noemen. De knelpuntenenquête is verstuurd naar alle leden van de werkgroep, de regionale mammawerkgroepen van de IKC's, het NABON forum, alle screeningsradiologen, het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en de BVN. Ook werd de enquête geplaatst op de listserver van het project Doorbraak mammacarcinoom. In totaal zijn 33 enquêtes retour ontvangen. Op basis van de resultaten van de knelpuntenanalyse, waarvan de resultaten in bijlage 1 staan vermeld, zijn de uitgangsvragen voor deze richtlijn benoemd. De uitgangsvragen vormen de leidraad van de richtlijn. De antwoorden op de uitgangsvragen vormen de aanbevelingen van de richtlijn.

De kerngroep, bestaande uit gemandateerde leden van de belangrijkste beroepsgroepen die te maken hebben met de zorg rondom vrouwen met (verdenking op) een mammacarcinoom (heelkunde (chirurgische oncologie), radiologie, pathologie, klinische genetica, radiotherapie, huisartsgeneeskunde en oncologieverpleegkunde) heeft de richtlijn geschreven. Deze kerngroep was aangevuld met vertegenwoordigers van de Vereniging van Integrale Kankercentra en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Het werk van de kerngroep werd telkens voorgelegd aan de (bredere) klankbordgroep. Alle leden van zowel de kerngroep als de klankbordgroep waren gemandateerd door hun vereniging en derhalve zelf verantwoordelijk voor communicatie met hun achterban.

De kerngroep heeft, met hulp van de informatiespecialist van het CBO, literatuur gezocht bij de uitgangsvragen. Een beknopte omschrijving van de literatuursearches is opgenomen in bijlage 2. De volledige literatuursearches zijn opvraagbaar bij het CBO.

De leden van de kerngroep hebben de gevonden literatuur geselecteerd en beoordeeld op kwaliteit en inhoud. De resultaten van de individuele onderzoeken zijn samengevat in evidence tabellen. De items waarop de literatuur beoordeeld is, zijn van tevoren vastgesteld. De ingevulde evidence tabellen zijn per onderwerp opgenomen in bijlage 3.

Na beoordeling van de literatuur zijn de conceptteksten door de kerngroep geschreven volgens een vast format, zoals hieronder beschreven:

Opbouw van de richtlijn

Elk hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd, dat onderstaand is weergegeven. Het doel hiervan is om de richtlijn transparant te laten zijn, zodat elke gebruiker kan zien op welke literatuur en overwegingen bepaalde aanbevelingen zijn gebaseerd.

Inleiding

In de inleiding van elk hoofdstuk wordt aangegeven op welke vragen het hoofdstuk een antwoord geeft.

Beschrijving van de literatuur

De antwoorden op de uitgangsvragen (derhalve de aanbevelingen in deze richtlijn)

zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De geselecteerde artikelen zijn door de schrijvende werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs, waarbij onderstaande indeling is gebruikt.

Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade/bijwerkingen*, etiologie, prognose
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Beschrijving en beschouwing van de gepubliceerde artikelen zijn indien van toepassing te vinden onder het kopje 'beschrijving van de literatuur'.

Conclusie

Het wetenschappelijk materiaal is samengevat in een conclusie, waarbij het niveau van het meest relevante bewijs is weergegeven. Hiervoor is onderstaande indeling gehanteerd:

Niveau van conclusies

	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2

2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

Overige overwegingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs ook andere aspecten van belang zoals het patiëntenperspectief, organisatorische aspecten en kosten. Deze worden besproken onder het kopje 'overige overwegingen'.

Aanbeveling

De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de wetenschappelijke conclusie, waarbij de overige overwegingen in acht worden genomen.

Literatuur

Elk hoofdstuk wordt afgesloten met een literatuurlijst van de in dat hoofdstuk aangehaalde referenties.

Alle conceptteksten en de conceptring zijn voorgelegd aan de klankbordwerkgroep en tenslotte door de gehele werkgroep vastgesteld.

Commentaarronde

Op donderdag 21 juni 2007 is de richtlijn in een landelijke bijeenkomst gepresenteerd en toegelicht. Hiervoor zijn alle betrokken beroepsorganisaties uitgenodigd. Daarnaast heeft een parallelle schriftelijke commentaarronde plaatsgevonden. Met meenemen van de resultaten van de discussie en de binnengekomen commentaren heeft de werkgroep de definitieve richtlijn opgesteld.

Uitgangsvragen

De uitgangsvragen zijn de leidraad voor de opbouw van deze richtlijn. Rondom de uitgangsvragen is onderstaande documentstructuur gebouwd, waarin naast alle uitgangsvragen ook de eerder behandelde onderwerpen in geactualiseerde vorm aan de orde komen:

<p>Screening</p> <p><i>Screeningsmiddelen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Borstzelfonderzoek als screeningsmiddel - Lichamelijk onderzoek als screeningsmiddel - Screening met behulp van mammografie <ul style="list-style-type: none"> o Wat is de startleeftijd bij wel en géén mutatie draagsters in relatie tot de stralenbelasting? - Screening met behulp van echografie - Screening met behulp van MRI <p><i>Screening in het kader van het landelijk bevolkingsonderzoek</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Verlagen van de screeningsleeftijd naar 40-50 jaar: hoe verhouden zich de voor- en nadelen? - De optimale eindleeftijd voor screening - Bevolkingsonderzoek Borstkanker (BOB): aan welke voorwaarden moet de

informatieoverdracht naar de kliniek voldoen?

Screening buiten het landelijk bevolkingsonderzoek

- Hoe hoog is het risico op borstkanker van de verschillende risicofactoren?
- Bij welke risicofactoren moet worden gescreend op mammacarcinoom buiten het landelijk bevolkingsonderzoek?
- Is er een indicatie voor spoed-DNA diagnostiek?
- Is screening op ovariumcarcinoom bij vrouwen met familiale belasting voor mammacarcinoom kosteneffectief?
- Welke vrouwen komen in aanmerking voor screening buiten het bevolkingsonderzoek?
- Welke vrouwen wordt verwijzing naar een klinisch genetisch centrum geadviseerd?
- Hoe moet de (lange termijn) follow-up georganiseerd zijn van vrouwen die ontslagen zijn uit de follow-up na behandeling voor mammacarcinoom?
- Wat is de toegevoegde waarde van de mammacare-verpleegkundige of nurse practitioner mammacare op de mammapoli?

Diagnostiek

Klinische aspecten

- Verwijscriteria van huisarts naar de tweede lijn voor symptomatische patiënten

Beeldvormende diagnostiek

- Mammografie en echografie
- Verslaglegging m.b.v. BI-RADS classificatie
- Beeldvormende diagnostiek en punctie bij cysten
- Beeldvormende diagnostiek en punctie bij fibroadenoom
- Beeldvormende diagnostiek en punctie bij mannen met mamma-afwijkingen
- Beeldvormende diagnostiek: MRI
 - o Heeft het zin bij de groep patiënten waarbij, na diagnostiek d.m.v. mammografie en echografie nog geen zekere diagnose mammacarcinoom gesteld kan worden, de diagnostiek uit te breiden met MRI?
 - o Verslaglegging MRI

Pathologie

- Cytologie en histologie
 - o In welke situaties is histologie noodzakelijk en wanneer kan met cytologie volstaan worden?
 - o Wat is de plaats van de vacuüm-assisted biopsy apparatuur in de preoperatieve diagnostiek?
- Verslaglegging pathologie
- Wat is het beleid t.a.v. begeleiding en follow-up bij vrouwen waarbij een benigne afwijking is vastgesteld?

Preoperatief beleid

- Bij welke patiënten is preoperatief een echografie van de oksel geïndiceerd?
- Heeft het zin, na het stellen van de diagnose mammacarcinoom (middels PA), MRI te gebruiken om het verdere beleid te bepalen (door iets te zeggen over o.a. tumorgrootte, multifocaliteit, multiceutraliteit)?
- Moeten vrouwen met een preoperatieve diagnose invasief lobulair carcinoom een MRI ondergaan ter bepaling van de uitgebreidheid en multifocaliteit van de tumor?

Organisatie

- Wat zijn de kwaliteitseisen met betrekking tot communicatie, begeleiding,

psychosociale zorg en gestructureerde bereikbaarheid voor naar het mammateam verwezen vrouwen?

- Is het wenselijk dat de volledige diagnostiek inclusief pathologie in één dag moet worden afgerond?

Implementatie

In verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn. Daarbij werd expliciet gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Hierbij valt bijvoorbeeld alleen al te denken aan de multidisciplinaire samenstelling van de werkgroep en het uitvoeren van een knelpuntenanalyse. Op deze manier is een richtlijn ontwikkeld die antwoord geeft op vragen die in het veld leven.

De richtlijn wordt gepubliceerd op www.oncoline.nl, www.cbo.nl en eventueel op de websites van verschillende verenigingen. Daarnaast wordt een samenvatting van de richtlijn aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. Tevens zijn er deelpublicaties in voorbereiding.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Na autorisatie van de richtlijn door een beroepsvereniging, wordt de richtlijn gezien als deel van de 'professionele standaard'.

Aangezien de aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zonedig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

Belangenverstrengeling

Voor de ontwikkeling van deze richtlijn is ten dele financiering verkregen van de Orde van Medisch Specialisten. Aan alle werkgroepleden is gevraagd een belangenverklaring in te vullen, waarin ze hun banden met de farmaceutische industrie aangeven bij de start van het richtlijntraject. Een overzicht van deze belangenverklaringen is opgenomen in bijlage 4.

Actualisering/levende richtlijn

De richtlijn vormt het eerste deel van de integrale levende richtlijn Mammacarcinoom, die voor het eerst in 2008 zal verschijnen en de totale zorg voor vrouwen met (verdenking op) een mammacarcinoom omvat. Deze integrale richtlijn zal, indien nodig, jaarlijks worden geactualiseerd.

Hoofdstuk 1 Screening

Screening kan worden uitgevoerd met borstzelfonderzoek, klinisch borstonderzoek, mammografie, echografie of MRI. Wil de screening doelmatig zijn, dan moet tenminste aan de volgende voorwaarden zijn voldaan:

- De kans dat met de screeningsmethode een carcinoom wordt gevonden moet voldoende groot zijn (voldoende hoge prevalentie). Het aantal fout-positieve en fout-negatieve resultaten moet zoveel mogelijk beperkt worden (hoge sensitiviteit en specificiteit);
- De kans dat vroege behandeling van een met screening gevonden tumor de prognose verbetert, moet voldoende groot zijn.

1.1 Screeningsmiddelen

1.1.1 Borstzelfonderzoek als screeningsmiddel

Beschrijving van de literatuur

In 4 recente systematische reviews wordt screening met behulp van borstzelfonderzoek beoordeeld, veelal tezamen met lichamelijk onderzoek en screening met mammografie [Kösters, 2003; Weiss, 2003; Elmore, 2005; Humphrey, 2002]. Daarnaast zijn er zowel prospectieve als retrospectieve cohortonderzoeken waarin vergeleken wordt tussen het wel/niet verrichten van borstzelfonderzoek als screeningsmiddel en waarin vergeleken wordt tussen carcinomen die wel/niet door de vrouw zelf gevonden waren.

Er is geen onderzoek dat aantoonde dat borstzelfonderzoek een goede methode is om de kans om te sterven aan borstkanker te verkleinen. In alle vergelijkende onderzoeken, waarin groepen vrouwen zijn vergeleken die wel intensief waren geïnstrueerd borstzelfonderzoek te doen in vergelijking tot een groep vrouwen die dat niet werd geadviseerd, is de gemiddelde tumorgrootte gelijk, evenals de sterfte aan mammacarcinoom. De vrouwen die aan borstzelfonderzoek doen hebben een grotere kans om een onnodige borstoperatie te ondergaan voor een goedaardige aandoening [Kösters, 2003; Elmore, 2005; Weiss, 2003; Humphrey, 2002].

Anderzijds is het percentage carcinomen, dat gedetecteerd wordt omdat ze palpabel zijn nog steeds aanzienlijk. Skinner (2001) meldt in een overzicht een percentage niet-palpabele carcinomen variërend van 17,5–58% in 10 studies bij vrouwen boven de 40 jaar. De auteurs berekenden dat zelfs bij een deelname van 100% en een accuratesse van het mammogram van 100% er nog steeds 13% van de carcinomen door middel van een door de vrouw zelf ontdekte knobbel aan het licht komt. Ze suggereren een verschil in proliferatiesnelheid of proliferatiepatroon tussen palpabele en niet-palpabele tumoren. Dit wordt niet gesteund door Diratzouian (2004) en Kaplan (2006) die in multivariate analyses geen effect vinden van detectiemethode op de overleving.

Barlow (2002) stelt vast in een retrospectieve studie van 41.427 diagnostische mammografieën (indien geïndiceerd aangevuld met echografie), dat bij een door de vrouw gevoelde knobbel de sensitiviteit van het mammogram toeneemt. Bij deze groep is het percentage carcinomen groter dan wanneer er geen zelfgevoelde knobbel was: 72,2% tegen 48,4%. Met andere woorden: een door de vrouw zelf gevoelde afwijking is positief gerelateerd aan een daadwerkelijk aanwezige massa. Dit wordt in meerdere studies bevestigd en geldt met name voor de palpabele afwijking, niet voor de overige symptomen, zoals tepeluitvloed, lokale pijn etc. [Kavanagh, 2000; Lumachi, 2002; Aiello, 2004]. Echter de

specificiteit wordt nadelig beïnvloed, met name in de jonge leeftijdsgroepen. (Zeer) jonge vrouwen kunnen daardoor zelfs nadelen ondervinden van borstzelfonderzoek, vanwege een relatief kleine kans op mammacarcinoom in vergelijking met een veel grotere kans op benigne afwijkingen [Thomas, 2002].

Een aparte groep vormen de vrouwen die een borstsparende operatie hebben ondergaan in verband met mammacarcinoom. De optredende locoregionale recidieven worden even vaak gevonden door de vrouw zelf, als door klinisch borstonderzoek en het mammogram, zie hiervoor verder 1.3.3.

Conclusies

Niveau 1	De mammacarcinomen, die door borstzelfonderzoek als screeningsmiddel zijn ontdekt, hebben geen betere prognose dan op andere wijze ontdekte mammacarcinomen. <i>A1 Kösters 2003, Elmore 2005, Weiss 2003, Humphrey 2002</i>
-----------------	--

Niveau 1	Een door de vrouw zelf gevoelde knobbel is positief gerelateerd aan een daadwerkelijk aanwezige massa. <i>A2 Barlow 2002, Lumachi 2002, Aiello 2004</i>
-----------------	--

Niveau 1	Bij een door de vrouw zelf gevoelde knobbel neemt de sensitiviteit van het mammogram toe, maar de specificiteit neemt af, met name bij de zeer jonge vrouwen. <i>A2 Barlow 2002, Kavanagh 2000, Thomas 2002</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

In het algemeen wordt kennis van het eigen lichaam gepropageerd en als positief beoordeeld. In het verlengde hiervan liggen de vragen van de vrouw over het hoe en waarom van borstzelfonderzoek, gesteld aan de huisarts, de leden van het mammateam, de patiëntenorganisaties, etc.

Ook al is de rol van het borstzelfonderzoek gering, dit wil niet zeggen, dat door de vrouw zelf gevoelde palpabele afwijkingen en andere klachten niet serieus genomen moeten worden. De mogelijke aanwezigheid van een palpabele afwijking veroorzaakt ongerustheid, waarbij grondig onderzoek dient te worden uitgevoerd, ongeacht de leeftijd of het risicoprofiel van de vrouw. De resultaten moeten met de vrouw worden besproken en als de bevinding niet eenduidig benigne is, dient aanvullend beeldvormend onderzoek te worden verricht.

Bij vrouwen in de screeningsleeftijd moet worden uitgelegd dat een knobbel een reden is voor verder onderzoek en dat screening hier niet geschikt voor is. Hier moet voorkomen worden dat de symptomatische vrouw zich ten onrechte door de screening voelt gerustgesteld, zie ook 1.2.3.

Aanbevelingen

Borstzelfonderzoek kan niet worden aanbevolen als methode om sterfte aan mammacarcinoom te verminderen.

Verzoeken om voorlichting en uitleg met betrekking tot borstzelfonderzoek en met betrekking tot zelfgevoelde knobbels dienen vanzelfsprekend steeds te worden gehonoreerd. Bij jonge vrouwen is het wegnemen van ongerustheid van groot belang. Steeds moet worden overwogen of de bevinding in aanmerking komt voor nader onderzoek. Zie ook 2.1.1.

Literatuur

- Aiello EJ, Buist DS, White E, Seger D, Taplin SH. Rate of breast cancer diagnoses among postmenopausal women with self-reported breast symptoms. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17: 408-15.
- Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y, Ballard-Barbash R, Yankaskas BC, Cutter GR, et al. Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1151-9.
- Diratzouian H, Freedman GM, Hanlon HL, Eisenberg DF, Anderson PR. Importance of physical examination in the absence of a mammographic abnormality for the detection of early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2005; 6: 330-3.
- Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *JAMA* 2005; 293: 1245-58.
- Humphrey LL, Helfland M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 347-60.
- Kaplan HG, Malmgren JA. Disease-specific survival in patient-detected breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2006; 7: 133-40.
- Kavanagh AM, Giles GG, Mitchell H, Cawson JN. The sensitivity, specificity, and positive predictive value of screening mammography and symptomatic status. *J Med Screen* 2000; 7: 105-10.
- Kösters JP, Gøtzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD003373. DOI: 10.1002/14651858.CD003373.
- Lumachi F, Ermani M, Brandes AA, Boccagni P, Polistina F, Basso SM, et al. Breast complaints and risk of breast cancer. Population-based study of 2,879 self-selected women and long-term follow-up. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 88-92.
- Skinner KA, Silberman H, Sposto R, Silverstein MJ. Palpable breast cancers are inherently different from nonpalpable breast cancers. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 705-10.
- Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1445-57.
- Weiss NS. Breast cancer mortality in relation to clinical breast examination and breast self-examination. *Breast J* 2003; 9: S86-9.

1.1.2 Klinisch borstonderzoek als screeningsmiddel

Beschrijving van de literatuur

In dezelfde 4 systematische reviews waarin borstzelfonderzoek wordt beoordeeld, wordt ook screening met behulp van klinisch borstonderzoek beoordeeld [Kösters, 2003; Weiss, 2003; Elmore, 2005; Humphrey, 2002]. Barton verrichtte een meta-analyse over het klinisch borstonderzoek in 1999. Daarnaast zijn er cohortonderzoeken waarin vergeleken wordt tussen klinisch borstonderzoek als screeningsmiddel en beeldvormende technieken, met name mammografie. De CNBSS-2 studie [Miller, 2000] is een RCT (randomised controlled trial, gerandomiseerd vergelijkend onderzoek) met klinisch borstonderzoek in één van de studierampen, naar aanleiding van deze studie is door Rijnsburger (2004) een modelanalyse verricht. Studies bij vrouwen met een sterk verhoogd risico vergelijken klinisch

borstonderzoek ook met MRI (zie ook hoofdstuk 1.1.5). Vooral in de grote studies wordt het klinisch borstonderzoek uitgevoerd door getrainde gezondheidswerkers, zoals verloskundigen, mammacareverpleegkundigen en nurse practitioners. Ook over educatie en het mogelijke kwaliteitsverschil tussen deze zorgverleners zijn diverse studies verricht [Coleman, 2001; Barton, 1999].

Het verschil tussen borstzelfonderzoek en klinisch borstonderzoek betreft onder andere de kwaliteitseisen die aan het klinisch borstonderzoek kunnen worden gesteld. Studies hierover geven aan, dat een goed klinisch borstonderzoek aangeleerd moet worden en tijd vergt, tenminste enkele minuten. Als aan deze voorwaarden is voldaan, wordt er geen kwaliteitsverschil gemeld tussen het resultaat van artsen en andere gezondheidswerkers [Coleman, 2001]. Kösters is ten aanzien van het klinisch borstonderzoek minder duidelijk dan bij het borstzelfonderzoek (2003).

Ook al beschrijven veel onderzoekers het klinisch borstonderzoek als een nuttig aanvullend instrument, in de studies zijn de sensitiviteit en de positief voorspellende waarde gering. Feigin (2006) beschrijft een retrospectieve studie naar de bijdrage en de kosten van klinisch borstonderzoek naast beeldvormende techniek bij 60.027 asymptomatische vrouwen door nurse practitioners. Zonder het uitvoeren van klinisch borstonderzoek zou 3% van de carcinomen gemist zijn. De kosten bedroegen ruim \$122.000 per gevonden carcinoom. Elmore vermeldde in 1998 een kans op een fout-positieve bevinding na 5 rondes klinisch borstonderzoek van 13,4%.

De waarden verschillen en zijn sterk afhankelijk van de samenstelling van de populatie (zie evidence tabel in bijlage 3). In de prospectieve studie van Oestreicher (2005) bij 61.688 asymptomatische vrouwen van 40 jaar en ouder was de gemiddelde sensitiviteit 4%, deze was het hoogst bij vrouwen met dense mammae tussen 50-59 jaar (6,8%) en het laagste bij vrouwen met adipeuze mammae tussen 50 en 59 jaar (1,8%).

In de gerandomiseerde Canadese CNBSS-2 studie werd een vergelijking gemaakt tussen jaarlijkse mammografie gecombineerd met klinisch borstonderzoek versus jaarlijks klinisch borstonderzoek. Bijna 40.000 vrouwen tussen de 50 en 59 jaar werden gerandomiseerd, waarbij alle vrouwen goede instructie kregen voor klinisch borstonderzoek. De gemiddelde follow-up tijd was 13 jaar. [Miller, 2000]. Alhoewel er geen verschil werd gevonden tussen beide armen wat betreft de overleving, waren de gevonden tumoren in de groep van jaarlijkse mammografie gecombineerd met palpatie gemiddeld kleiner en hadden zij vaker een negatieve klierstatus. Rijnsburger gebruikte deze data voor een modelanalyse over de waarde van het mammogram. De schattingen die zij op grond van deze data geeft voor de sensitiviteit van het klinisch borstonderzoek bij vrouwen onder de 50 variëren van 0,4% voor T1a tumoren tot 32% voor T2+ tumoren [Rijnsburger, 2004, Rijnsburger, 2005].

Bij deze hoge waarden kunnen een aantal opmerkingen worden gemaakt. In de Canadese studie werd het klinisch borstonderzoek uitgevoerd door speciaal hiertoe getrainde verpleegkundigen en nam 5 tot 10 minuten in beslag. Maar de vraag, in hoeverre de tumor zou zijn gemist als het klinisch borstonderzoek niet zou zijn uitgevoerd en alleen met mammografie was volstaan, kon op grond van deze studie niet kan worden beantwoord.

Als gescreend wordt bij vrouwen met een hoog- en zeer hoog-risico met klinisch borstonderzoek in combinatie met mammografie en MRI, worden eveneens maar zeer weinig extra carcinomen gevonden. Wel is het aantal fout-positieve bevindingen hier relatief laag, lager dan bij de MRI. Deze studies bevatten relatief kleine populaties met een korte follow-up [Warner, 2004; Kriege, 2004].

Bij vrouwen met een mammacarcinoom in de voorgeschiedenis, die daarvoor een borstsparende ingreep hebben ondergaan, liggen de percentages carcinomen, uitsluitend gevonden met klinisch borstonderzoek wel hoger, zie hiervoor 1.3.3. De resultaten van deze en additionele studies zijn ook samengevat in een evidence tabel in bijlage 3.

Conclusies

Niveau 2	<p>Klinisch borstonderzoek naast mammografie bij screening op mammacarcinoom heeft een lage sensitiviteit en een hoog percentage fout-positieve bevindingen en is daardoor niet kosteneffectief.</p> <p>A2 <i>Oestreicher 2005</i> B <i>Feigin 2006, Elmore 1998, Bobo 2000, Elmore 2005, Pisani 2006</i></p>
Niveau 3	<p>Bij hoog-risico vrouwen is het aantal fout-positieve palpatiebevindingen in vergelijking met die van mammografie en MRI acceptabel.</p> <p>B <i>Kriege 2004, Warner 2004, Tilanus 2000</i></p>
Niveau 3	<p>Modelanalyse van de CNBSS-2 study sluit niet uit, dat klinisch borstonderzoek bij hoog-risico vrouwen toch kosteneffectief kan zijn.</p> <p>C <i>Rijnsburger 2004, Rijnsburger 2005</i></p>

Overige overwegingen

Klinisch borstonderzoek dient een vast onderdeel te zijn van elk consult van een vrouw met mammapathologie. Dit neemt niet weg, dat het periodiek klinisch borstonderzoek naast beeldvorming in de algemene populatie als geselecteerde screeningsmethode in het kader van onze gezondheidszorg niet kosteneffectief is. Bij vrouwen die een intensief screeningsprogramma nodig hebben speelt het klinisch borstonderzoek mogelijk wel een rol. Studies van deze groepen hebben nog een te korte follow-up.

Aanbevelingen

Klinisch borstonderzoek is geïndiceerd bij klachten en zelf gevoelde palpabele afwijkingen.

Klinisch borstonderzoek als screeningsmethode naast beeldvormende techniek heeft in de algemene populatie bij vrouwen zonder borstkanker in de voorgeschiedenis een zeer beperkte meerwaarde ten aanzien van het vinden van een primair mammacarcinoom en wordt daarom niet aanbevolen.

Klinisch borstonderzoek bij vrouwen die gescreend worden buiten het BOB heeft een beperkte waarde naast beeldvorming, maar kan een bijdrage leveren bij vrouwen jonger dan 50 jaar.

Literatuur

- Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does the patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? JAMA 1999; 282: 1270-80.
- Bobo JK, Lee NC, Thames SF. Findings from 752.081 clinical breast examinations reported to a

- national screening program from 1995 through 1998. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 971-6.
- Coleman EA, Coon SK, Fitzgerald AJ, Cantrell MJ. Breast cancer screening education: comparing outcome skills of nurse practitioners students and medical residents. *Clin Excell Nurse Pract* 2001; 5: 102-7.
 - Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med* 1998; 338: 1089-96.
 - Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *JAMA* 2005; 293: 1245-58.
 - Feigin KN, Keating DM, Telford PM, Cohen MA. Clinical Breast examination in a comprehensive breast cancer screening program: Contribution and Cost. *Radiology* 2006; 240: 650-5.
 - Humphrey LL, Helfland M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 347-60.
 - Kösters JP, Gøtzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD003373. DOI: 10.1002/14651858.CD003373.
 - Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351: 427-37.
 - Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1490-9.
 - Oestreicher N, Lehman CD, Seger DJ, Buist DS, White E. The incremental contribution of clinical breast examination to invasive cancer detection in a mammography screening program. *Am J Roentgenol* 2005; 184: 428-32.
 - Pisani P, Parkin DM, Ngelangel C, Esteban D, Gibson L, Munson M, et al. Outcome of screening by clinical examination of the breast in a trial in the Philippines. *Int J Cancer* 2006; 118: 149-54.
 - Rijnsburger AJ, van Ootmarssen GJ, Boer R, Draisma G, To T, Miller AB et al. Mammography benefit in the Canadian National Breast Screening Study-2: a model evaluation. *Int J Cancer* 2004;110:756-62.
 - Rijnsburger AJ, Draisma G, der Kinderen AJ, Tilanus-Lindhorst MMA, Oosterwijk JC, Zonderland HM et al. Screening women with a familial or genetic predisposition to breast cancer: costs and effects of alternative screening policies. In Rijnsburger AJ Thesis: Effects and costs of breast cancer screening in women with a familial or genetic predisposition, Rotterdam 2005, p 109-25.
 - Tilanus-Linthorst MMA, Bartels CCM, Obdeijn AIM, Oudkerk M. Earlier detection of breast cancer by surveillance of women at familial risk. *Eur J Cancer* 2000; 36: 514-9.
 - Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292: 1317-25.
 - Weiss NS. Breast cancer mortality in relation to clinical breast examination and breast self-examination. *Breast J* 2003; 9: S86-9.

1.1.3 Screening met behulp van mammografie

Screening met behulp van mammografie is de enige screeningsmethode waarbij een reductie van de mortaliteit is vastgesteld bij voldoende kosteneffectiviteit, met name bij vrouwen van 50-75 jaar [Groenewoud, 2006; Fracheboud, 2006; Fracheboud, 2004; De Koning, 2003; Otto, 2003].

De landelijke screening met behulp van mammografie (Bevolkingsonderzoek op Borstkanker, BOB) is in Nederland algemeen geaccepteerd, inclusief de nadelen van het onderzoek, met name de soms pijnlijke compressie, de stralenbelasting en de niet optimale diagnostische accuratesse. Vanuit het Landelijk Evaluatie Team voor Bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB) en het Landelijk Referentie Centrum voor Bevolkingsonderzoek op

Borstkanker (LRCB) is het aantal fout-negatieve en fout-positieve verwijzingen aan een continue kwaliteitscontrole onderhevig. In de periode 1990-1997 was de positief voorspellende waarde van een verwijsadvies 48%, over de totale periode tot en met 2005 is dit gedaald tot 41%. De oorzaak is enerzijds een stijging van het verwijzingspercentage en anderzijds een toename van deelname van jonge vrouwen in met name de eerste screeningsronde [LETB XI, 2005].

De detectie van 75% van de tumoren in een vroeger stadium levert niet alleen een betere levensverwachting bij terecht doorverwezen patiënten, maar het heeft ook zijn invloed op behandelaspecten als lokale controle en adjuvante therapie. In vergelijking met 1986-1988 is de mortaliteit van het mammacarcinoom in 1997 significant gedaald. Deze daling heeft zich in de jaren daarop voortgezet en bedroeg in 2001 –19,9% [Otto, 2003]. Recente cijfers laten zien dat deze daling zich nog verder heeft voortgezet en bedraagt nu –26% [LETB XI, 2005].

Wat is de startleeftijd bij wel en géén genmutatiedragers in relatie tot de stralenbelasting?

Beschrijving van de literatuur

Er is gebruik gemaakt van het NHSBSP-rapport en van de evaluatierapporten van het BOB. Voor de genmutatiedraagsters werd gebruik gemaakt van twee onderzoeken, waarin cohorten worden beschreven waarin is gekeken naar het effect van straling op het ontstaan van mammacarcinoom bij vrouwen met een BRCA1 of BRCA2 mutatie [Narod, 2006; Andrieu, 2006].

Dosimetrie

De gemiddelde weefseldosis per mammografie bedraagt ongeveer 2 mGy per foto (mGy = milliGray = gangbare maat voor stralingsdosis). De totale dosis bedraagt een veelvoud van 2 mGy per onderzoek. Dit getal kent een grote spreiding, de dosis kan oplopen tot 22 mGy per onderzoek bij de 0,1% vrouwen die een grote borstdikte én veel klierweefsel hebben [NHSBSP, 2003]. In het BOB bedraagt de geschatte dosis 1,3 mGy per opname [Zoetelief, 2005].

Ter vergelijking: per jaar absorbeert iedere inwoner van Nederland ongeveer 1–2 mGy aan natuurlijke achtergrondstraling, afkomstig uit de kosmos en de aarde.

De ontwikkeling van nieuwe, digitale apparatuur in combinatie met hoge kwaliteit werkstations doet de behoefte aan mammografieën met hoog contrast toenemen, waardoor de dosering per patiënt de tendens kan vertonen geleidelijk op te lopen, de zogenaamde ‘dose creep’. Daarnaast vertoont de ontwikkeling van digitale apparatuur een grote diversiteit. Zo worden zowel DR (direct radiography) als CR (computed radiography) systemen op de markt gebracht, die onderling sterk in stralingsbelasting kunnen verschillen. [Seibert, 2004].

Risicoinschatting

De kans op een door straling geïnduceerd carcinoom is zeer klein en kan niet worden berekend, maar uitsluitend worden geschat op basis van epidemiologische risicomodellen van retrospectieve studies. Zo'n carcinoom is niet te onderscheiden van de ‘gewone’ carcinomen, waardoor het zeer moeilijk is, het risico goed in te schatten. Daarbij komt, dat de latentietijd erg lang kan zijn, tot ongeveer 20 jaar. In een analyse van Preston waarin data van acht cohorten zijn samengevoegd, is gevonden dat er een lineaire relatie is tussen het extra risico op mammacarcinoom en de stralingsdosis [Preston, 2002]. Er bestaat geen eenvoudig model waarmee de extra risico's kunnen worden samengevat. Daarnaast zijn er

ruime betrouwbaarheidsintervallen, bij de interpretatie moet hiermee dan ook rekening worden gehouden. [NHSBSP, 2003].

Voor jongere vrouwen ligt het risico hoger, omdat het weefsel gevoeliger is voor straling, er doorgaans sprake is van denser klierweefsel en van een langere levensverwachting [Preston, 2002].

BRCA1 en BRCA2 genen zijn betrokken bij DNA-reparatieprocessen. Mutatiedraagsters zullen dus in theorie minder goed in staat zijn eventuele schade na blootstelling aan ioniserende straling te repareren. Op grond hiervan moet worden verondersteld, dat de kans op een stralingsgeïnduceerd mammacarcinoom bij deze populatie groter is dan bij niet-genmutatiedraagsters. In een recent gepubliceerde retrospectieve case-control studie werd het effect van screeningsmammografie op het ontstaan van mammacarcinoom vergeleken bij vrouwen met een BRCA1/2 mutatie versus vrouwen zonder een dergelijke mutatie [Narod, 2006]. Uit deze studie bleek niet dat bij vrouwen met een BRCA1/2 positieve status meer mammacarcinomen voorkomen (OR: 1,03; 95% BI: 0,85-1,25). Uit een ander recent retrospectief cohort onderzoek waarin is gekeken naar het effect van thoraxfoto's op het ontstaan van mammacarcinoom bleek dat de vrouwen die ooit een of meer thoraxfoto's hadden ondergaan wel meer kans hadden op mammacarcinoom (Hazard Ratio: 1,54; 95% BI: 1,1-2,1) [Andrieu, 2006]. In dit onderzoek werd ook gevonden dat dit effect sterker is bij vrouwen onder de 40 (Hazard Ratio: 1,79; 95% BI: 1,3-2,5).

Risicogetallen

Het lifetime risico om een stralingsgeïnduceerd mammacarcinoom te krijgen is afhankelijk van de startleeftijd. Het is zeer laag bij vrouwen tussen de 50 en 65 jaar: 1 per miljoen per mGy dosis. Het lifetime risico voor een vrouw tussen de 25 en 30 jaar is bijna twee keer zo groot (1,8) [NHSBSP, 2003; Berrington de Gonzalez, 2005].

In een Brits screeningsonderzoek wordt de verhouding tussen het aantal gedetecteerde en het aantal geïnduceerde carcinomen geschat op 170:1. Deze verhouding verslechtert bij toename van klierweefsel. [NHSBSP, 2003]. In het Nederlandse bevolkingsonderzoek wordt uitgegaan van een geschatte dosis van 1,3 mGy per opname en een verhouding tussen het aantal gedetecteerde en het aantal geïnduceerde letale carcinomen van 250 à 400:1 [Beemsterboer, 1998; LETB XI, 2005].

Voor de groep genmutatiedraagsters zijn nog geen aparte risicogetallen ten aanzien van een stralingsgeïnduceerd mammacarcinoom bekend. Alhoewel de onderzoeken [Narod, 2006; Andrieu, 2006] elkaar tegenspreken lijkt het waarschijnlijk dat de ratio mortaliteitswinst als gevolg van de screening tegenover mortaliteit door screening bij vrouwen met een genmutatie ongunstiger ligt dan bij vrouwen zonder een dergelijke mutatie.

In een recente modelstudie is gekeken naar de optimale startleeftijd voor screening van vrouwen met een familiale belasting voor mammacarcinoom buiten het kader van het BOB [Jacobi, 2006]. In dit onderzoek is er vanuit gegaan dat screening kosteneffectief is wanneer de kosten van screening vergelijkbaar zijn met de kosten van het BOB voor vrouwen van 50-52 jaar. Op basis van kosteneffectiviteit werd gevonden dat het lifetime risico van een jonge vrouw voor mammacarcinoom tenminste 30% moet bedragen om screening buiten het BOB vanaf het 40^e levensjaar te rechtvaardigen. Dit komt ongeveer overeen met een relatief risico (RR) van 3. Langere termijnen tussen de screeningsrondes voor vrouwen onder de 50 jaar hebben geen zin, omdat daarmee het aantal intervalcarcinomen op ontoelaatbare wijze toeneemt [Jacobi, 2006] (zie ook 1.3.2).

Conclusies

Niveau 1	Het lifetime risico om een stralingsgeïnduceerd mamma carcinoom te krijgen wordt voor een vrouw tussen de 50 en 65 jaar, die deelneemt aan het BOB geschat op 1 per miljoen per mGy dosis. Het lifetime risico voor een vrouw tussen de 25 en 30 jaar is het bijna twee keer zo groot. <i>A1 NHSBSP 2003</i>
-----------------	---

Niveau 2	Er is op dit moment geen klinisch bewijs, dat als gevolg van ioniserende straling vaker tumorinductie optreedt bij vrouwen met een BRCA 1 of 2 genmutatie dan bij leeftijdsgenoten, die geen genmutatiedraagsters zijn. <i>B Narod 2006, Andrieu 2006</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

Door straling geïnduceerde carcinomen zijn niet te onderscheiden van mamma carcinoomen, die door andere oorzaken zijn ontstaan. De kans op het optreden ervan is zeer gering, daarnaast treden ze pas op na een latentieperiode van tenminste 10 jaar. Omdat het hier gaat om jaarlijks terugkerende röntgenonderzoeken bij gezonde vrouwen is extra voorzichtigheid niettemin geboden.

Een andere reden voor extra voorzichtigheid is de digitalisering van de mammografie techniek. Ook op dit punt is waakzaamheid geboden, om te voorkomen, dat de weefseldosis per mammografie per apparaat teveel uiteen gaat lopen. Het ALARA-principe (As Low As Reasonably Achievable) moet hier steeds in acht worden genomen.

Aanbevelingen

Screening met behulp van mammografie is de enige screeningsmethode waarbij een reductie van mortaliteit is vastgesteld bij voldoende kosteneffectiviteit, met name bij vrouwen van 50 tot 75 jaar.

De kans op een stralingsgeïnduceerd mamma carcinoom bij deelname aan het BOB is verwaarloosbaar klein.

De overgang van analoge naar digitale mammografie vraagt niettemin om voortdurende waakzaamheid, omdat de dosis bij de verschillende digitale systemen een grote diversiteit vertoont en het gevaar bestaat voor de zogenaamde 'dose creep'.

Er zijn onvoldoende gegevens over de werkelijke incidentie van stralingsgeïnduceerd mamma carcinoom als gevolg van de verhoogde susceptibiliteit voor genmutatiedraagsters, om hen deze screening te ontraden. Anderzijds zijn er ook onvoldoende gegevens ten aanzien van mortaliteitsdaling als gevolg van de mammografische screening bij deze groep. Derhalve wordt voor genmutatiedraagsters een startleeftijd jonger dan 30 jaar niet aangeraden.

Als geen sprake is van een genmutatie, maar wel van een verhoogd risico op mamma carcinoom op basis van erfelijke belasting, waarvoor de vrouw in aanmerking komt voor screening, wordt een startleeftijd van 35 of 40 jaar geadviseerd. Zie hiervoor 1.3.2.

Het is niet terecht om bij deze vrouwen onder de 50 jaar op basis van stralingsangst af te wijken van een termijn van één jaar tussen de screeningsrondes , omdat daardoor het aantal intervalcarcinomen onevenredig zal toenemen.

Literatuur

- Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J, Rookus MA, Brohet R, Cardis E, et al. Epidemiological Study of BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers (EMBRACE). Gene Etude Prospective Sein Ovaire (GENEPSO); Gen en Omgeving studie van de werkgroep Hereditair Borstkanker Onderzoek Nederland (GEO-HEBON); International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS) Collaborators' Group. Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3361-6.
- Beemsterboer PM, Warmerdam PG, Boer R, Koning HJ de. Radiation Risk of mammography related to benefit in screeningprogrammes: a favourable balance? *J Med Screen* 1998; 5: 81-7.
- Berrington de Gonzalez A, Reeves G. Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits. *Br J Cancer* 2005; 93: 590-6.
- Fracheboud J, Groenewoud JH, Boer R, Draisma G, de Bruijn AE, Verbeek AL, et al. Seventy-five years is an appropriate upper limit for population-based mammographic screening. *Int J Cancer* 2006; 118: 2020-5.
- Fracheboud J, Otto SJ, van Dijck JA, Broeders MJ, Verbeek AL, de Koning HJ; National Evaluation Team for Breast cancer screening (NETB). Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands. *Br J Cancer* 2004; 91: 861-7.
- Groenewoud JH, Otten JD, Fracheboud J, Draisma G, van Ineveld BM, Holland R. Cost-effectiveness of different reading and referral strategies in mammographic screening in The Netherlands. *Breast Cancer Res Treat* 2006, Sept 27 Epub.
- Jacobi CE, Nagelkerke NJ, van Houwelingen JH, de Bock GH. Breast cancer screening, outside the population-screening program, of women from breast cancer families without proven BRCA1/BRCA2 mutations: a simulation study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 429-36.
- Koning de HJ. Mammographic screening: evidence from randomised controlled trials. Review. *Ann Oncol* 2003; 14: 1185-9.
- LETB. Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland. Rotterdam LETB (XI), 2005.
- Narod SA, Lubinski J, Ghadirian P, Lynch HT, Moller P, Foulkes WD, et al. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Screening mammography and risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 402-6.
- NHSBSP Publication No 54. Review of Radiation Risk in Breast Screening. 2003. www.cancerscreening.nhs.uk.
- Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW, Broeders MJ, Boer R, Hendriks JH, et al. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 1411-7.
- Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice JD Jr. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 2002; 158: 220-35. Erratum in: *Radiat Res* 2002; 158: 666.
- Seibert JA. Physics of Mammography. RSNA Categorical Course in Diagnostic Radiology Physics: Advances in Breast Imaging-Physics, Technology, and Clinical Applications. 2004; 43-60.
- Zoetelief J, Thijssen MAO, Koning HJ de, Jansen JTM, Veldkamp WJH, Draisma G. Stralingsbelasting bij het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland. Eindrapport CVZ project, 2005.

1.1.4 Screening met behulp van echografie

Beschrijving van de literatuur

Er zijn op dit moment nog geen data uit afgeronde RCT's beschikbaar ter evaluatie van echografie als screeningsmodaliteit. Er zijn wel single-center studies uitgevoerd, meestal bij vrouwen met dens klierweefsel, waarbij geïnvolveerd mammaweefsel als exclusie criterium werd gebruikt. Bij Hou (Taiwanese populatie, 2002) werd alleen gescreend bij verhoogd risico op basis van belaste familieanamnese. In deze studies werden kleine tumoren gevonden. Aangezien een kleine tumor positief gerelateerd is met mortaliteitsreductie kan dit mogelijk als een gunstig 'surrogaat-endpoint' worden beschouwd.

Screening met echografie kan niet los gezien worden van mammografie, hetgeen de meerwaarde verkleint. Deze meerwaarde is in studies waarin ook wordt vergeleken met MRI significant kleiner dan die van de MRI (zie ook de evidence tabel in bijlage 3) [Elmore, 2005; Warner, 2004; Kuhl, 2005; Leach, 2005]. MRI is daarentegen kostbaarder en invasiever.

Op dit moment is in de Verenigde Staten de ACRIN 6666 trial gaande, een multi-center studie (14 deelnemende centra), waarin asymptomatische vrouwen met een verhoogd risico en met dens klierweefsel jaarlijks mammografie en echografie gedurende 3 jaar ondergaan [Berg, 2003]. Het primaire doel is de detectie van tumoren die mammografisch occult zijn. Het echografisch onderzoek wordt uitgevoerd volgens het voor deze studie ontworpen protocol. Tussentijdse analyse van enkele studie-aspecten heeft de volgende gegevens opgeleverd [Berg, 2006]:

- Er is goede interobserver overeenkomst met betrekking tot benigne afwijkingen;
- Korte termijn follow-up werd geïndiceerd geacht bij 6,6%;
- Van de laesies kleiner dan 5mm is de detectiekans 50%;
- De duur van het echografisch onderzoek, uitgevoerd volgens het protocol bedraagt gemiddeld 31 minuten, veel langer dan vermeld in de overige literatuur (Bijv. Kolb (2002): ruim 4 minuten).

Na het beëindigen van deze studie zou nog een studie naar mortaliteitsdaling noodzakelijk zijn, voordat alle vragen over deze vorm van screening zullen zijn beantwoord [Berg, 2003; Berg, 2006].

Conclusie

Niveau 2	Ten behoeve van screening heeft echografie een te lage sensitiviteit om implementatie op grote schaal te rechtvaardigen. <i>B Elmore 2005, Berg 2006</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

In Nederland wordt het echografisch onderzoek van de mamma uitgevoerd door de radioloog, bij voorkeur de radioloog die ook het mammografisch onderzoek superviseert en beoordeelt. Screening met echografie is hierdoor kostbaar, zeker met het oog op de tijdsduur van het onderzoek. Daarbij moet men zich realiseren, dat de resultaten van studies altijd een enigszins geflatteerd beeld geven in vergelijking met de dagelijkse praktijk.

Aanbeveling

Echografie van de borst kan niet worden aanbevolen als screeningsmethode ten aanzien van het vinden van een primair mammacarcinoom.

Literatuur

- Berg WA. Rationale for a Trial of screening breast ultrasound: American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) 6666. Am J Roentgenology 2003; 180: 1225-8.
- Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB. Operator dependence of physician-performed whole breast US: Lesion Detection and Characterization. Radiology 2006; 241: 355-65.
- Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. JAMA 2005; 293:1245-56.
- Hou MF, Chuang HY, Ou-Yang F, Wang CY, Huang CL, Fan HM, et al. Comparison of breast mammography, sonography and physical examination for screening women at high risk of breast cancer in taiwan. Ultrasound Med Biol 2002; 28: 415-20.
- Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27.825 patient evaluations. Radiology 2002; 225: 165-75.
- Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 8469-76.
- Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). Lancet 2005; 365: 1769-78.
- Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. JAMA 2004; 292: 1317-25.

1.1.5 Screening met behulp van MRI

Beschrijving van de literatuur

Publicaties over screening met behulp van MRI betreffen voornamelijk patiëntenpopulaties met een verhoogd risico op grond van familiale belasting. De behoefte aan deze vorm van screening is gebaseerd op het feit dat met name bij genmutatiedraagsters het mammacarcinoom optreedt op jeugdige leeftijd en het daarmee gepaard gaande dense klierweefsel, in combinatie met een hoge groeisnelheid. De resultaten van deze prospectieve cohortstudies zijn vrijwel uniform, steeds is de sensitiviteit van de MRI superieur aan die van de mammografie (zie onderstaande tabel). De hoge sensitiviteit geldt met name voor de invasieve tumoren, de sensitiviteit voor DCIS is lager. Door de hogere kosten van de MRI en de lagere specificiteit is screening met MRI wel aanzienlijk duurder dan screening met mammografie. Door het gunstige stadium waarin tumoren worden gevonden, wordt een mortaliteitsdaling verwacht. Met name in de groep van BRCA 1 of 2 genmutatiedraagsters, waarin de mammacarcinoomincidentie hoog is, wordt ook een acceptabele kosteneffectiviteit verwacht. Voorwaarde hiervoor is wel een goede patiëntselectie en onderzoek in studieverband [Tilanus, 2000; Rijnsburger, 2005; Calderon-Margalit, 2004].

Resultaattabel van vergelijking MRI met mammografie in verschillende studies

	Sensitiviteit Mammografie	Sensitiviteit MRI	Specificiteit Mammografie	Specificiteit MRI	≤ 1 cm *	≤ 2 cm**	NO***
Kriege Nederland, 2004	40	71	95	90	43	75	79
Warner Canada, 2004	36	77	99,8	95	56	100	87

Kuhl Duitsland, 2005	33	91	97	97	38	92	79
Leach, Engeland, 2005	40	77	93	81	44	79	81

*percentage tumoren kleiner dan 1 cm

** percentage tumoren kleiner dan 2 cm

***percentage tumoren zonder lymfkliermetastasen

Conclusies

Niveau 1	<p>Screening met MRI van jonge vrouwen met verhoogd risico op grond van familiale belasting en van genmutatiedraagsters is sensitiever dan met mammografie.</p> <p>Tumoren gevonden met MRI en mammografie bij jonge vrouwen met verhoogd risico op grond van familiale belasting en van BRCA 1 of 2 genmutatiedraagsters worden in een gunstig stadium gevonden.</p> <p><i>A2 Kriege 2004, Warner 2004, Kuhl 2005, Leach 2005</i></p>
-----------------	--

Overige overwegingen

Screening met MRI is kostbaar, tijdrovend en niet overall beschikbaar. De beoordeling van de onderzoeksresultaten vereist specifieke radiologische expertise, met name in verband met de lage specificiteit. De beoordelingscriteria zijn deels vastgelegd in het Breast Imaging en Reporting System (BI-RADS), maar deels nog niet gestandaardiseerd. Met name niet-palpabele aankleurende laesies vereisen een aparte follow-up, waarbij soms een MRI-geleide biopsie noodzakelijk is. Deze procedure is nog niet op iedere MRI-locatie uitvoerbaar. Om hormoon-geïnduceerde aankleuring te vermijden, wordt aanbevolen, het MRI-onderzoek te plannen in de tweede week van de menstruele cyclus.

Aanbeveling

Screening met behulp van MRI dient gereserveerd te blijven voor vrouwen met sterk verhoogd risico, met name de BRCA 1 of 2 genmutatiedraagsters (zie ook 1.3.2).

Literatuur

- Calderon-Margalit R, Paltiel O. Prevention of breast cancer in women who carry BRCA1 or BRCA2 mutations: a critical review of the literature. *Int.J Cancer* 2004; 112: 357-64.
- Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351: 427-37.
- Kriege M. Breast cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. The role of MRI. Thesis, Rotterdam 2006.
- Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8469-76.
- Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005; 365: 1769-78.
- Rijnsburger AJ, Draisma G, der Kinderen AJ, Tilanus-Lindhorst MMA, Oosterwijk JC, Zonderland HM et al. Screening women with a familial or genetic predisposition to breast cancer: costs and effects of alternative screening policies. In Rijnsburger AJ Thesis: Effects and costs of breast

cancer screening in women with a familial or genetic predisposition, Rotterdam 2005.

- Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Bartels KC, de-Koning HJ, Oudkerk M. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat.* 2000; 63: 53-60.
- Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292: 1317-25.

1.2 Screening in het kader van het landelijk bevolkingsonderzoek

1.2.1 Verlagen van de screeningsleeftijd naar 40-50 jaar: hoe verhouden zich de voor- en nadelen?

Beschrijving van de literatuur

Tabar (1995) beschreef dat screening tussen 40 en 49 moeilijk is vanwege een subset van snelgroeiende tumoren in deze groep van patiënten. Voor een hogere mortaliteitsreductie zou frequentere screening noodzakelijk zijn.

Humphrey (2002) stelt in een review van de literatuur voorzichtig dat ondanks de 'mixed results' er voor de groep van 39-75 jaar gunstige effecten van screening te verwachten zijn, hoewel deze op oudere leeftijd het meest uitgesproken zijn. Ten aanzien van de kosteneffectiviteit gebruikt Salzman (1997) een Markov model en een Montecarlo berekening. De uitkomst is dat screening tussen de leeftijden van 40 en 49 jaar minder kosteneffectief is vanwege de matige accuratesse van mammografie en de lagere incidentie van mammacarcinoom in deze groep.

De Canadian Task Force on Preventive Health Care stelt dat in de groep 40-49 jaar de voor- en nadelen elkaar in evenwicht houden en dat de vrouw na goede voorlichting zelf moet kiezen [Ringash, 2001]. Een Canadese studie die in 2002 werd gepubliceerd door Miller kon aanvankelijk geen mortaliteitsreductie aantonen, maar een recente update laat dit wel zien, al is de (statistisch significante) mortaliteitsreductie in het cohort 40-49 jaar lager dan in de oudere groep [Coldman, 2006].

De US Preventive Services Task Force (2002) vinden wel dat er voldoende evidence is bij de groep tussen 40-49 jaar, zij komen tot de aanbeveling op 40-jarige leeftijd te starten en graderen de mate van evidence als 'fair'. In de nieuwe richtlijn van de American College of Physicians [Qaseem, 2007] en in een review van Armstrong (2007) wordt gewezen op de bestaande controversen. Een meer individuele benadering door middel van voorlichting, over de potentiële voor- en nadelen wordt voorgesteld.

Er ontbrak tot op heden een gerandomiseerde screeningsstudie (uitgangspunt mortaliteitsreductie) met een volledig overtuigende opzet en voldoende power. Recent verschenen de resultaten van een in 1991 begonnen trial uit het Verenigd Koninkrijk [Moss, 2006]. Dit onderzoek omvat 161.000 vrouwen van 40 of 41 jaar. Hiervan werden 54.000 vrouwen in de interventie-arm geïnccludeerd. De overigen vormden de controlegroep. Eerder verscheen reeds een tussenevaluatie op basis van surrogaatuitkomsten zoals de grootte, lymfklierstatus, histologisch type en stadium van de tumoren in de gescreende groep ten opzichte van de controlegroep [Moss, 2005]. Op basis van deze resultaten werd een mortaliteitsreductie in de gescreende groep verwacht. Wel werd al gesteld dat de uiteindelijke mortaliteitsreductie moest worden beschouwd in het licht van de balans tussen de gevonden tumoren en de geïnduceerde tumoren [Berrington de Gonzalez, 2005].

De cijfers die eind 2006 werden gepubliceerd blijken consistent te zijn met eerdere studies:

Bij vrouwen van 40-49 jaar, die uitgenodigd worden voor een screeningsmammogram wordt de diagnose mammacarcinoom eerder gesteld dan bij niet-geïnviteerde vrouwen. [Moss, 2006] In de studie van Moss werd na een gemiddelde follow-up van 10,7 jaar een reductie van 17% bereikt. Dit getal bleek echter niet statistisch significant. Gecorrigeerd voor non-compliance (geheel of gedeeltelijk afzien van deelname) werd een mortaliteitsreductie van 24% berekend. De opkomst was 68% in de eerste ronde en 70% bij de vervolgrondes, in totaal kreeg 81% tenminste één screeningmammogram.

In het begeleidende editorial wordt gesteld dat de trend naar mortaliteitsreductie wordt bevestigd, maar dat er nog steeds teveel onzekerheid is over de nadelige effecten, zoals onterechte geruststelling, fout-positieve onderzoeken en kanker-inductie door straling [Djulbegovic, 2006].

Conclusie

Niveau 2	<p>Screening met mammografie van vrouwen tussen de 40 en 50 jaar liet een verschil in mortaliteitsreductie tussen de interventie- en controlearm zien van 15-17%. Dit verschil was niet statistisch significant.</p> <p>Voor de vrouwen die volledig met het programma meededen, werd een reductie van 24% berekend.</p> <p>A2 Moss 2006</p>
-----------------	--

Overige overwegingen

In Nederland vindt thans screening, in het kader van het BOB, plaats bij vrouwen tussen 50 en 75 jaar. Het is de vraag of screening uitgebreid zou moeten worden naar vrouwen tussen 40 en 50 jaar. Gebaseerd op de landelijke cijfers van de IKC's (<http://www.ikcnet.nl>) toont de mammacarcinoomincidentie een duidelijke stijging vanaf 40 jaar ten opzichte van de groep jonger dan 40 jaar, maar de absolute incidentie in de groep 45-50 jaar is dusdanig hoger dan die van 40-45 jaar, dat begonnen zou kunnen worden met het bestuderen van de screeningsmogelijkheden bij deze subgroep.

De gevonden cijfers zijn weliswaar minder gunstig dan voor de huidige voor screening in aanmerking komende populatie, maar dat is vanzelfsprekend gezien de slechtere screeningsperformance bij het dichtere borstweefsel bij de jongere groep [LETB XI, 2005]. Niettemin verdient het onze serieuze aandacht en wel om de volgende redenen:

Stralingsrisico's

In 2005 is het eindverslag uitgekomen van een onderzoek naar de stralenbelasting van het Nederlandse bevolkingsonderzoek [Zoetelief, 2005]. Zie hiervoor 1.1.3. De Nederlandse resultaten zijn relatief gunstig. In combinatie met de hier onder beschreven ontwikkeling op het punt van digitale mammografie, zou dat de balans ten gunste van een uitbreiding van screening naar een jongere populatie kunnen doen omslaan.

Komst van de digitale mammografie

Er is recent een rapportage over de 'digital mammographic imaging screening trial' (DMIST) verschenen waaruit blijkt dat door de komst van de digitalisering er nu sterke aanwijzingen zijn dat de diagnostische accuratesse van de mammografie significant beter is voor het jongere cohort [Pisano, 2005]. In dit Amerikaanse onderzoek werd de diagnostische waarde van analoge en digitale mammografie in de screening op gerandomiseerde basis vergeleken. Gemiddeld genomen was er geen significant verschil in testprestaties. In

bepaalde subgroepen kwam digitale mammografie beter uit de bus, namelijk bij vrouwen onder de 50 jaar, vrouwen met radiologisch dens klierweefsel en vrouwen vóór of rond de menopauze.

Bij de invoering van digitale screening, die in Nederland op dit moment onder regie van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) wordt uitgevoerd en die over twee jaar landelijk geïmplementeerd moet zijn, dienen de uitkomsten van de DMIST-trial te worden betrokken, ten aanzien van een eventuele uitbreiding naar een jonger cohort.

Geleidelijke verandering binnen de diagnostiek in het natraject

De komst van de screening bracht een aanzienlijke groep niet-palpabele afwijkingen met zich mee. De ontwikkelingen binnen de ziekenhuizen hebben zich mede door deelname aan projecten zoals het Doorbraakproject vooral toegespitst op snelle diagnostiek (mammapoliklinieken) en op het verkrijgen van een vaststaande diagnose vóór operatief ingrijpen door minimaal invasieve procedures onder echogeleide of stereotaxie. Ook de komst van de schildwachtklierprocedure is een reden om in zo veel mogelijk gevallen een diagnostische operatie te voorkomen. Bij veel chirurgen is een grote mate van terughoudendheid ontstaan om in te grijpen bij een niet-palpabele afwijking zonder optimaal geïnformeerd te zijn. Eerder nog wordt de minimaal invasieve ingreep herhaald als er tussen pathologisch en radiologisch onderzoek discrepantie bestaat. Het uiteindelijke percentage patiënten dat als gevolg van de screening een onnodige operatie ondergaat is nu veel lager vergeleken met de manier van werken in de periode waarop de onderbouwing van de screening werd gemaakt. Uit de kwaliteitscriteria die op dit moment worden gehanteerd (NABON Versie: 3.1, <http://www.oncoline.nl>) kan worden afgeleid, dat het mogelijk moet zijn in 90% van de gevallen preoperatief een diagnose te hebben.

Ervaringen en beleid elders

Alhoewel in de meerderheid van de 24 landen met screeningsprogramma's de instapleeftijd 50 jaar bedraagt zijn er in Australië, IJsland, Zweden, Portugal en Oostenrijk programma's die vanaf 40 jaar beginnen en twee landen (Spanje en Uruguay) waar het programma op 45 jaar start. Het National Cancer Institute in de Verenigde Staten adviseert vrouwen tussen 40 en 50 jaar een jaarlijks screeningsmammogram te laten maken (<http://www.cancer.gov>).

Juridische aspecten

Volgens de wet op het bevolkingsonderzoek moet voor een uitbreiding van de screening een vergunning door het ministerie van VWS worden afgegeven, na een advies van de Gezondheidsraad (<http://www.minvws.nl/dossiers/preventie/bevolkingsonderzoek/wet-op-het-bevolkingsonderzoek-wbo.asp>).

Aanbeveling

Als de digitalisering van het BOB is afgerond, wordt door de werkgroep aanbevolen te starten met een studie, waarin de mogelijkheden en de beleidsconsequenties worden onderzocht van jaarlijkse screening van vrouwen uit de algemene populatie van 45-49 jaar .

1.2.2 De eindleeftijd voor screening

Over de eindleeftijd van de screening bestaat op dit moment minder discussie dan over de startleeftijd. De kosteneffectiviteit van screening van de algemene populatie neemt af met de leeftijd door verschillende factoren. Er zijn aanwijzingen, dat de sojourn time (de tijd dat de tumor asymptomatisch is, maar wel met een test detecteerbaar) toeneemt met de jaren

[Fracheboud, 2006], daarnaast speelt bijkomende co-morbiditeit een rol. Hierdoor gaan de negatieve effecten van de screening bij oudere vrouwen steeds zwaarder wegen [Satariano, 1994; Boer, 1995; Welch, 1998]. Ook het aantal gewonnen levensjaren neemt relatief af [Kerlikowske, 1999]. Ofschoon er geen RCT's zijn kan de studie van Fracheboud (2006) worden gezien als ondersteuning van het besluit binnen het kader van het Nederlandse bevolkingsonderzoek om de screening te beëindigen na het 75^e levensjaar. De werkgroep handhaaft daarom de aanbeveling uit de Richtlijnen Screening en Diagnostiek 2000

Aanbeveling

Screening op mammacarcinoom bij vrouwen boven de 75 jaar wordt niet geadviseerd.

Literatuur

- Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening mammography in women 40-49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007; 146: 516-26.
- Berrington de Gonzalez A, Reeves G. Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits. *Br J Cancer* 2005; 93: 590-6.
- Beemsterboer PM, Warmerdam PG, Boer R, de Koning HJ. Radiation Risk of Mammography related to benefit in Screeningprogrammes: a favourable balance? *J Med Screen* 1998; 5: 81-7.
- Boer R, de Koning HJ, van Oortmarssen GJ, van der Maas PJ. In search of the best upper age limit for breast cancer screening. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 2040-3.
- Coldman A, Philips N, Warren L, Kan L. Breast cancer mortality after screening mammography in British Columbia women. *Int J Cancer* 2006; 102: 1076-80.
- Djulbegovic B, Lyman GH. Screening mammography at 40-49 years: regret or no regret? *Comment. Lancet* 2006; 368: 2035-7.
- Fracheboud J, Groenewoud JH, Boer R, Draisma G, de Bruijn AE, Verbeek AL, et al. Seventy-five years is an appropriate upper age limit for population-based mammography screening. *Int J Cancer* 2006; 118: 2020-5.
- Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 347-60.
- Kerlikowske K, Salzman P, Phillips KA, Cauley JA, Cummings SR. Continuing screening mammography in women aged 70 to 79 years: impact on life expectancy and cost-effectiveness. *JAMA* 1999; 282: 2156-63.
- LETB. Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland. Rotterdam LETB (XI), 2005.
- Moss S, Waller M, Anderson TJ, Cuckle H. Trial Management Group. Randomised controlled trial of mammographic screening in women from age 40: predicted mortality based on surrogate outcome measures. *Br J Cancer* 2005; 92: 955-60.
- Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 369: 2053-60.
- Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) Investigators Group. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancerscreening. *N Engl J Med* 2005; 353: 1773-83.
- Qaseem A, Snow V, Sherif K, Aronson M, Weiss KB, Owens DK. Screening mammography in women 40-49 years of age: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007; 146: 511-5.
- Ringash J; Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive health care, 2001 update: screening mammography among women aged 40-49 years at average risk of breast cancer. *CMAJ* 2001; 164: 469-76.

- Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Ann Intern Med* 1994; 120: 104-10.
- Salzmann P, Kerlikowske K, Phillips K. Cost-effectiveness of extending screening mammography guidelines to include women 40 to 49 years of age. *Ann Intern Med* 1997; 127: 955-65.
- Smith RA, Duffy SW, Gabe R, Tabar L, Yen AM, Chen TH. The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned? *Radiol Clin North Am* 2004; 42: 793-806.
- Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Gad A. Screening for breast cancer in women aged under 50: mode of detection, incidence, fatality, and histology. *J Med Screen* 1995; 2: 94-8.
- Welch HG, Fisher ES. Diagnostic testing following screening mammography in the elderly. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1389-92.
- Zoetelief J, Thijssen MAO, Draisma G, Koning HJ de. Stralingbelasting bij het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland. Rapport i.o.v. het College van Zorgverzekeringen; 2006.

1.2.3 Bevolkingsonderzoek borstkanker (BOB): Aan welke voorwaarden moet de informatieoverdracht naar de kliniek voldoen?

Eenieder die bij de screening en het natraject betrokken is, dient zich ten volle te realiseren dat screening een manier is om sterfte aan mammacarcinoom terug te dringen en dat het niet de perfecte en sluitende manier is om de vrouw tegen het mammacarcinoom te beschermen. Van alle deelnemers heeft slechts een klein deel een mammacarcinoom, fout-negatieve en fout-positieve uitslagen zijn onvermijdelijk, maar leiden voortdurend tot discussies.

Jørgensen (2006) stelt dat dit tenminste gedeeltelijk teruggevoerd kan worden op de voorlichting en de informatie die aan geïnviteerde vrouwen wordt gegeven. Deze is vaak te rooskleurig en schept niet-realistische verwachtingen. Mogelijk omdat deze informatie een dubbel doel dient: het bevolkingsonderzoek is zeer gebaat bij grote opkomst en spant zich hiervoor in op uitnodigende wijze, waardoor de balans tussen de voor- en nadelen beïnvloed wordt. Het is van het grootste belang dat aandacht besteed wordt aan objectiviteit in deze informatieverstrekking. Met name dient erop gewezen te worden dat een vrouw met een palpabele afwijking of een ander symptoom niet in de screening thuishoort [BVN, 2003]. Het RIVM is verantwoordelijk voor de informatieverstrekking in Nederland.

Daarnaast moet het BOB voortdurend streven naar optimale communicatie met het natraject om de negatieve effecten van de screening, met name de extra onderzoeken van de fout-positieve bevindingen, zo klein mogelijk te houden.

De verwachting is dat na de volledige digitalisering het voor de verantwoordelijke screeningsorganisatie mogelijk zal zijn om de kerninformatie (de afwijking op het mammogram) met de nader te beschrijven overdrachtsinformatie van de screeningsradioloog te allen tijde digitaal aan de verantwoordelijke zorgverlener beschikbaar te kunnen stellen. Echter, ook in de analoge situatie is door het maken onderstaande afspraken een aanzienlijke verbetering van de communicatie te realiseren.

De screeningsradioloog

De screeningsradioloog draagt er zorg voor dat alle voor het vervolgonderzoek noodzakelijke informatie wordt verstrekt aan de huisarts. Minimaal dient deze informatie te omvatten: de zijdigheid, de lokalisatie, de aard, de grootte van de afwijking en van het aantal afwijkingen, dit moet grafisch op een standaardschets of (een kopie van) het mammogram worden vastgelegd.

In de Verenigde Staten is de accreditatie van de screeningscentra gekoppeld aan het

toepassen van BI-RADS [ACR, 2003]. Aan een screeningsmammogram, dat voor verwijzing in aanmerking komt (een zogenaamd 'positief' screeningsresultaat) kunnen de volgende BI-RADS categorieën worden toegekend:

- BI-RADS 0, onvolledig onderzoek;
- BI-RADS 4, verdacht, maar niet klassiek;
- BI-RADS 5, zeer verdacht voor maligniteit.

Onder BI-RADS 0 kan bijvoorbeeld worden verstaan: de indicatie tot het uitvoeren van een vergrotingsopname of echografie, of vergelijking met eerdere onderzoeken, die niet bij het BOB voorhanden zijn, zodat gedifferentieerd kan worden tussen een reële laesie of een compositiebeeld. De BI-RADS eindcategorie 3 (waarschijnlijk benigne) hoort niet thuis in een screeningssetting. Deze categorie mag alleen worden toegekend nadat de noodzakelijke aanvullende beeldvorming heeft plaatsgevonden, dus in het natraject. Immers, in de Nederlandse screeningssituatie wordt met name in de vervolgronden veelal volstaan met MLO-opnamen.

Bij toekenning van de eindcategorieën BI-RADS 4 en 5 ligt de nadruk op de mate, waarin de laesie wordt verdacht van maligniteit, de punctie-indicatie wordt uiteindelijk gesteld in het natraject. De overige categorieën (BI-RADS 1 en 2) gelden als 'negatief' screeningsresultaat en gelden dus voor de screeningsmammogrammen, die niet voor verwijzing in aanmerking komen (zie ook 2.2.2).

Hoewel de screeningssystemen van de Verenigde Staten en Nederland verschillen kan het BI-RADS rapportage systeem bij de landelijke uitwerking de communicatie tussen screening en natraject zeker optimaliseren. Het toepassen van de categorieën met enige verklarende tekst sluit zonder meer aan bij de manier van werken in de regio's waar veel aandacht geschonken wordt aan de beschrijving van de verwezen onderzoeken.

Afwijkingen die aanleiding zijn voor de verwijzing, worden soms niet teruggevonden op het klinisch gemaakte mammogram. Dat geldt met name voor afwijkingen die klein zijn, die zich op de rand van de foto bevinden of die op toevallige overprojectie van normale structuren berusten. Deze voor het uiteindelijke beleid cruciale informatie is veelvuldig oorzaak van onnodige vertraging. Met name door ten behoeve van de afdeling radiologie in het ziekenhuis kopieën van de (relevante) opnamen mee te sturen is vergelijking van het screeningsmammogram met het klinische mammogram mogelijk. De ervaring heeft geleerd dat indien deze bewuste informatie niet voorhanden is en de afwijking niet evident is, de ziekenhuisradioloog het screeningsmammogram toch zal opvragen, gezien de hoge positief voorspellende waarde bij deze populatie, zie 1.1.3.

De screeningsorganisatie

De screeningsorganisatie draagt er zorg voor dat alle vrouwen die deelnemen aan het bevolkingsonderzoek zo snel als organisatorisch mogelijk – bij voorkeur binnen 10 werkdagen [Harmonisatie Kwaliteitsbeoordeling in de Zorgsector (HKZ), 2006] – per post bericht ontvangen over de uitslag. De uitslag wordt bij voorkeur niet zodanig verstuurd dat het bericht op een vrijdag of vlak voor feestdagen aankomt. Bij een positieve uitslag wordt de huisarts op de hoogte gesteld voordat de cliënt is geïnformeerd. De vrouw krijgt dan het advies met de huisarts contact op te nemen.

De screeningsorganisatie draagt zorg voor de verzending van een verwijsbrief en voor de beschikbaarheid van het origineel of een kopie van redelijke kwaliteit van het bewuste

mammogram waarop is doorverwezen. Hierbij hoeft kwaliteit van de kopie niet gelijk te zijn aan de kwaliteit waarop een screeningsradioloog zijn detectie doet. Over de mate van 'redelijke kwaliteit' beslist de coördinerende radioloog of het landelijk referentiecentrum (LRCB, Nijmegen).

De screeningsorganisatie communiceert tijdig met de omgevende ziekenhuizen over de regionale planning van de screening, opdat de ziekenhuizen de capaciteit van de mammapoli daarop kunnen aanpassen.

De huisarts

Indien een vrouw is verwezen voor nadere diagnostiek, heeft de huisarts de volgende verantwoordelijkheden:

- Voorlichting geven aan de vrouw over de te volgen procedure, als aanvulling op de in de uitslagbrief vermelde informatie;
- Zorg dragen voor verwijzing naar een mammapoli/mammateam, rekening houdend met de voorkeur van de vrouw. In de meeste regio's geschiedt verwijzing met behulp van een formulierenset. Het voor de specialist bestemde formulier uit de set bevat deze gegevens eveneens en heeft ruimte voor aanvullende informatie van de huisarts, zoals relevante anamnestiche gegevens. Deze bescheiden moeten aan de vrouw worden meegegeven;
- Zelf contact opnemen met de vrouw, indien zij geen contact opneemt met de huisarts;
- Melding van de verwijzing (welke specialist, welk ziekenhuis) aan de screeningsorganisatie. Hiertoe kan in veel regio's gebruik worden gemaakt van een in de formulierenset aanwezig retourblad, waarop de gegevens van de vrouw al ingevuld staan.

Het mammateam

De specialisten betrokken bij de nadere diagnostiek (het mammateam) van vrouwen verwezen uit het bevolkingsonderzoek zijn ervoor verantwoordelijk dat:

- diagnostiek en behandeling plaatsvinden in een herkenbare organisatiestructuur (zie ook 2.4);
- de huisarts bijtijds op de hoogte is van de bevindingen van de verdere diagnostiek, het behandelplan en de resultaten daarvan;
- de screeningsorganisatie (liefst binnen drie maanden) op de hoogte wordt gebracht.

De vrouw brengt naar het mammateam een kopie van het verwijsformulier van de screeningsradioloog mee, bij voorkeur aangevuld met (kopieën van) screeningsfoto's. De chirurg ziet erop toe dat de radioloog bij beoordeling van de nieuwe mammogrammen kan beschikken over deze informatie.

Informatieoverdracht binnen het ziekenhuis

De informatie zoals beschreven hoort daar te zijn waar de verwezen vrouw is. Dit is met name van belang bij de overdracht van de heekunde naar de radiologie of vice versa. Daarbij dient krachtig te worden bevorderd dat ook de patholoog de beschikking heeft over de benodigde informatie, inclusief het mammogram of een kopie. Het mammografisch onderzoek wordt herhaald, zonodig aangevuld met echografie en punctie en voorzien van een BI-RADS gradering. Als een biopsie van microcalcificaties wordt verricht, dient altijd een biopfoto te worden gemaakt.

Informatieoverdracht naar de patiënt

Goed geïnformeerde patiënten zijn beter in staat stress te verwerken. De informatie over de vervolgonderzoeken dient aan de patiënt te worden verstrekt op ieder moment van het diagnostische proces, maar zal voornamelijk worden verschaft op de mammopoli door de behandelend chirurg en de mammacare-verpleegkundige of nurse practitioner mammacare, zie hiervoor ook 1.3.4.

Moeilijk uit te voeren mammografische onderzoeken

Vrouwen, die vanwege een lichamelijke handicap niet in de mobiele units van het BOB kunnen worden gescreend, kunnen terecht op röntgenafdelingen van ziekenhuizen, die hierover met de lokale screeningsorganisaties afspraken hebben gemaakt in het kader van de Wet Gelijke Behandeling.

Een andere groep vormen de vrouwen, bij wie het mammogram technisch niet goed uitvoerbaar kan zijn, bijvoorbeeld vrouwen met intramammaire siliconenprothesen of status na mammasparende therapie. Als na het eerste bezoek aan de screeningsunit blijkt, dat een goed screeningsmammogram niet mogelijk is, kan ook deze groep worden geadviseerd het screeningsonderzoek op de röntgenafdeling van een ziekenhuis te laten verrichten, omdat daar mogelijkheden zijn voor aanvullende beeldvorming. De huisarts kan hier een intermediaire rol in vervullen. Deze kan de vrouw er op wijzen, dat klinisch borstonderzoek bij prothesen vaak aanvullende waarde heeft. Voor vrouwen met mammasparende therapie wordt verwezen naar 1.1.3.

Aanbevelingen

De landelijke coördinatie van het BOB ligt in handen van het RIVM.

Als aanvulling hierop dienen alle regionale screeningsorganisaties ook in de overgangsfase naar de digitalisering zorg te dragen voor de beschikbaarheid van de mammografische informatie door middel van (een kopie van) het mammogram waarop de screeningsradioloog de verdachte afwijking heeft gemarkeerd.

De werkgroep is van mening dat:

- objectieve informatie beschikbaar moet zijn om vrouwen te helpen bij hun keuze om deel te nemen aan het BOB;
- het RIVM verantwoordelijk is voor een regelmatige update van het beschikbare voorlichtingsmateriaal;
- de toepassing van BI-RADS in de screening een hulpmiddel kan zijn bij de communicatie tussen de screeningsradioloog en de radioloog van het mammateam;
- als een screeningsmammogram niet goed uitvoerbaar is, de vrouw geadviseerd moet worden, het onderzoek op de röntgenafdeling van een ziekenhuis te laten verrichten;
- de screeningsorganisatie tijdig de omgevende ziekenhuizen van de regionale planning op de hoogte moet stellen, opdat de ziekenhuizen de capaciteit van de mammopoli daarop kunnen aanpassen.

Literatuur

- American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). 4th ed. Reston: American College of Radiology; 2003 (www.acr.org)
- BorstkankerVereniging Nederland. Kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief voor onderzoek en behandeling van vrouwen en mannen met borstkanker. BVN, Utrecht, 2003.
- Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Content of invitations for publicly funded screening mammography.

BMJ 2006; 332: 538-41.

- Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland. LETB XI, Rotterdam 2005, hoofdstuk 2.4 blz 13.
- Coördinatiecommissie Borstkankeronderzoek, Ziekenfondsraad. Regeling Taken en Verantwoordelijkheden, 1998.
- HKZ-normen: Bevolkingsonderzoek naar Borstkanker. Certificatieschema versie 2006. www.hkz.nl.

1.3 Screening buiten het landelijk bevolkingsonderzoek

1.3.1 Risicofactoren

Hoe hoog is het risico op mammacarcinoom van de verschillende risicofactoren?

Bij welke risicofactoren moet worden gescreend op mammacarcinoom buiten het bevolkingsonderzoek?

Beschrijving van de literatuur

Er zijn verschillende risicofactoren bekend die een rol spelen in het ontstaan van mammacarcinoom. Voor een beknopte omschrijving van de literatuursearch wordt verwezen naar bijlage 2, waarbij wordt vermeld dat er is uitgegaan van reviews. In tabel 1 is een globaal overzicht gegeven van de risicofactoren genoemd in deze reviews. Er is gekozen om de risico's weer te geven door middel van RR's. Het omrekenen van RR naar lifetime risico (LTR) is helaas niet altijd mogelijk, daar de hiertoe benodigde informatie over de populaties niet altijd bekend is. Voor Nederland komt een RR van 1 ongeveer overeen met een LTR van 10%.

Tabel 1. Risicofactoren in het ontstaan van mammacarcinoom.

<i>Factor</i>	<i>Relatief risico</i>	<i>Referentie</i>
Toegenomen leeftijd (boven de 45 jaar versus onder de 25 jaar)	>10	Dumitrescu 2005 McPherson 2000
Mutaties in BRCA1/2	6 – 8	Dumitrescu 2005 McPherson 2000
Geografische regio (Noord-Amerika en Noord Europa versus Verre Oosten, Afrika en Zuid Amerika)	5 – 10	Dumitrescu 2005 McPherson 2000
Mammografisch hoge densiteit op oudere leeftijd	4 - 6	Santen 2005
Atypische benigne borstafwijkingen: Atypische (ductale of lobulaire) hyperplasie, flat epithelial atypia, lobulair carcinoma in situ, papillomen	4 - 5	Dumitrescu 2005 McPherson 2000 Morrow 1999
Bestraling in voorgeschiedenis; bestraling thorax, M. Hodgkin	2 - 4	Dumitrescu 2005 McPherson 2000
Mammacarcinoom of DCIS in voorgeschiedenis	2 - > 4	Morrow 1999
Late leeftijd eerste kind, na 35 jaar vs. voor 20 jaar	2	Dumitrescu 2005 McPherson 2000
Hoge botdichtheid postmenopauzaal	2 – 3,5	Dumitrescu 2005
Diethylstilbestrol (DES) tijdens zwangerschap	2	McPherson 2000
Late menopauze, na 54 jaar	≤ 2	Dumitrescu 2005 McPherson 2000 Morrow 1999

Nullipariteit	< 2	Dumitrescu 2005 McPherson 2000 Morrow 1999
Hormonale substitutie therapie (HST), gebruik meer dan 10 jaar	1,4 – 3	Dumitrescu 2005 McPherson 2000 Morrow 1999
Alcoholgebruik, risico dosisafhankelijk, 2-5 consumpties per dag	1,3 - > 2	Dumitrescu 2005 McPherson 2000 Morrow 1999
Orale contraceptiva, recent gebruik	1,2 – 2,4	Dumitrescu 2005 McPherson 2000 Morrow 1999
Mutaties in andere hoog penetrante genen; p53, PTEN	1 - 6	Dumitrescu 2005 McPherson 2000
Eerstegraads verwant met mammacarcinoom (zie ook hoofdstuk 1.3.2)	1 - 4	Dumitrescu 2005 McPherson 2000 Morrow 1999
Vroege menarche, voor 11 jaar	1- 3	Dumitrescu 2005 McPherson 2000 Morrow 1999
In vitro fertilisatie	Niet duidelijk verhoogd	Salhab 2005 Dor 2002
Overgewicht Premenopauzaal, body mass index > 35 Postmenopauzaal, body mass index > 35	0,7 2	McPherson 2000

Voor twee risicofactoren, toegenomen leeftijd boven het 50^e jaar én vrouwelijk geslacht wordt gescreend in het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Over geografische regio kan worden opgemerkt dat het verschil minder groot wordt naarmate mensen uit een laag risico gebied (bijvoorbeeld Azië) langer wonen in een hoog risico gebied (bijvoorbeeld Noord-Amerika). Daarnaast is er nog een groot aantal risicofactoren bekend die kunnen worden gegroepeerd onder genetische en hormonale risicofactoren, atypische benigne borstafwijkingen en omgevingsfactoren (zie tabel 1).

Daarnaast zijn er risicofactoren waarbij een RR van 2 en hoger is gepubliceerd. Het betreft hier leeftijd eerste kind na het 35^e jaar en hoge botdichtheid postmenopauzaal. Omdat oestrogeen kan bijdragen aan een hoge botdichtheid, zou oestrogeengebruik als onderdeel van hormonale substitietherapie een direct verband kunnen hebben als risicofactor in het ontstaan voor mammacarcinoom. Hierdoor zou niet de hoge botdichtheid, maar oestrogeengebruik de risicofactor kunnen zijn die een RR van 2 en hoger geeft.

DES-gebruik tijdens zwangerschap geeft een RR van 2, evenals overgewicht postmenopauzaal.

Een RR tot 2 is gepubliceerd voor menopauze na 54 jaar. Menarche voor de leeftijd van 11 geeft een RR van 1-3. Een eerstegraads verwant met mammacarcinoom geeft een RR van 1 tot 4, afhankelijk van de leeftijd en verdere familiale belasting. Langdurig gebruik van hormonale substitietherapie geeft een RR van 1,4 tot 3. Ook over alcoholgebruik is een RR van 1,3 tot meer dan 2 gepubliceerd, afhankelijk van dosis en dieet. Gebruik van orale anticonceptiva geeft in de meeste studies een relatief risico van minder dan 2. Over in vitro fertilisatie valt op te merken dat er thans geen duidelijke evidence is dit het risico op

mammacarcinoom verhoogt.

Vele andere risicofactoren zijn weliswaar geassocieerd met een statistisch significante toename van risico in grote populaties, maar zijn van weinig praktische betekenis voor een individuele vrouw.

Een uitzondering hierop vormen de vrouwen die in het eerste of tweede decade behandeld zijn met een thoraxbestraling meestal in het kader van M.Hodgkin. In een studie van van Leeuwen (2000) is het RR op mammacarcinoom, maar ook op het ontwikkelen van andere solide tumoren, hoog. Bij behandeling onder de 20 jaar bedroeg het RR 12,7. Daarom dienen zij hetzelfde screeningsprogramma aangeboden te krijgen als dat van de genmutatiedraagsters, zie hiervoor 1.3.2, tabel 4. Voor vrouwen die thoraxbestraling ondergingen op latere leeftijd blijft het nu geldende screeningsschema ongewijzigd: jaarlijks mammografie, te beginnen vanaf 10 jaar na radiotherapie.

Conclusie

Niveau 2	<p>Het is aangetoond dat de volgende risicofactoren voor een vrouw een relatief risico van vier of hoger geven op het ontstaan van mammacarcinoom:</p> <ul style="list-style-type: none">- dragerschap van mutaties in de hoog penetrante genen waaronder BRCA1 of 2;- zeer sterk belaste familieanamnese zonder aangetoonde mutatie in BRCA1 of 2;- thoraxbestraling in de voorgeschiedenis;- atypische benigne borstafwijkingen bestaande uit atypische (ductale of lobulaire) hyperplasie, flat epithelial atypia, lobulair carcinoma in situ, papillomen;- doorgemaakt ductaal carcinoma in situ;- doorgemaakt mammacarcinoom;- mammografisch hoge densiteit. <p><i>B Dumitrescu 2005, Morrow 1999, McPherson 2000, Santen 2005</i></p>
-----------------	---

Overige overwegingen

Er is geen consensus over de mate van risicoverhoging die nodig is om een vrouw tot 'hoog risico' te kunnen definiëren. Verschillende risicofactoren zijn meestal in verschillende populaties onderzocht waardoor het zondermeer bij elkaar optellen niet mogelijk is. Er bestaan echter wel modellen die een aantal risicofactoren combineren, zoals menarche, leeftijd geboorte eerste kind en eerstegraads verwant met mammacarcinoom [Gail, 1989; Tyrer, 2004].

De epidemiologisch aangetoonde relatie tussen dens klierweefsel en een verhoogd risico op mammacarcinoom geldt zowel voor premenopauzale als voor postmenopauzale populaties [McCormack, 2006]. Echter, deze relatie is aangetoond bij screeningspopulaties. Omdat de meeste vrouwen hun eerste mammografie pas laat in het derde decade of in het vierde decade ondergaan, is het niet bekend of de mammografische densiteit bij jong volwassenen ook een voorspellende waarde heeft. In een grote case-control study bleek dat de kans, dat een mammacarcinoom gevonden wordt als intervalcarcinoom significant groter is bij de groep vrouwen met > 75% klierweefsel in vergelijking met de groep met < 10% klierweefsel [Boyd, 2007]. De oorzaak lijkt primair gelegen in het maskerende effect van het klierweefsel, niet in de groeisnelheid van het carcinoom. Dit illustreert de beperkingen van de

mammografische screening van deze categorie vrouwen. Mogelijk brengt de conversie naar digitale mammografie hierin verbetering. Over andere vormen van screening zijn nog onvoldoende gegevens bekend. Het is wel belangrijk deze vrouwen te informeren over de mammografische densiteit van hun klierweefsel, om in geval van symptomatologie juist bij deze categorie onterechte geruststelling te voorkomen. Ook is het van belang, dat de radioloog de densiteit en de beoordeelbaarheid van het mammogram routinematig in het verslag vermeldt [Kerlikowske 2007]. Zie ook 2.1.1.

De toename van de incidentie van mammacarcinoom in het algemeen en de hoge frequentie van lichte risicofactoren, zoals laag kindertal en hoge leeftijd eerste zwangerschap doet de vraag toenemen naar screening buiten het BOB. Hierop moet met goede voorlichting worden gereageerd. Als alle vrouwen met lichte risicofactoren buiten het BOB om voor een jaarlijkse mammografie de afdeling radiologie van een ziekenhuis gaan bezoeken, betekent dit voor deze afdelingen een zware belasting. Bovendien is het de vraag of die afdelingen voor deze screeningstaak inhoudelijk voldoende geëquipeerd zijn en of dit mogelijk in strijd is met de WBO (Wet op het bevolkingsonderzoek). Een andere optie is te streven naar een verlaging van de startleeftijd van het BOB, zie 1.2.1.

In de voorlichting aan vrouwen die zich zorgen maken over hun risico op mammacarcinoom zijn de volgende zaken van belang: De meeste vrouwen zullen geen mammacarcinoom ontwikkelen. Van degenen die wel mammacarcinoom ontwikkelen hebben de meesten geen familiale belasting. Voor de meeste vrouwen is een toename in leeftijd de belangrijkste risicofactor voor het krijgen van mammacarcinoom.

Aanbevelingen

Voor de risicofactoren in het ontstaan van mammacarcinoom met een RR van 4 of hoger moet worden overwogen of screening buiten het BOB wenselijk is. Dit is zeker het geval bij:

- Dragerschap van BRCA1 of 2 mutaties;
- Thoraxbestraling in de voorgeschiedenis:
 - bij radiotherapie in het eerste of tweede decade: als BRCA 1 of 2 mutaties;
 - bij radiotherapie na het 20^e jaar: vanaf tien jaar na radiotherapie jaarlijks mammografie;
- Atypische benigne borstafwijkingen: atypische (ductale of lobulaire) hyperplasie, flat epithelial atypia, lobulair carcinoma in situ, papillomen;
- Doorgemaakt mammacarcinoom of ductaal carcinoom in situ.

Voor aanvullende informatie zie ook 1.3.2.

Op grond van de huidige inzichten kan screening buiten het BOB bij vrouwen met hoge mammografische densiteit (> 75% klierweefsel) niet worden geadviseerd. Wel dienen deze vrouwen en hun behandelend artsen geïnformeerd te worden over de mammografische densiteit van het klierweefsel, om in geval van symptomatologie onterechte geruststelling te voorkomen. In het algemeen kan deze vrouwen vanaf 50 jaar worden geadviseerd aan het BOB deel te nemen.

Van de risicofactoren in het ontstaan van mammacarcinoom met een RR tussen 2 en 4 wordt nu screening voorafgaand aan het BOB aangeboden bij een matig of sterk belaste familieanamnese. Voor aanvullende informatie zie ook 1.3.2.

Voor de overige risicofactoren geldt buiten het BOB primair voorlichting en het advies om in geval van symptomatologie de huisarts te bezoeken. In het algemeen kan deze vrouwen vanaf 50 jaar worden geadviseerd aan het BOB deel te nemen. Zie ook 1.3.2.

Literatuur

- Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *NEJM* 2007; 356: 227-36.
- Dor J, Lerner-Geva L, Rabinovici J, Chetrit A, Levran D, Lunenfeld B, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77: 324-7.
- Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk - where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med* 2005; 9: 208-21.
- Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879-86.
- Kerlikowske K. The mammogram that cried Wolfe. Editorial. *NEJM* 2007; 356: 297-300.
- Leeuwen FE van, Klokman WJ, Veer MB, Hagenbeek A, Krol AD, Vetter UA, et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol* 2000; 18: 487-97.
- McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15: 1159-69.
- McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000; 321: 624-8.
- Morrow M. Identification of the woman at risk for breast cancer: problem solved? *Recent Results Cancer Res* 1999; 151: 85-95.
- Salhab M, Al Sarakbi W, Mokbel K. In vitro fertilization and breast cancer risk: a review. *Int J Fertil Womens Med* 2005; 50: 259-66.
- Santen RJ, Mansel R. Benign breast disorders. *N Engl J Med* 2005; 353: 275-85.
- Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004; 23: 1111-30.

Is er een indicatie voor spoed DNA-diagnostiek?

Beschrijving van de literatuur

Spoeddiagnostiek naar een oorzakelijk DNA-defect voor mammacarcinoom zou zinvol kunnen zijn als men aan een erfelijke entiteit denkt die consequenties heeft voor de lokale behandeling van het primair mammacarcinoom resulterend in overlevingswinst. Een vrouw met mammacarcinoom op basis van een BRCA 1 of 2 mutatie heeft naast het risico op recidivering, een verhoogd risico op een contralateraal mammacarcinoom. Dit risico wordt meebepaald door: leeftijd bij diagnose van het primaire mammacarcinoom, adjuvante behandeling van het primaire mammacarcinoom (radiotherapie, chemo- en/of hormonale therapie) en profylactische adnexextirpatie.

Voor een indicatie voor spoed DNA diagnostiek is het van belang te weten:

- a. Verdient bij een aangetoonde mutatie een bepaalde primaire behandeling de voorkeur met het oog op overlevingswinst?
- b. Kan een gelijktijdig verrichte preventieve contralaterale mastectomie (PCM) een duidelijke overlevingswinst geven?

Ad a:

In een grote recent gepubliceerde studie in 223 mammacarcinoompatiënten met een BRCA 1 mutatie, 103 mammacarcinoompatiënten met een BRCA 2 mutatie, 311

mammacarcinoompatiënten met hoog familiair risico maar zonder mutatie en 759 mammacarcinoompatiënten zonder familiale belasting was het risico op ipsilaterale recidivering tussen deze 4 groepen niet verschillend. De incidentie na 10 jaar was respectievelijk 16%, 17%, 15 % en 21% [Brekelmans, 2007]. Pierce (2006) vond geen hogere ipsilaterale recidiefpercentages in 160 BRCA 1 of 2 draagsters vergeleken met 445 patiënten zonder genmutatie of familiair risico (12% vs 9 %; p=0,19). Robson (2005) vond een vergelijkbare incidentie van ipsilateraal recidief van 13,6% na 10 jaar in 87 BRCA 1 of 2 genmutatiedraagsters. Mammasparende therapie wordt als niet gecontraïndiceerd beschouwd bij draagsters van een BRCA 1 of 2 mutatie door de auteurs van deze studies [Brekelmans, 2007; Robson, 2005; Pierce, 2006].

Ad b:

In bovenstaande studies wordt, als in de meeste andere, een duidelijk verhoogde incidentie van contralateraal mammacarcinoom beschreven, met name bij de BRCA 1 of 2 mutatiedraagsters, maar niet bij familiair belaste patiënten in vergelijking met patiënten zonder familiale belasting. De incidentie na 10 jaar was respectievelijk 25%, 20%, 6% en 5% [Brekelmans, 2007]. Corrigerend voor stadium en therapie was een contralateraal carcinoom echter niet van invloed op de overleving. Dit geldt ook na PCM. Van Sprundel (2005) toonde in 145 BRCA 1 of 2 genmutatiedraagsters wel bij univariate analyse, maar niet bij multivariate analyse overlevingswinst aan door PCM. Hierin werd gevonden dat de overleving bepaald wordt door de kenmerken van het primaire carcinoom. Peralta (2000) vond in een kleine studie wel een betere ziektevrije overleving na PCM, maar eveneens geen betere totale overleving. Heron toonde bij 1465 mammacarcinoompatiënten geen slechtere overleving in geval van een contralateraal mammacarcinoom.

Het is in vele studies aangetoond dat een PCM een contralateraal mammacarcinoom in 97-99% kan voorkómen [Robson, 2006; McDonnell, 2001; Peralta 2000; van Sprundel, 2005].

In twee artikelen wordt gerapporteerd of vrouwen aan de identificatie van een erfelijke aanleg bij de diagnose mammacarcinoom consequenties verbonden voor de primaire lokale behandeling [Weitzel, 2003; Schwartz, 2004]. In beide studies werd gevonden dat een hoog percentage vrouwen in deze situatie meteen kiest voor PCM, zowel als een BRCA 1 of 2 genmutatie aangetoond was, als ook in de groep vrouwen bij wie geen mutatie werd aangetoond. Het advies van de behandelend arts had grotere invloed op deze beslissing dan de DNA-testuitslag. Het percentage PCM is beduidend hoger dan bij andere groepen [Meijers-Heijboer, 2003; Graves, 2006].

Conclusies

Niveau 2	<p>Er is geen contraïndicatie voor mammasparende therapie bij een aangetoonde BRCA 1 of 2 genmutatie.</p> <p><i>B Brekelmans 2007, Pierce 2006, Robson 2005.</i></p>
Niveau 2	<p>Contralaterale mastectomie resulteert in een significante reductie van het optreden van contralateraal mammacarcinoom.</p> <p><i>B Peralta 2000; van Sprundel 2005</i> <i>C Mc Donnell 2001</i></p>

Niveau 2	<p>Er is geen overlevingswinst aangetoond door risicoreducerende contralaterale mastectomie. De overleving wordt voornamelijk bepaald door de prognose en therapie van het primaire mammacarcinoom.</p> <p><i>B Brekelmans 2007, van Sprundel 2005, Peralta 2000</i></p>
-----------------	--

Aanbevelingen

Bij de diagnose mammacarcinoom dient de tumorbehandeling voorop te staan en behoren behandelingsbeslissingen te worden genomen zonder emoties omtrent erfelijkheid.

Spoed DNA-diagnostiek naar een mutatie in het BRCA 1 of 2 gen kan overwogen worden indien de vrouw consequenties wil verbinden aan het vinden van een pathogene mutatie betreffende de primaire mammachirurgie. Vrouwen die hiervoor in aanmerking kunnen komen zijn: hoog risico op BRCA 1 of 2 mutatie, jonge vrouwen (< 40 jaar), mammacarcinoom in zeer vroeg stadium. Aangezien de advisering over de beslissing tot inzetten van spoed DNA-diagnostiek voor BRCA 1 of 2 mutaties erg complex is, dient minimaal zowel de klinisch geneticus, medisch- en chirurgisch oncoloog betrokken te zijn en is verwijzing naar een centrum met expertise gewenst. (zie ook 1.3.2) De vrouwen moeten worden geïnformeerd dat PCM hun overleving vrijwel niet beïnvloed, maar wel het risico op contralateraal mammacarcinoom sterk reduceert.

Bij een voorgeschiedenis van ovariumcarcinoom is er in deze setting geen indicatie voor spoed DNA-diagnostiek omdat de prognose van het ovariumcarcinoom bepalend is.

Literatuur

- Brekelmans CTM, Tilanus-Linthorst MMA, Alves C, Seynaeve C, Ouweland A van de, Menke-Pluymers M, et al. Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2-, BRCA1-, and non-BRCA1/2 families as compared to sporadic breast cancer cases. *Eur J Ca* 2007; 43: 867-76.
- Graves KD, Peshkin BN, Halbert CH, Demarco TA, Isaacs C, Schwartz MD. Predictors and outcomes of contralateral prophylactic mastectomy among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2006 Oct 26; [Epub ahead of print].
- Heron DE, KomarnickyLT, Hyslop T, Schwartz GF, Mansfield CM. Bilateral breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 2739-50.
- McDonnell SK, Schaid DJ, Myers JL, Grant CS, Donohue JH, Woods JE, et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 3938-43.
- Meijers-Heijboer H, Brekelmans CT, Menke-Pluymers M, Seynaeve C, Baalbergen A, Burger C, et al. Use of genetic testing and prophylactic mastectomy and oophorectomy in women with breast or ovarian cancer from families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1675-81.
- Peralta EA, Ellenhorn JD, Wagman LD, Dagens A, Andersen JS, Chu DZ. Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2000; 180: 439-45.
- Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, Ben-David MA, Friedman E, Soloin LJ, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage

I/II breast cancer. JCO 2006; 24: 2437-43.

- Robson M, Svahn T, McCormick B, Borgen B, Hudis CA, Norton L, et al. Appropriateness of breast-conserving treatment of breast carcinoma in women with germline mutations in BRCA1 or BRCA2. Cancer 2005; 103: 44-51.
- Schwartz MD, Lerman C, Brogan B, Peshkin BN, Halbert CH, DeMarco T, et al. Impact of BRCA1/BRCA2 counseling and testing on newly diagnosed breast cancer patients. J Clin Oncol 2004; 22: 1823-9.
- Sprundel TC van, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, Asperen CJ van, Rutgers EJ, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. Br J Cancer 2005; 93: 287-92.
- Weitzel JN, McCaffrey SM, Nedelcu R, MacDonald DJ, Blazer KR, Cullinane CA. Effect of genetic cancer risk assessment on surgical decisions at breast cancer diagnosis. Arch Surg 2003; 38: 1323-8.

Is screening op ovariumcarcinoom bij vrouwen met familiale belasting voor mamma/ovarium (en tuba) carcinoom kosteneffectief?

Beschrijving van de literatuur

In negen cohort studies (drie prospectieve en zes retrospectieve studies) werd de waarde van screening op ovariumcarcinoom beschreven bij vrouwen met een BRCA1/2 mutatie en/of erfelijke belasting voor mamma en/of ovariumcarcinoom. In deze onderstaande tekst is hierbij steeds het tubacarcinoom inbegrepen. De kenmerken van de artikelen zijn beschreven in de evidence tabel in bijlage 3. Screening vond plaats door middel van transvaginale echoscopie, vaginaal toucher en serum CA125. Het betrof een totale groep van 4040 vrouwen, met een geschat aantal contacten van ruim 12.000. Bij screening werden 39 screen-detected ovariumcarcinomen vastgesteld. Vijftien hiervan waren in een vroeg stadium (stadium I of II). Van deze 15 vrouwen hadden zes een mammacarcinoom in de voorgeschiedenis. Bij hen valt op grond van de publicaties niet met zekerheid vast te stellen of het een nieuwe primaire tumor betreft of een metastase van het mammacarcinoom. De Nederlandse studies omvatten een groep van 1678 patiënten met 4467 contactmomenten. Bij screening werden 15 screen-detected ovariumcarcinomen vastgesteld, drie hiervan waren in een vroeg stadium en er werden vier interval ovariumcarcinomen gevonden. De auteurs komen tot de conclusie dat screening op ovariumcarcinoom bij vrouwen met een mutatie of erfelijke belasting voor mamma en/of ovariumcarcinoom niet kosteneffectief is voor vroege opsporing [Gaarenstroom, 2006; Oei, 2006; Olivier, 2006; Vasen, 2005; Meeuwissen, 2005].

Conclusie

Niveau 2	Het is aannemelijk dat screening op ovariumcarcinoom bij vrouwen met een BRCA1/2 mutatie of erfelijke belasting voor mamma en/of ovariumcarcinoom niet kosteneffectief is. <i>B Oei 2006, Vasen 2005, Meeuwissen 2005, Stirling 2005, Laframboise 2002, Scheuer 2002, Dorum 1999, Hermsen 2007</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

Ovariumcarcinoom kent op dit moment geen (met de huidige diagnostische tests) detecteerbaar voorstadium en voldoet daarom niet aan de criteria voor screening. Een alternatief is op dit moment een preventieve bilaterale salpingo-oöphorectomie. Uit een

prospectieve studie waarin 98 van de 170 vrouwen kozen voor een preventieve bilaterale salpingo-oöphorectomie werd in deze groep eenmaal peritoneaal kanker waargenomen en driemaal mammacarcinoom [Kauff, 2002]. In de groep vrouwen die kozen voor screening werd vier keer ovariumcarcinoom waargenomen, eenmaal peritoneaal kanker en acht keer mammacarcinoom. Tevens was de tijd tot het ontstaan van een mammacarcinoom of een ovariumcarcinoom langer in de groep die koos voor preventieve bilaterale salpingo-oöphorectomie (HR: 0,25; 95% BI: 0,08-0,74). Uit andere studies komen vergelijkbaar resultaten [Rebeck, 2002; Olivier, 2004; Finch, 2006]. Nadelen van een preventieve bilaterale salpingo-oöphorectomie zijn de bijwerkingen (bijvoorbeeld overgangsklachten) en een slechter seksueel functioneren [Madalinska, 2005; Madalinska, 2006].

De huidige screening op ovariumcarcinoom is niet effectief. Op dit moment zijn er in Nederland twee opvattingen over hoe hier mee om te gaan. Het ene standpunt is dat de screening moet worden geoptimaliseerd door andere, kortere screeningsintervallen te kiezen. Momenteel wordt onderzoek opgezet om na te gaan wat de waarde hiervan is. Nadeel van een dergelijke benadering is dat de kans op fout-positieve uitslagen en de daarbij behorende onnodige aanvullende diagnostiek en patiëntongerustheid zal toenemen. Het andere standpunt is dat de screening op ovariumcarcinoom bij vrouwen met erfelijke belasting voor mammacarcinoom moet worden losgelaten en dat vrouwen moeten worden begeleid in hun keuze ('gecounseld') om het optimale moment te bepalen voor een preventieve bilaterale salpingo-oöphorectomie.

Het is dan ook gewenst vrouwen voor te lichten over de voor- en nadelen van screening en van preventieve bilaterale salpingo-oöphorectomie.

Tabel. Voor- en nadelen van screening op ovariumcarcinoom en van preventieve bilaterale salpingo-oöphorectomie

	Voordelen	Nadelen
screening op ovariumcarcinoom	Kleine kans dat bij screening een ovariumcarcinoom in een vroeg stadium wordt gevonden	Kans op ovariumcarcinoom wordt niet kleiner.
		Kans op fout-positieve bevindingen en de daarbij behorende onnodige aanvullende diagnostiek en ongerustheid
		Kans op een interval ovariumcarcinoom
preventieve bilaterale salpingo-	Preventieve bilaterale salpingo-oöphorectomie geeft een aanzienlijke vermindering van de kans op ovarium- en tubacarcinoom	Door preventieve bilaterale salpingo-oöphorectomie in de premenopauze komt een vrouw (vervroegd) in de overgang
	Kans op mammacarcinoom wordt verkleind indien de ingreep op premenopauzale leeftijd plaatsvindt	Voor een premenopauzale vrouw is er een significante kans op overgangsklachten
		Verhoogde kans op slechter seksueel functioneren

Aanbeveling

De werkgroep adviseert vrouwen met een verhoogd risico op ovariumcarcinoom (als onderdeel van erfelijk mammacarcinoom op basis van een BRCA 1 of 2 mutatie) uitgebreid voor te lichten over de voor- en nadelen van screening en preventieve bilaterale salpingo-oöphorectomie en met hen te bespreken waar hun voorkeur naar uit gaat.

Literatuur

- Dorum A, Heimdal K, Lovslett K, Kristensen G, Hansen LJ, Sandvei R, et al. Prospectively detected cancer in familial breast/ovarian cancer screening. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 906-11.
- Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B, et al. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA* 2006; 296: 185-92.
- Gaarenstroom KN, van der Hiel B, Tollenaar RA, Vink GR, Jansen FW, van Asperen CJ, et al. Efficacy of screening women at high risk of hereditary ovarian cancer: results of an 11-year cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 Suppl 1: 54-9.
- Hermsen BB, Olivier RI, Verheijen RH, Beurden M van, Hullu JA de, Massuger LF, et al. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. *Br J Cancer*. 2007; 96: 1335-42.
- Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346: 1609-15.
- Laframboise S, Nedelcu R, Murphy J, Cole DE, Rosen B. Use of CA-125 and ultrasound in high-risk women. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 86-91.
- Madalinska JB, Hollenstein J, Bleiker E, van Beurden M, Valdimarsdottir HB, Massuger LF, et al. Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6890-8.
- Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, Valdimarsdottir HB, Hollenstein J, Massuger LF, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3576-82.
- Meeuwissen PA, Seynaeve C, Brekelmans CT, Meijers-Heijboer HJ, Klijn JG, Burger CW. Outcome of surveillance and prophylactic salpingo-oophorectomy in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 476-82.
- Oei AL, Massuger LF, Bulten J, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, de Hullu JA. Surveillance of women at high risk for hereditary ovarian cancer is inefficient. *Br J Cancer* 2006; 94: 814-9.
- Olivier RI, van Beurden M, Lubsen MA, Rookus MA, Mooij TM, van de Vijver MJ, et al. Clinical outcome of prophylactic oophorectomy in BRCA1/BRCA2 mutation carriers and events during follow-up. *Br J Cancer* 2004; 90: 1492-7.
- Olivier RI, Lubsen-Brandsma MA, Verhoef S, van Beurden M. CA125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 20-26.
- Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346: 1616-22.
- Scheuer L, Kauff N, Robson M, Kelly B, Barakat R, Satagopan J, et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1260-8.
- Stirling D, Evans DG, Pichert G, Shenton A, Kirk EN, Rimmer S, et al. Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according to the international Federation of gynecology and obstetrics system. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5588-96.
- Vasen HF, Tesfay E, Boonstra H, Mourits MJ, Rutgers E, Verheyen R, et al. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. *Eur J Cancer* 2005; 41: 549-54.

1.3.2 Screening buiten het bevolkingsonderzoek en verwijzingsadvies naar een klinisch genetisch centrum

Welke vrouwen komen in aanmerking voor screening buiten het bevolkingsonderzoek?

Welke vrouwen wordt verwijzing naar een klinisch genetisch centrum geadviseerd?

Uitgangspunt

Voor het opstellen van deze verwijscriteria werd geen nieuwe search verricht. Er is gebruik gemaakt van de bevindingen zoals beschreven in eerdere paragrafen van deze richtlijn.

In hoofdstuk 1.3.1. is het uitgangspunt geformuleerd voor risicofactoren waarop moet worden gescreend buiten het bevolkingsonderzoek. Voor risicofactoren in het ontstaan van mammacarcinoom met een relatief risico van 4 of hoger moet worden overwogen of screening buiten het BOB haalbaar is. Van de risicofactoren in het ontstaan van mammacarcinoom met een relatief risico tussen 2 en 4 wordt tot op heden screening buiten het bevolkingsonderzoek aangeboden bij een matig belaste familieanamnese. De grens voor screening buiten het bevolkingsonderzoek in verband met een belaste familieanamnese is dus een RR van 2, dit is ongeveer vergelijkbaar met een LTR van 20%. Deze grens berust echter niet op wetenschappelijk bewijs, noch zijn er gegevens over het rendement van deze benadering. Wel sluit deze grenswaarden aan op richtlijnen die zowel in Nederland als internationaal worden gehanteerd [STOET/VKGN, 2005; NICE, 2006].

Belangrijke punten in de verwijscriteria betreffen de start- en eindleeftijd van screening buiten het kader van het BOB, de waarde van het klinisch borstsonderzoek en borstzelfonderzoek, en verwijscriteria voor DNA diagnostiek.

Overwegingen voor de startleeftijd van screening buiten het bevolkingsonderzoek

Familiaire belasting

Over de startleeftijd van het mammogram in relatie tot de stralenbelasting kan het volgende worden geconcludeerd, zie ook hoofdstuk 1.1.3. Op basis van kosteneffectiviteit en op basis van stralenbelasting werd gevonden dat het lifetime risico van een jonge vrouw voor mammacarcinoom minstens 30% moet bedragen om screening buiten het BOB te rechtvaardigen. Echter, er kan worden beargumenteerd, dat voor deze jonge vrouwen een lagere kosteneffectiviteit verdedigbaar is, zeker als er een sterke familiale belasting is. Dat zou dan betekenen dat de screeningsdrempel omlaag gaat en tot op heden wordt dat ook gedaan en wordt screening buiten het BOB aangeboden als er op basis van familiale belasting een lifetime risico van tenminste 20% is.

Matige familiale belasting

Volgens de nieuwe inzichten is een acceptabele startleeftijd voor screening buiten het BOB van asymptomatische vrouwen met een matig belaste familieanamnese (RR 2-3), zonder aangetoonde genmutatie niet meer 35 jaar, maar 40 jaar.

Sterke familiale belasting

Voor asymptomatische vrouwen met sterke familiale belasting, maar geen genmutatiedraagster (RR 3-4) blijft de startleeftijd voor screening buiten het BOB 35 jaar.

Zeer sterke familiale belasting, maar geen aangetoonde mutatie

Indien er op basis van optreden van mammacarcinoom op zeer jonge leeftijd in de familie een overweging is om tussen 25 en 40 jaar reeds te starten met screening, wordt

geadviseerd dit op vergelijkbare wijze te verrichten als bij genmutatiedraagsters, dus geen mammografie voor het 30^e jaar.

Genmutatiedraagsters

Voor genmutatiedraagsters met een RR van 6-8 zijn er onvoldoende gegevens over de werkelijke incidentie van stralingsgeïnduceerd mamma carcinoom als gevolg van de verhoogde susceptibiliteit voor genmutatiedraagsters, om hen deze screening te ontraden. Anderzijds zijn er ook onvoldoende gegevens ten aanzien van mortaliteitsdaling als gevolg van de mammografische screening, daarom wordt een startleeftijd jonger dan 30 jaar niet aangeraden (zie 1.1.3). Vanaf 25-jarige leeftijd kan wel gestart worden met MRI screening, bij voorkeur in studieverband. De screening dient dan jaarlijks plaats te vinden.

Klinisch borstonderzoek

In 1.1.2 is gesteld dat klinisch borstonderzoek van de mammae als screeningsmethode in de algemene populatie niet kosteneffectief is. Men moet zich bewust zijn van de beperkte waarde van het klinisch borstonderzoek als screeningsmiddel, ook bij vrouwen die gescreend worden buiten het BOB, ofschoon het niet uitgesloten is dat de rol bij jonge hoogrisicovrouwen groter is.

Borstzelfonderzoek

Ten aanzien van borstzelfonderzoek is in 1.1.1 geconcludeerd dat deze handeling niet kan worden aanbevolen als methode om sterfte aan mamma carcinoom te verminderen. Kennis van het eigen lichaam kan echter wel een belangrijke functie hebben bij het herkennen van afwijkingen in de borst, waardoor de termijn tussen het eerste symptoom en de uiteindelijke behandeling zo kort mogelijk is.

Klinische Genetica

De afdelingen klinische genetica coördineren veelal de multidisciplinaire poliklinieken erfelijke (of familiale) tumoren die te vinden zijn in de academische centra en de categorale kankerziekenhuizen: zie voor adressen bijlage 7. Hier kan een nadere risico-inschatting plaatsvinden op grond waarvan adviezen voor screening gegeven worden aan adviesvrager en familie. Indien technisch mogelijk kan DNA-onderzoek desgewenst deel uitmaken van het erfelijkheidsonderzoek. Ook kan hier psychosociale ondersteuning worden aangeboden.

DNA-onderzoek

Bij een detectiekans van 10% of hoger van een mutatie in de BRCA 1 en 2 genen wordt DNA-onderzoek aangeboden. DNA-diagnostiek naar erfelijke aanleg voor tumoren wordt in principe aangevraagd door de klinisch geneticus. De reden voor dit beleid is de klinische en genetische heterogeniteit van veel tumorsyndromen en de psychosociale belasting.

Belangrijkste veranderingen in beleid ten opzichte van CBO Richtlijn 2000 en NHG standaard

- In de CBO richtlijn 2000 en NHG standaard werd ook screening aangeboden aan vrouwen met een eerstegraads verwant met mamma carcinoom gediagnosticeerd tussen 40 en 50 jaar. Het RR is echter in deze situatie kleiner dan 2.
- Vrouwen met mamma carcinoom voor het 35^e jaar hebben desgewenst een indicatie voor DNA-diagnostiek (zie tabel 3).
- Men moet zich bewust zijn van de beperkte waarde van het klinisch borstonderzoek als screeningsmiddel, ook bij vrouwen die gescreend worden buiten het BOB.

- De startleeftijd van het mammogram voor vrouwen met een matige familiale belasting (RR is 2-3) en zonder aangetoonde genmutatie, is verhoogd van 35 naar 40 jaar.

Aanbevelingen

Er zijn 4 tabellen opgesteld die als hulpmiddel gebruikt kunnen worden voor het verdere beleid bij een vrouw die vragen heeft over mammacarcinoom in de familie. Indien van toepassing: lees de tabellen 1 tot en met 4 geheel door.

Tabel 1. Informatie nodig voor het afnemen van de familieanamnese

<p>Voor het afnemen van de familie-anamnese is informatie over tenminste eerste- en tweedegraads verwanten in de paternale en maternale tak belangrijk. Zijn zij ooit voor kanker onder behandeling geweest? Indien dat het geval is, is de leeftijd van diagnose belangrijk en het type van de tumor.</p> <p>Alle aangedane verwanten zijn aan dezelfde zijde van de familie en zijn familie van de adviesvrager.</p> <p>Eerstegraads verwanten: vader, moeder, dochter, zoon, broer, zus.</p> <p>Tweedegraads verwanten: grootouders, kleinkinderen, ooms en tantes, kinderen van broers en zussen, halfbroers en halfzusters.</p> <p>Derdegraads verwanten: overgrootouders, achterkleinkinderen, oud-oom en oud-tante, neven en nichten (kinderen van ooms en tantes).</p> <p>Wees alert op combinatie mammacarcinoom in familie en Joodse voorouders. Vrouwen met Joodse voorouders hebben een 5-10 maal grotere kans om draagster van een BRCA1/2 mutatie te zijn.</p>
--

Indicaties voor screening buiten het BOB

<p>Vrouwen met een leeftijd tussen 40 en 50 jaar, zonder mammacarcinoom in de voorgeschiedenis, komen voor screening buiten het BOB in aanmerking indien zij voldoen aan tenminste één van de kenmerken uit tabel 2.</p>
--

Tabel 2. Indicaties voor screening buiten het BOB voor vrouwen, met een leeftijd tussen 40 en 50 jaar, zonder mammacarcinoom in de voorgeschiedenis. Het lifetime risico is in deze situaties tenminste 20%.

<p><i>Mammacarcinoom bij vrouwen in familie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eén eerste- en één tweedegraads verwant met gemiddelde leeftijd van diagnose voor het 50^e jaar. - Twee eerstegraads verwanten. - Drie of meer eerste- of tweedegraads verwanten met mammacarcinoom, ongeacht de leeftijd. <p><i>Bilateraal of multifocaal mammacarcinoom:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bij eerstegraads verwant, waarvan eerste tumor voor het 50^e jaar is vastgesteld. <p><i>Mamma- en ovariumcarcinoom:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eén eerste- of tweedegraads verwant met ovariumcarcinoom ongeacht de leeftijd en één eerste- of tweedegraadsverwant met mammacarcinoom ongeacht de leeftijd (waarvan tenminste één eerstegraads).

Tabel 3. Verwijzing naar een afdeling Klinische Genetica is geïndiceerd indien één van de volgende situaties aanwezig is in de familie van de vrouw.

<ul style="list-style-type: none"> - Mammacarcinoom bij één eerstegraads verwant onder het 35^e jaar.
--

- Twee of meer eerstegraads verwanten met mammacarcinoom gediagnosticeerd voor het 50^e jaar.
- Drie of meer eerste- en tweedegraads verwanten met mammacarcinoom, waarvan tenminste één tumor voor het 50^e jaar vastgesteld.
- Ovariumcarcinoom onder het 50^e jaar en histologisch sereus carcinoom.
- Ovarium/tubacarcinoom en daarbij mammacarcinoom onder het 50^e jaar in dezelfde tak van de familie of bij één patiënte.
- Prostaatkanker onder het 60^e jaar en mammacarcinoom onder het 50^e jaar in dezelfde tak van de familie.
- Broer of vader met mammacarcinoom en zus met mammacarcinoom.

In deze situaties is de kans op het vinden van een mutatie in het BRCA 1 of 2 gen namelijk tenminste 10%.

Tabel 4: Hoe te screenen?

De bovenstaande overwegingen leiden tot de volgende controleschema's voor vrouwen zonder mammacarcinoom in de eigen anamnese maar met een verhoogd risico voor mammacarcinoom op basis van de familieanamnese. Dit risico kan zijn: matig verhoogd (RR 2-3), sterk verhoogd (3-4) en zeer sterk verhoogd op basis van een mutatie in het BRCA 1 of 2 gen (RR 6-8).

Screening bij een matig verhoogd risico (RR 2-3):

- Vanaf 40-50 jaar, jaarlijks mammografie aan te vragen door de huisarts.
- Vanaf 50-75 jaar deelname aan het BOB.

Screening bij sterk verhoogd risico (RR 3-4):

- Vanaf 35-60 jaar, jaarlijks mammografie en klinisch borstonderzoek uit te voeren door specialist op dit terrein.
- Vanaf 60-75 jaar deelname aan het BOB.

Screening bij BRCA1 of 2 mutatiedraagters of zij die hier een 50% kans voor hebben (RR 6-8):

- Controles uit te voeren door polikliniek erfelijke/familiaire tumoren met multidisciplinair team.
- Vanaf 25-60 jaar jaarlijks MRI
- Vanaf 30-60 jaar jaarlijks mammografie
- Vanaf 25-60 jaar jaarlijks klinisch borstonderzoek
- Vanaf 60-75 jaar deelname aan het BOB.
- Na preventieve chirurgie geen indicatie voor controle.

Screening na het 75^e levensjaar wordt ~~vanwege concurrerende doodsoorzaken~~ niet geadviseerd.

Literatuur

- Djulbegovic B, Lyman GH. Screening mammography at 40-49 years: regret or no regret? Lancet 2006; 368: 2035-7.

- Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L; Trial Management Group. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 2053-60.
- National Institute of Clinical Excellence (NICE) guideline CG41 Familial Breast Cancer 2004 met update in 2006; www.nice.org.uk/CG041.
- Vasen HFA, Bröcker-Vriens AHJT, Menko FH, redactie. Erfelijke tumoren. Richtlijnen voor diagnostiek en preventie. Rotterdam: Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren/Werkgroep Klinische Oncogenetica van Vereniging Klinische Genetica Nederland; 2005. Van internet verkregen via www.oncoline.nl of via www.stoet.nl.

1.3.3 Hoe moet de (lange termijn) follow-up georganiseerd zijn van vrouwen die ontslagen zijn uit de follow-up na behandeling voor mammacarcinoom?

Beschrijving van de literatuur

Na de oorspronkelijke behandeling voor mammacarcinoom komen patiënten in een routine follow-up programma. In het begin is deze routine follow-up frequent. De belangrijkste doelen zijn:

- het geven van psychosociale ondersteuning aan patiënten;
- het monitoren van effecten van adjuvante behandeling;
- het ontdekken van locoregionale recidieven en tweede primaire tumoren in een zo vroeg mogelijk stadium om een in opzet curatieve behandeling te kunnen starten.

Na verloop van tijd is deze controle minder intensief en het belangrijkste doel is dan het ontdekken van locoregionale recidieven en tweede primaire tumoren.

Er is onduidelijkheid over het beleid bij vrouwen met mammacarcinoom in de voorgeschiedenis, die uit specialistische controle zijn ontslagen. De follow-up ten aanzien van een lokaal recidief of tweede primaire tumor gebeurt nu deels via het BOB, deels via de huisarts en deels worden deze vrouwen helemaal niet gescreend. Deze onduidelijkheid bestaat zelfs bij vrouwen met een familiair mammacarcinoom.

Bij deze vraag zijn voor drie deelaspecten nadere zoekvragen geformuleerd:

- Kan door follow-up diagnostiek de overleving verbeteren?
- Welke nazorg is het meest geschikt voor vroegtijdig opsporen van recidieven?
- Hoe kan nacontrole het beste worden uitgevoerd?

Eerst is nagegaan of lange termijn overleving na vroegtijdige opsporing van recidieven van vroege mammacarcinoom is beschreven. Hiertoe is literatuur gezocht betreffende de vraag of asymptomatische of mammografisch vastgestelde recidieven tot een betere overleving leiden dan recidieven die op basis van klachten zijn vastgesteld. Alle studies die zijn gevonden zijn retrospectief. Tijd tot overleving is gemeten vanaf de tijd van de eerste operatie of vanaf de tijd van het recidief. Bevindingen van studies die tijd tot overleving meten vanaf de tijd van het recidief kunnen worden toegeschreven aan lead-time-bias. Derhalve zijn deze studies niet meegenomen.

Onderzoeken die metastasen op afstand, het locoregionaal recidief en een tweede primaire tumor als één relevante uitkomst beschouwen, rapporteren geen statistisch significante resultaten betreffende de overleving tussen asymptomatische of mammografisch vastgestelde recidieven in vergelijking met recidieven die op basis van klachten zijn vastgesteld [Imoto, 1998; Roselli, 1994; Palli, 1999; Kindler, 1989; Zwaveling, 1987]. Onderzoeken waarin het locoregionaal recidief als separate uitkomst wordt beschouwd rapporteren statistisch significante resultaten in totale overleving ten gunste van die gevallen die asymptomatisch zijn gediagnosticeerd [Perrone, 2004; Krengli, 2003; Rutgers, 1989].

Onderzoeken waarin een tweede primaire tumor separaat wordt beschouwd komen tot vergelijkbare conclusies [Hussain, 1995; Wagman, 1991].

De effecten op de overleving van de vroegtijdige opsporing van het locoregionaal recidief en een tweede primaire tumor op de overleving worden dus alleen zichtbaar wanneer deze separaat worden beschouwd. Omdat metastasen veel frequenter voorkomen dan het locoregionaal recidief en een tweede primaire tumor zijn deze effecten op de overleving niet zichtbaar als deze drie fenomenen als één worden beschouwd.

De volgende vraag is hoe deze locoregionale recidieven en tweede primaire tumoren worden opgespoord. In een aantal studies is gekeken naar de waarde van het klinisch borstsonderzoek in vergelijking met het mammogram bij vrouwen zonder mammacarcinoom in de voorgeschiedenis. [Feigin, 2006; Oestreicher, 2005; Bancej, 2003]. De studies komen tot de conclusie dat zonder uitvoering van het klinisch borstsonderzoek 3-6% van de tumoren zouden zijn gemist. Daarnaast wordt opgemerkt dat klinisch borstsonderzoek leidt tot een toename van het aantal fout-positieve uitslagen [Oestreicher, 2005]. Bij borstsparende behandeling zal door de chirurgie en de radiotherapie de interpretatie van het mammogram worden bemoeilijkt waardoor zowel de sensitiviteit als de specificiteit zal dalen [Holli, 1998]. Zo vindt bijvoorbeeld Elkhuizen dat locoregionale recidieven die optreden na borstsparende behandeling van het mammacarcinoom even vaak worden gevonden door de vrouw zelf, als door klinisch borstsonderzoek, als door het mammogram [Elkhuizen, 1998]. Deze resultaten zijn meermalen bevestigd [Orel, 1992; Hassell, 1990]. Opgemerkt wordt wel dat het locoregionaal recidief een grote risicofactor is voor metastase op afstand [Elkhuizen, 1998]. Het is waarschijnlijk dat de recidieven gevonden op basis van klachten of op basis van het klinisch borstsonderzoek vaker met metastasen zijn geassocieerd dan de mammografisch gevonden recidieven.

De kans op een locoregionaal recidief is omgekeerd evenredig met de leeftijd, na het 75^e levensjaar is het zeer zeldzaam. De kans op een locoregionaal recidief is voor vrouwen die voor hun 40^e levensjaar een eerste mammacarcinoom hadden is twee tot vier keer zo groot in vergelijking met vrouwen van boven het 50^e jaar [Elkhuizen, 1998; De Bock, 2006].

Conclusies

Niveau 2	Vroegtijdige opsporing van het locoregionaal recidief en van een tweede primaire tumor hangt samen met een betere overleving van patiënten met een eerder doorgemaakt mammacarcinoom. <i>B Perrone 2004, Krengli 2003, Rutgers 1989, Hussain 1995, Wagman, 1991 Voogd 2005</i>
-----------------	---

Niveau 2	Als opsporingsmethode voor een tweede primaire tumor is vooral de mammografie van belang. <i>A2 Oestreicher 2005</i> <i>B Feigin 2006, Bancej 2003</i>
-----------------	--

Niveau 2	Als opsporingsmethoden voor het locoregionaal recidief zijn zowel het lichamelijk onderzoek als de mammografie van belang.
-----------------	--

Overige overwegingen

Als een patiënt, die voor mammacarcinoom is behandeld, uit specialistische controle ontslagen wordt, ligt het in de rede, dat zij adequaat gecontroleerd wordt en moet het verdere follow-up traject met haar worden doorgesproken en aangepast worden aan haar wensen. Het moet de eerste lijn en de patiënte duidelijk zijn waar ze zich, in geval van klachten, kan vervoegen voor nadere hulp en advies.

Als de patiënte een mastectomie heeft ondergaan, kan de vrouw terugkeren naar het BOB. Ook kan de mammografische follow-up via de eigen huisarts worden geregeld. Bij borstsparende behandeling heeft het de voorkeur de mammografische follow-up voort te zetten in het ziekenhuis, waarin zij tot dan toe werd gecontroleerd in verband met positionerings- en beoordelingsproblemen van de geopereerde en bestraalde borst.

Ook zelfonderzoek dient te worden gestimuleerd, omdat kennis van het eigen lichaam een belangrijke functie kan hebben bij het herkennen van nieuwe afwijkingen.

Omdat na het 75^e levensjaar screening ~~vanwege concurrerende doodsoorzaken~~ niet geadviseerd wordt, kan vanaf deze leeftijd de follow-up na ontslag uit specialistische behandeling worden gestaakt.

Aanbevelingen

Een vrouw, die na behandeling voor mammacarcinoom uit specialistische controle is ontslagen, moet tenminste tot het 75^e levensjaar worden gescreend op een locoregionaal recidief en het optreden van een tweede primaire tumor.

Het moet de vrouw en haar huisarts duidelijk zijn, op welke wijze de follow-up daadwerkelijk zal worden geregeld, alvorens haar uit specialistische controle te ontslaan.

Als de patiënte een mastectomie heeft ondergaan, kan zij terugkeren naar het BOB. Dan dient zij door de specialist actief en individueel te worden terugverwezen naar het BOB, omdat zij anders geen oproep krijgt.

Als de patiënte een mammasparende behandeling heeft ondergaan, heeft jaarlijkse mammografische controle in het ziekenhuis de voorkeur, aangevuld met klinisch borstonderzoek door de huisarts.

Ook moet duidelijk zijn, bij wie zij zich kan vervoegen bij nieuwe klachten, bij voorkeur bij de specialist, door wie zij in laatste instantie is gecontroleerd.

Literatuur

- Bancej C, Decker K, Chiarelli A, Harrison M, Turner D, Brisson J. Contribution of clinical breast examination to mammography screening in the early detection of breast cancer. J Med Screen 2003; 10: 16-21.
- De Bock GH, van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, van de Velde CJ. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. Eur J Cancer 2006; 42: 351-6.
- Elkhuizen PH, van de Vijver MJ, Hermans J, Zonderland HM, van de Velde CJ, Leer JW. Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young patients and association with poor survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40: 859-67.
- Feigin KN, Keating DM, Telford PM, Cohen MA. Clinical breast examination in a comprehensive breast cancer screening program: contribution and cost. Radiology 2006; 240: 650-5.
- Hassell PR, Olivotto IA, Mueller HA, Kingston GW, Basco VE. Early breast cancer: detection of recurrence after conservative surgery and radiation therapy. Radiology 1990; 176: 731-5.

- Holli K, Saaristo R, Isola J, Hyoty M, Hakama M. Effect of radiotherapy on the interpretation of routine follow-up mammography after conservative breast surgery: a randomized study. *Br J Cancer* 1998; 78: 542-5.
- Hussain ST, Gui GP, Lee KS, Plowman PN, Gilmore OJ, Allum WH. Detection of loco-regional recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. *J R Coll Surg Edinb* 1995; 40: 163-6.
- Imoto S, Jitsuiki Y. Detection of the first recurrence during intensive follow-up of breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28: 597-600.
- Kindler M, Steinhoff G. Follow-up of breast cancer patients. *Oncology* 1989; 46: 360-5.
- Krenqli M, Pastore G, Maffei S. [The importance of the follow-up in patients operated on for breast cancer. A retrospective analysis of 2482 cases]. *Minerva Med* 1993; 84: 409-15.
- Oestreicher N, Lehman CD, Seger DJ, Buist DS, White E. The incremental contribution of clinical breast examination to invasive cancer detection in a mammography screening program. *Am J Roentgenol* 2005; 184: 428-32.
- Orel SG, Troupin RH, Patterson EA, Fowble BL. Breast cancer recurrence after lumpectomy and irradiation: role of mammography in detection. *Radiology* 1992; 183: 201-6.
- Palli D, Russo A, Saieva C, Ciatto S, Rosselli DT, Distante V, et al. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. *JAMA* 1999; 281: 1586.
- Perrone MA, Musolino A, Michiara M, Di Blasio B, Bella M, Franciosi V, et al. Early detection of recurrences in the follow-up of primary breast cancer in an asymptomatic or symptomatic phase. *Tumori* 2004; 90: 276-9.
- Rosselli DT, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 1994; 271: 1593-7.
- Rutgers EJ, van Slooten EA, Kluck HM. Follow-up after treatment of primary breast cancer. *Br J Surg* 1989; 76: 187-90.
- Voogd AC, van Oost FJ, Rutgers EJ, Elkhuizen PH, van Geel AN, Scheijmans LJ et al. Long-term prognosis of patients with local recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2637-44.
- Wagman LD, Sanders RD, Terz JJ, Beatty JD, Kokal WA, Riihimaki DU. The value of symptom directed evaluation in the surveillance for recurrence of carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 191-6.
- Zwaveling A, Albers GH, Felthuis W, Hermans J. An evaluation of routine follow-up for detection of breast cancer recurrences. *J Surg Oncol* 1987; 34: 194-7.

1.3.4 De taak van de mammacare-verpleegkundige en de nurse-practitioner mammacare

Wat is de toegevoegde waarde op de mammapoli?

Beschrijving van de literatuur

De combinatie van 'organisatie en screening' met 'communication' en 'education', meta-analyse leverde een review van kwalitatief onderzoek op en een aantal artikelen uit veelal verpleegkundige tijdschriften. Daarnaast werd gebruik gemaakt van de 'kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief' van de BVN.

Met name het gebrek aan een taak- en functieomschrijving en een onduidelijk opleidingsniveau in de veelal Engelse en Amerikaanse literatuur maakt vergelijking van de verschillende artikelen moeilijk.

Taak- en functieomschrijving

Met de komst van de Wet op de Beroepen in de Individuele gezondheidszorg (Wet BIG) is

ter verlichting van de taak van de arts een verschuiving van taken naar andere functionarissen mogelijk geworden. In Nederland is taakherschikking actueel sinds eind jaren negentig, onder andere door de introductie van de gespecialiseerde verpleegkundige [RVZ, 2002].

In het algemeen kan worden gesteld, dat als in de richtlijn geschreven staat 'mammacare-verpleegkundige/nurse-practitioner' dan wordt bedoeld: een mammacare-verpleegkundige, nurse practitioner of verpleegkundig specialist oncologie die de opleiding 'oncologieverpleegkundige' of 'mammacare-verpleegkundige' met succes heeft afgerond óf meer dan 50% werkzaam is op polikliniek met eigen spreekuur óf een verpleegkundige met minstens 5 jaar ervaring in de mammazorg.

Als raamwerk voor de taakomschrijving van de verschillende verpleegkundige functionarissen kan gebruik worden gemaakt van de competenties beschreven binnen de Nederlandse advanced nurse practitioner-opleiding (ANP) en de taakfunctieomschrijvingen die in de verschillende Nederlandse ziekenhuizen gebruikt worden (zie ook bijlage 5).

Bij de mammacare-verpleegkundige ligt de nadruk op het verstrekken van informatie en het verlenen van psychische en emotionele ondersteuning. De nurse practitioner kan deze taak combineren met anamnese en lichamelijk onderzoek. Er is dus sprake van verschil in competenties, waarbij de taken van mammacare-verpleegkundigen en nurse-practitioners eerder complementair zijn, dan dat zij elkaar overlappen. In de praktijk lopen de taken van de mammacare-verpleegkundige en de nurse-practitioner nogal eens in elkaar over en is de scheidslijn niet zo scherp afgebakend.

Takenpakket

Verwijzing vanuit het BOB

Bij verwijzing vanuit het BOB, maar ook om andere redenen is vaak sprake van veel angst voor mammacarcinoom. Zelfs als de verwijzing na evaluatie een benigne oorzaak aan het licht brengt, kan de ervaren stress een negatieve invloed uitoefenen op de motivatie van de vrouw om aan de volgende BOB oproep gehoor te geven. Duidelijke communicatie met de vrouw kan de stress als gevolg van deze angst verminderen [Ong, 1997; Brett, 2001]. Volgens de Kwaliteitscriteria van de BVN zou er meer oog moeten zijn voor de wijze, waarop met de vrouw wordt gecommuniceerd. Met name zou meer aandacht moeten worden besteed aan voldoende privacy en uitleg van de onderzoeken en de resultaten [BVN, 2003]. Ook moeten patiënten worden geïnformeerd over vindplaatsen voor nadere informatie (bijvoorbeeld website BVN: www.borstkanker.nl) en kan schriftelijke informatie worden meegegeven.

Verwijzing in verband met screening buiten het BOB

Bij het uitvoeren van screeningsprogramma's blijkt het inschakelen van een mammacare-verpleegkundige/ nurse-practitioner een kosteneffectieve maatregel [Poole, 1996; Deane, 1997]. Zij kunnen bij vrouwen met een hoog risico op mammacarcinoom informatie op maat verschaffen, waardoor de vrouw een beter en realistischer inzicht verkrijgt over haar risico. Dit komt tegemoet aan de informatiebehoefte van deze vrouwen, waarbij vooral vrouwen met een familiale belasting geneigd zijn hun risico (te) hoog in te schatten [Stacey, 2002; Katapodi, 2004]. Deze resultaten zijn in overeenstemming met studies op andere terreinen dan de mammazorg [Broers, 2006]. De inzet blijkt van grote waarde voor een efficiënte verwerking van de patiëntenstroom en voor de patiëntentevredenheid over de geboden zorg [Horrocks, 2002; Haward, 2003]. Informatieverstrekking aan vrouwen die in aanmerking

komen voor screening buiten het BOB vergt veel tijd, omdat er aanmerkelijke verschillen zijn in onderzoeksindicaties, startleeftijden en wijze van controle.

Conclusies

Niveau 3	Duidelijke communicatie tussen de mammacare-verpleegkundige/nurse-practitioner en de vrouw kan stress en angst verminderen bij vrouwen die verwezen zijn vanuit het BOB. <i>C Ong 1997</i>
-----------------	---

Niveau 3	Mammacare-verpleegkundigen/ nurse-practitioners zijn in staat doorverwezen vrouwen en vrouwen met een verhoogd risico op mammacarcinoom informatie op maat te bieden. <i>C Stacey 2002, Katapodi 2004</i>
-----------------	--

Niveau 3	Mammacare-verpleegkundigen of nurse practitioners mammacare zouden kunnen worden ingeschakeld ten behoeve van screeningsprogramma's. <i>C Poole 1996, Deane 1997</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

De BOB-verwijzingen hebben geleid tot toenemende druk op de capaciteit van de mammateams.

De Nederlandse afspraak is dat huisartsen behoren zorg te dragen voor verwijzing naar het mammateam/de mammapoli van het ziekenhuis van keuze van de vrouw. De toenemende druk op de capaciteit van de mammateams mag geen reden zijn om van een verwijzing af te zien, hierdoor komt naast het risico voor een onvolledig natraject vooral de communicatie, de begeleiding en de psychosociale zorg voor de vrouw in het gedrang.

Hierbij kan de mammacare-verpleegkundige/ nurse-practitioner een belangrijke rol spelen, waarbij een heldere verantwoordelijkheidstoedeling wel een vereiste is.

Iedere zorginstelling behoort op grond van de Kwaliteitswet Zorginstellingen (1996) te beschikken over een 'verantwoordelijkheidstoedeling'. Dit houdt voor ziekenhuizen onder andere in dat de rollen van medisch specialisten met bijbehorende verantwoordelijkheden niet alleen voor henzelf helder moeten zijn, maar ook voor de patiënt en andere hulpverleners. Met de mammacare-verpleegkundigen of met de nurse-practitioners moeten, ook als zij zelfstandige bevoegdheden krijgen, binnen de wettelijke kaders (organisatorische) afspraken worden gemaakt over de grenzen van hun verantwoordelijkheden in relatie tot die van de medisch specialist [Joeloem Singh 2007].

Aanbevelingen

De chirurg is de hoofdbehandelaar, maar een aantal taken kunnen zeer goed gedelegeerd worden aan een gespecialiseerde verpleegkundige. Over deze taken dienen tussen de chirurg en de verpleegkundige expliciete afspraken te worden gemaakt.

Deze taken kunnen omvatten:

- Taken met betrekking tot communicatie, begeleiding en psychosociale zorg;
- Taken met betrekking tot vrouwen die verwezen worden vanuit het BOB;

- Taken met betrekking tot screeningsprogramma's buiten het BOB;
- Taken met betrekking tot het verrichten van klinisch borstonderzoek;
- Taken met betrekking tot nazorg (zie ook 2.4).

Voor het uitvoeren van deze taken geeft de werkgroep de voorkeur aan een nurse-practitioner mammacare of een ervaren mammacare-verpleegkundige.

Literatuur

- BorstkankerVereniging Nederland. Kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief voor onderzoek en behandeling van vrouwen en mannen met borstkanker. BVN, Utrecht, 2003.
- Brett J, Austoker J. Women who are recalled for further investigation for breast screening: psychological consequences 3 years after recall and factors affecting reattendance. *J.Public Health Med* 2001; 23: 292-300.
- Broers CJM, Smulders J, Ploeg TJ van der, Arnold AER, Umans VAWM. Nurse practitioners even bekwaam als assistent-geneeskundigen voor de behandeling van stabiele patiënten na een recent myocardinfarct, maar met meer tevredenheid bij patiënten. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2006; 150: 2544-8.
- Deane KA. The role of the breast clinic nurse. *AORN J* 1997; 66: 304-10.
- Haward R, Amir Z, Borrill C, Dawson J, Scully J, West M, et al. Breast cancer teams: the impact of constitution, new cancer workload, and methods of operation on their effectiveness. *Br J Cancer* 2003; 89: 15-22.
- Horrocks S, Anderson E, Salisbury C. Systematic review of whether nurse practitioners working in primary care can provide equivalent care to doctors. *BMJ* 2002; 324: 819-23.
- Joeloem Singh S. Heldere afspraken. *Medisch Contact* 2007;62, 204-6.
- Katapodi MC, Lee KA, Facione NC, Dodd MJ. Predictors of perceived breast cancer risk and the relation between perceived risk and breast cancer screening: a meta-analytic review. *Prev Med* 2004; 38: 388-402.
- Ong G, Austoker J. Recalling woman for further investigation of breast screening: woman's experiences at the clinic and afterwards. *J Public Health Med* 1997; 19: 29-36.
- Poole K. The evolving role of the clinical nurse specialist within the comprehensive breast cancer centre. *J Clin Nurs* 1996; 5: 341-9.
- RVZ. Advies Taakherschikking in de gezondheidszorg. Zoetermeer: Raad voor de Volksgezondheid en Zorg 2002: 9-63.
- Stacey D, DeGrasse C, Johnston L. Addressing the support needs of woman at high risk for breast cancer: evidence-based care by advanced practice nurses. *Oncology Nursing Forum* 2002; 29: E77-84.

Hoofdstuk 2 Diagnostiek

Inleiding

De diagnostiek moet er op gericht zijn de aard, omvang en lokalisatie van de laesie zo nauwkeurig mogelijk te beschrijven, een mate van verdenking vast te stellen en mogelijkheden voor nadere diagnostiek en behandeling aan te geven.

Als de diagnose mammacarcinoom op basis van pre-operatief verkregen pathologie vaststaat, dient stadiëring plaats te vinden, met betrekking tot de lokale uitbreiding, zonodig aangevuld met onderzoek naar de axillaire lymfklierstatus en disseminatieonderzoek.

2.1 Klinische aspecten

2.1.1 Verwijscriteria van huisarts naar de tweede lijn voor symptomatische patiënten

De werkgroep heeft besloten voor de beantwoording van deze uitgangsvraag de verwijscriteria uit de richtlijn 2000 en de NHG Standaard 2002 over te nemen en aan te passen en te vervatten in het nu geldende richtlijnformat [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2000; NHG, 2002].

Vrouwen met borstklachten wenden zich in de eerste plaats tot de huisarts. Deze dient elke klacht te laten volgen door een gerichte anamnese en klinisch borstonderzoek. Gezien het frequent voorkomen van familiale belasting voor mammacarcinoom dient bij iedere vrouw gevraagd te worden naar mogelijk maternaal of paternaal voorkomen van mammacarcinoom (zie 1.3.2, tabel 1). Bij verder handelen speelt naast de aard van de klachten ook de leeftijd van de vrouw een rol. De urgentie voor verder onderzoek en verwijzing is daarom bij oudere vrouwen groter dan bij jongere vrouwen; een arbitraire leeftijdsgrens hiervoor is 40 jaar. Op grond van de aard van de klachten kan rubricering in één van de volgende categorieën plaatsvinden, waaruit verder handelen volgt:

- De klachten berusten uitsluitend op angst voor mammacarcinoom. Bij klinisch borstonderzoek zijn er geen afwijkingen en er is geen sprake van familiale belasting. Het beleid moet gericht zijn op het wegnemen van de angst; soms kan een eenmalige mammografie hierbij helpen, hoewel de beperkte waarde daarvan (zeker op jonge leeftijd) duidelijk moet worden gemaakt.
- De vrouw voelt een laesie die de huisarts niet voelt, en/of de vrouw klaagt over een gelokaliseerde pijn en de huisarts vindt bij onderzoek geen afwijkingen. Controle door de huisarts na twee weken kan meer duidelijkheid verschaffen. Blijft de vrouw iets voelen, dan is beeldvormende diagnostiek toch geïndiceerd, omdat aan de positieve bevinding van de vrouw meer waarde moet worden gehecht dan aan de negatieve bevindingen van de huisarts. Als pijn de enige klacht is, kan langduriger observatie (drie maanden) nuttig zijn om het verloop te evalueren. Beeldvormende diagnostiek is ook dan geïndiceerd bij persistentie van de klachten.
- De vrouw klaagt over diffuus gevoelige of pijnlijke borsten. Bij klinisch borstonderzoek zijn er geen afwijkingen. Dit is geen indicatie voor beeldvormend onderzoek.
- Er is tepelvloed. Tepelvloed die niet melkachtig, maar bruin of bloederig is, berust in circa 10% van de gevallen op maligniteit. Daarom is dit een indicatie voor verwijzing naar een mammapoli/mammateam. Melkachtige tepelvloed is geen reden voor ongerustheid en is geen indicatie voor beeldvormend onderzoek en/of verwijzing.
- Er is een diffuse knobbeligheid van de borst(en). Deze zogenaamde mastopathie komt

vooral voor tussen 40 en 50 jaar en kan voor deze groep patiënten echter ernstig zijn en verdient de daarbij passende begeleiding. Ofschoon typische mastopathische afwijkingen, (bijv. cysten) onschuldig zijn, kan dens, knobbelig borstklierweefsel een carcinoom maskeren en met name dens klierweefsel op oudere leeftijd is een onafhankelijke risicofactor voor mammacarcinoom. Als er onzekerheid is over de bevindingen bij palpatie, is dit een indicatie voor aanvullend beeldvormend onderzoek of verwijzing naar een mammateam. Zie ook overige overwegingen.

- Er is een gelokaliseerde palpabele afwijking zonder duidelijke aanwijzingen voor maligniteit. De kans op maligniteit is sterk afhankelijk van de leeftijd. Voor de praktijk wordt een arbitraire grens van 40 jaar gehanteerd. Bij vrouwen boven deze grens is verwijzing naar een mammapoli/mammateam aangewezen. Bij jongere vrouwen kan worden gekozen voor herhaald onderzoek in een andere fase van de cyclus. Indien de laesie persisteert, is nader onderzoek geïndiceerd. Indien nader onderzoek negatief is, maar de laesie na 3 maanden palpabel blijft of in grootte toeneemt, is ook hier verwijzing naar een mammapoli/mammateam geïndiceerd.
- Er zijn aanwijzingen voor maligniteit. Dit is een indicatie voor directe verwijzing naar een mammapoli/mammateam. Verdacht voor maligniteit zijn: een bij palpatie onregelmatige of slecht afgrensbare laesie, een laesie vast aan huid en/of onderlaag, schilfering of eczeem van de tepel, recentelijk optreden van huid- en/of tepelintrekking, regionale lymfklierzwellen en non-puerperale mastitis die niet vlot geneest.

Als een vrouw zich presenteert met nieuwe klachten is een recent mammogram zonder afwijkingen (BOB of anderszins) geen reden om van de geformuleerde richtlijnen af te wijken.

Indien aanvullend beeldvormend onderzoek geïndiceerd is, dient dit bij vrouwen ouder dan 30 jaar te bestaan uit mammografie, zo nodig aangevuld met echografie. Bij vrouwen jonger dan 30 jaar is echografie het onderzoek van keuze vanwege de geringe positief voorspellende waarde van mammografie bij deze groep. Uiteraard is echografische evaluatie wel mogelijk. De huisarts geeft bij de aanvraag van beeldvormend onderzoek adequate informatie aan de radioloog over de indicatie (volgens de bovengenoemde rubricering), de zijdigheid, aard en lokalisatie van bij klinisch borstsonderzoek gevonden afwijkingen, en gegevens van belang uit de anamnese (familiaire belasting, doorgemaakte mastitis, eerdere mammachirurgie, etc.).

Overige overwegingen

Mastopathie

Mastopathie is een woord met verschillende betekenissen, waardoor rondom deze term nogal eens verwarring bestaat. De term dient gereserveerd te worden voor de klinische entiteit: het wisselend of premenstrueel optreden van pijnlijke borsten, vaak in combinatie met knobbelig klierweefsel. Maar bij mammografie blijkt, dat bij het optreden van deze 'mastopathische' klachten niet altijd sprake is van dens klierweefsel. Echter, dit onderscheid wordt niet altijd gemaakt. Bij mastopathie kunnen de volgende histologische veranderingen worden gezien: fibrocysteuze veranderingen, adenosis, scleroserende adenosis en epitheelproliferatie. Radiologisch kan sprake zijn van micro- of macrocysten, van een korrelige of meer grillige klierstructuur, al dan niet in combinatie met dens klierweefsel, microcalcificaties en kalkmelk. Echografie is een goede aanvulling in geval van cysten, over de sensitiviteit van MRI verschillen de resultaten van de nog beperkte studieresultaten, mede

omdat in de diverse studies wel wordt gecorreleerd met densiteit, maar niet met het klinische beeld [Boyd, 2006; Kriege, 2006; Warrenm 2002].

Patiënten met mastopathische klachten en goed te onderzoeken borsten met weinig dens klierweefsel op het mammogram kunnen worden gerustgesteld. Patiënten die zich presenteren met recidiverende klachten, met persisterende knobbeligheid en dens klierweefsel, komen in principe steeds opnieuw in aanmerking voor beeldvormend onderzoek (echografie en afhankelijk van het interval mammografie), mede gezien het extra risico op borstkanker bij zeer dens klierweefsel [McCormack, 2006; Boyd, 2007]. Deze kleine groep vrouwen dient te worden voorgelicht over hun dense klierweefsel en de kans op een fout-negatief mammogram. Zie ook 1.3.1 en 2.2.1.

Een valkuil is de palpabele, maar niet erg verontrustende afwijking. Er bestaat een risico, dat de follow-up niet goed genoeg geregeld is. De afspraak om over 3 maanden terug te komen is de gezamenlijke verantwoordelijkheid van de patiënt en de arts. De arts moet de patiënt op dit punt expliciet instrueren.

Aanbevelingen

De huisarts verwijst naar een mammateam of mammapoli als sprake is van door klinisch borstonderzoek geobjectiveerde symptomatologie:

- Bruine of bloederige tepeluitvloed;
- Gelokaliseerde palpabele afwijking, zonder duidelijke aanwijzingen voor maligniteit, echter er is kans op maligniteit vanwege de leeftijd (ouder dan 40 jaar);
- Diffuse knobbeligheid van de mammae, waarbij in het verleden mammografisch dens klierweefsel is vastgesteld (ouder dan 40 jaar);
- Aanwijzingen voor maligniteit.

De huisarts kan volstaan met verwijzing naar een afdeling Radiologie voor beeldvormende diagnostiek:

- Als de symptomatologie niet door klinisch borstonderzoek geobjectiveerd kan worden;
- Gelokaliseerde palpabele afwijking, zonder duidelijke aanwijzingen voor maligniteit, bij jonge vrouw (< 40 jaar) zonder verhoogde kans op maligniteit.

De leeftijdsgrens van 40 jaar is arbitrair.

Tepeluitvloed die niet bruin of bloederig is en diffuse pijnklachten in de borsten zijn bij afwezigheid van afwijkingen bij klinisch borstonderzoek geen indicatie voor beeldvormende diagnostiek.

Literatuur

- Bock GH de, Beusmans GHMI, Hinlopen R, Roelfsema WJ, Wiersma Tj. NHG-Standaard Diagnostiek van mammacarcinoom. Huisarts Wet 2002; 45: 466-72. <http://nhg.artsennet.nl/upload/104/standaarden/MO7>.
- Boyd NF, Martin LJ, Yaffe M, Minkin S. Mammographic density: a hormonally responsive risk factor for breast cancer. Menopause International 2006; 4: 186-93.
- Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. NEJM 2007; 356: 227-36.
- Kriege M, Brekelmans CT, Obdeijn IM, Boetes C, Zonderland HM, Muller SH, et al. Factors affecting sensitivity and specificity of screening mammography and MRI in women with an

inherited risk for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100: 109-19.

- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn screening en diagnostiek van het mammacarcinoom. Utrecht, CBO: 2000.
- McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1159-69.
- Warren RM, Pointon L, Caines R, Hayes C, Thompson D, Leach MO (MARIBS). What is the recall rate of breast MRI when used for screening asymptomatic women at high risk? *Magn Reson Imaging* 2002; 20: 557-65.

2.2 Beeldvormende diagnostiek

2.2.1 Mammografie en echografie

Beschrijving van de literatuur

De prevalentie van mammacarcinoom bij een patiënt met een palpabele afwijking ligt tussen 9-11%. Ze varieert sterk met de leeftijd: kleiner dan 1% bij vrouwen jonger dan 40 jaar, 9% bij vrouwen tussen 41 en 55 jaar en 37% bij vrouwen van 55 jaar en ouder [Kerlikowske, 2003].

Bij symptomatische vrouwen is de mammografie de basis van de beeldvorming. Als hiermee het symptoom onvoldoende kan worden verklaard (negatief mammogram) is aanvullend onderzoek middels echografie geïndiceerd. De sensitiviteit van diagnostische mammografie bedroeg in een grote retrospectieve studie die meer dan 40.000 mammografieën omvatte, gemiddeld 85,5% bij een specificiteit van 87,7% [Barlow, 2002]. De sensitiviteit was hoger, naarmate het borstweefsel minder dens was en als er een oud mammogram ter vergelijking aanwezig was. Als de patiënt zelf een palpabele afwijking had geconstateerd, steeg de sensitiviteit; echter de specificiteit nam af. Een hoge leeftijd was geassocieerd met een hogere positief voorspellende waarde, terwijl in de jongere leeftijdsgroepen vaker aanvullend echografie geïndiceerd werd geacht. In deze studie kon de sensitiviteit van de mammografie separaat van de echografie niet goed worden bepaald. Uit een aantal kleinere studies, waarbij dit wel mogelijk was, lag de bijdrage van de echografie aan een maligne diagnose tussen de 6,5–14% [Zonderland, 1999; Flobbe, 2003; Moss, 1999]. De Sydney Breast Imaging Accuracy Study toont aan dat kennis van de voorafgaand aan de echografie gemaakte mammografie de diagnostische accuratesse verbetert [Irwig, 2006]. De relatie tussen sensitiviteit en specificiteit tussen mammografie, echografie en leeftijd is in deze studie weliswaar niet lineair, maar de echografie levert duidelijk meer op bij vrouwen jonger dan 45 jaar. De onderzoekers stellen zelfs voor om bij deze categorie echografie als initieel onderzoek te gebruiken [Houssami, 2003].

De triple diagnostiek is nog steeds de pijler onder de diagnose 'maligniteit' [Houssami, 2003; Houssami, 2005; Chuo, 2003], maar dit is aan het veranderen bij palpabele afwijkingen die niet verdacht zijn voor maligniteit. Er is een toenemend aantal studies, waarin de negatief voorspellende waarde van een negatief mammogram en een negatief echogram zó hoog is, dat aanvullende punctie niet (meer) geïndiceerd wordt gevonden.

In vier studies, waarin een follow-up termijn van tenminste 2 jaar in acht werd genomen, varieerde de negatief voorspellende waarde van 97,3-100% [Dennis, 2001; Moy, 2002; Shetty, 2002; Soo, 2003]. Echografie heeft ook een hoge negatief voorspellende waarde als exclusief aanvullend diagnosticum bij palpabele afwijkingen die niet verdacht zijn voor maligniteit [Cid, 2004; Whitehouse, 2001]. De auteurs van bovengenoemde studies, ook zij die een positief voorspellende waarde van 100% bereikten blijven zich evenwel bewust van

het gevaar van een vertraging bij de diagnose van een ten onrechte gemist carcinoom en bevelen in vrijwel alle studies ook klinische follow-up aan.

De verbetering van de beeldkwaliteit van hoge resolutie echografie heeft geleid tot een aantal studies naar de waarde van echografie bij microkalk. Ondanks het feit, dat met name polymorfe, maligne microkalk kan worden herkend, heeft dit geen meerwaarde in het diagnostische proces [Gufler, 2000; Yang, 2004].

Van de overige ontwikkelde additionele technieken, levert met name de kleurenDoppler bruikbare informatie op [Baz, 2000; Pinero, 2003; Yang, 2002].

Conclusies

Niveau 1	<p>De prevalentie van maligniteit bij palpabele afwijkingen is hoog, gemiddeld 9-11%. Deze prevalentie is afhankelijk van de leeftijd.</p> <p>De aan- of afwezigheid van risicofactoren mogen niet van invloed zijn op de diagnostische work-up van een palpabele afwijking. De sensitiviteit van de mammografie neemt toe met de leeftijd en de aanwezigheid van oude foto's.</p> <p><i>A1 Kerlikowske 2003</i> <i>A2 Barlow 2002</i></p>
Niveau 1	<p>De negatief voorspellende waarde van een normaal mammogram en echogram bij een klinisch onverdachte palpabele afwijking is hoog: 97,3–100%.</p> <p><i>A1 Kerlikowske 2003</i> <i>A2 Dennis 2001, Moy 2002, Shetty 2002, Soo 2003</i></p>

Overige overwegingen

Het mammografisch onderzoek bij symptomatische patiënten moet tenminste bestaan uit opnamen in twee richtingen, craniocaudaal en medio-latero-oblique, zo nodig aangevuld met lokale compressieopnamen of vergrotingsopnamen van het symptomatische gebied. De identificatie van de afwijking kan worden vergemakkelijkt door opnamen met (loodkorrel) markering. De indicaties hiervoor worden gesteld door de radioloog.

Aanvullend echografisch onderzoek dient direct aansluitend aan het mammogram te worden uitgevoerd. Het moet worden uitgevoerd door een radioloog, die ook kennis heeft genomen van de bevindingen op mammografie. De transducers dienen gebaseerd te zijn op breedband technologie en hebben een frequentie tot 13 MHz. Ook het gebruik van kleurenDoppler echografie dient bij het onderzoek te worden betrokken. Het symptomatische gebied dient te worden onderzocht in twee richtingen. In het gebied rondom de mamilla levert het scanvlak radiair ten opzichte van de tepel vaak aanvullende informatie op.

Echografie is het onderzoek van eerste keuze bij symptomatische vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. De reden is het dense klierweefsel, niet de stralenbescherming. Als er een mammografie-indicatie is, dient deze uitgevoerd te worden. Screeningsonderzoeken kunnen bij deze groep vrouwen beter worden uitgesteld tot enkele maanden na partus of beëindiging borstvoeding.

De communicatie tussen de radioloog en de vrouw dient te verlopen zoals beschreven in de WGBO: de WGBO verplicht de radioloog als hulpverlener de vrouw informatie te verschaffen over de resultaten van het onderzoek, maar hij hoeft geen directe en definitieve uitslag te geven [Burgerlijk Wetboek, 1994].

De radioloog kan de uitslag in algemene termen geven, in geval van slecht nieuws kan hij aangeven dat de aanvragend arts de vrouw nader zal inlichten, aangezien deze een beter overzicht heeft van alle gegevens.

Aanbevelingen

Indicatiestelling Mammografie en Echografie

De indicatiestelling voor mammografie is als volgt:

- Screening binnen het kader van het BOB (zie ook hoofdstuk 1);
- Screening in verband met verhoogd risico (zie ook hoofdstuk 1);
- In het kader van symptomatologie (met name bij vrouwen en evt. mannen > 30 jaar) zoals vermeld in 2.1.

De indicatiestelling voor echografie is als volgt:

- Onderzoek van eerste keuze bij jonge (< 30 jaar) symptomatische vrouwen (en eventueel mannen);
- Onderzoek van eerste keuze bij symptomatische vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven;
- Additioneel onderzoek ter nadere karakterisering van een mammografisch gevonden massa;
- Additioneel onderzoek ter nadere analyse van een palpabele afwijking die op mammografie dubieus of occult is;
- Additioneel onderzoek ter nadere analyse van een niet-palpabele bevinding op mammografie;
- Additioneel onderzoek ter nadere karakterisering van een met MRI gevonden incidentele laesie (zie ook 2.3);
- Ten behoeve van echogeleide punctie of biopsie.

2.2.2 Verslaglegging m.b.v. BI-RADS classificatie

Beschrijving van de literatuur

Bij onderstaande tekst werd gebruik gemaakt van Kerlikowske 2003, de BI-RADS atlas, drie interobserverstudies met screeningspopulaties [Caplan, 1999; Lehman, 2002; Monticciolo, 2004] en vier studies met geselecteerde afwijkingen op mammografie en echografie [Lehman, 2001; Berg, 2002; Lazarus, 2006; Burnside 2007].

Het 'Breast Imaging Reporting and Data System' (BI-RADS) is ontwikkeld door het American College of Radiologists [ACR, 2003]. Het systeem bestaat sinds 1994 en bestaat thans uit een atlas, waarin gestandaardiseerde terminologie wordt behandeld ten behoeve van een gestandaardiseerd samengesteld verslag, met als doel, door zijn uniformiteit de intercollegiale communicatie te verbeteren en het aantal fouten te verminderen [ACR, 2003]. Voor wat betreft de mammografie en de echografie zijn de criteria, waaruit de eindcategorieën voortvloeien, gebaseerd op publicaties over de diagnostische waarde van deze criteria en kunnen derhalve als evidence-based worden beschouwd.

Interobservervariatie

Ondanks de precieze omschrijving van de terminologie en de eindcategorieën in de atlas wordt de toepassing van het systeem altijd enigszins beperkt door interobservervariatie. In enkele grootschalige Amerikaanse studies liep het aandeel van de BI-RADS 3 eindcategorie uiteen tussen 1,4% en 14% [Caplan, 1999; Monticciolo, 2004]. Echter, naarmate het systeem

meer gemeengoed werd, nam het aantal variaties af. Lehman (2002) vond in een studie van 18.000 screeningsmammogrammen vóór de invoering van BI-RADS gebrek aan overeenstemming bij 4,5%, na de invoering was dit significant verbeterd tot 2,4%. Het verschil in overeenstemming trad vooral op bij dens borstweefsel en bij de BI-RADS eindcategorie 3. Studies met geselecteerd materiaal tonen afname van de interobservervariabiliteit voor en na training, zowel bij ervaren als bij onervaren radiologen. Bij de ervaren radiologen nam de kappa-waarde toe van 0,31 naar 0,45 [Berg, 2002], bij de onervaren radiologen nam de sensitiviteit per radioloog toe van 50% naar 87% [Lehman, 2001].

Het verslag

Een goede verslaglegging begint bij een goede aanvraag. Deze dient informatie te bevatten over de klacht of de symptomatologie, het risicoprofiel en de voorgeschiedenis alsmede het klinisch borstonderzoek (zie ook 2.1).

Als meer dan één type onderzoek in één zitting wordt uitgevoerd, bijvoorbeeld mammografie en echografie, kunnen deze het beste in één verslag met één conclusie worden beschreven, omdat dit de duidelijkheid ten goede komt.

Een verslag dient beknopt te zijn en de volgende structuur te hebben:

1. Vermelding van de indicatie van het onderzoek;
2. Beschrijving van de samenstelling van het borstweefsel. Het systeem preferereert een semi-kwantitatieve beschrijving boven de in het verleden gehanteerde terminologie 'zeer goed, goed, matig, slecht':
 - a. De borst bestaat vrijwel volledig uit vetweefsel (< 25% klierweefsel);
 - b. Er zijn verspreid velden fibroglandulair weefsel (25-50% klierweefsel);
 - c. Heterogeen verspreide velden fibroglandulair weefsel (51-75% klierweefsel);
 - d. Zeer dens klierweefsel (> 75% klierweefsel);
3. Beschrijving van nieuwe bevinding of verandering ten opzichte van vorige onderzoeken, inclusief grootte en lokalisatie. Correlatie met de symptomatologie;
4. Conclusie gevolgd door een eindcategorie, die de mate van verdenking weergeeft, en indien geïndiceerd aanbevelingen ten aanzien van follow-up of aanvullende diagnostiek.

Eindcategorieën BI-RADS classificatie en toelichting

Als zowel mammografie als echografie is verricht, dient een geïntegreerd verslag te worden gemaakt, waarbij het onderzoek met de hoogste verdenking op maligniteit de doorslag geeft voor wat betreft de BI-RADS-eindcategorie.

Let wel: de aanwezigheid van zeer dens klierweefsel heeft geen invloed op de BI-RADS eindcategorie. In de eindcategorie dient de radioloog zich uit te spreken over de mate waarin een afwijking radiologisch verdacht is voor maligniteit, ongeacht de densiteit of de beoordeelbaarheid van het klierweefsel.

Tabel 1. Eindcategorieën BI-RADS classificatie

Eindcategorie	Omschrijving
0	Onvolledig onderzoek: additionele beeldvorming geïndiceerd en/of noodzakelijke vergelijking met eerdere onderzoeken.
1	Normaal, geen commentaar.
2	Eenduidig benigne bevinding, bijvoorbeeld een cyste, een bekend of verkalkt

	fibroadenoom of postoperatieve status.
3	Waarschijnlijk benigne: De radioloog denkt dat de laesie benigne is.
4	Waarschijnlijk maligne: Verdacht, maar atypisch. Maligniteit kan niet worden uitgesloten, maar de laesie is niet klassiek.
5	Zeer verdacht voor maligniteit.
6	Pathologisch bewezen maligniteit.

BI-RADS 0 (Onvolledig onderzoek)

Additionele beeldvorming geïndiceerd. Hieronder kan bijvoorbeeld worden verstaan een vergrotingsopname, echografie of vergelijking met eerdere onderzoeken, die niet voorhanden zijn. Veel mammografische onderzoeken in de screening, die voor doorverwijzing in aanmerking komen, behoren tot deze categorie, zie 1.2.3. Op de radiologieafdelingen dient deze categorie als een voorlopige uitslag te worden toegepast en dient zo snel mogelijk gestreefd te worden naar completering.

BI-RADS 1 en 2 (Normaal en eenduidig benigne)

Het onderscheid tussen BI-RADS 1 en 2 is enigszins artificieel, maar kan helpen in de discussie met de behandelend arts over een bevinding op het mammogram met radiologisch benigne kenmerken, bijvoorbeeld een benigne verkalking of een oliecyste. Echografisch typische BI-RADS 2 afwijkingen zijn cysten en solide afwijkingen met benigne kenmerken, stabiel in de tijd. Als sprake is van status na een chirurgische ingreep, bijvoorbeeld mammasparende operatie, mammareductie en mamma-augmentatie, wordt ook voor de BI-RADS 2 categorie gekozen.

Het percentage maligniteiten in deze categorieën hoort zeer klein te zijn, maar zal nooit nul zijn, omdat foutnegatieve bevindingen onvermijdelijk zijn.

BI-RADS 3 (Waarschijnlijk benigne)

Deze eindcategorie is voorbehouden aan afwijkingen op het mammogram of het echogram, waarbij de radioloog de kans op maligniteit zo laag inschat (< 2%), dat het verantwoord wordt geacht te volstaan met controleonderzoek. Meestal gaat het om afwijkingen met benigne aspect, waarbij geen vergelijkingsmateriaal voorhanden is, zoals (echografisch) solide afwijkingen met ronde, ovale of gelobde contouren, (mammografisch) scherp begrensde laesies, kleine groepjes ronde of ovale microcalcificaties of focale asymmetrie van het klierweefsel.

De wijze waarop met een BI-RADS 3 afwijking wordt omgegaan kan verschillen: er kan gekozen worden voor een tussentijdse follow-up maar ook voor biopsie.

Als gekozen wordt voor follow-up, dan is controle eerder dan na zes maanden over het algemeen niet zinvol [Graf, 2004; Vizcaino, 2001]. Daarna wordt geadviseerd nog een controle na 12 en eventueel 24 maanden uit te voeren, waarna de patiënte kan terugvallen op het schema, dat normaliter op haar van toepassing is [Kerlikowske, 2003]. Als de laesie in de loop van de follow-up stabiel blijft, kan de eindclassificatie worden omgezet in BI-RADS 2 (benigne).

Het belangrijkste nadeel van een follow-up advies is de kans, dat de patiënte dit advies niet opvolgt. In diverse studies was hiervan sprake bij 16-18% [Varas, 2002; Zonderland, 2004].

Als gekozen wordt voor biopsie (cytologische punctie of naaldbiopsie) en het materiaal is representatief en correlerend met de beeldvorming (bijv. fibroadenoom), dan is de diagnostiek afgerond en is tussentijdse follow-up niet meer noodzakelijk.

De keuze tussen follow-up of biopsie is afhankelijk van de technische mogelijkheden voor

biopsie, de wens van de patiënt en de voorkeur van de radioloog.

Op grond van de thans beschikbare literatuur is nog geen uitspraak te doen over de mogelijke toegevoegde waarde van MRI bij deze laesies [AHRQ, 2006], zie ook 2.2.5.

BI-RADS 4 (Waarschijnlijk maligne)

Als aan een afwijking de eindclassificatie BI-RADS 4 wordt toegekend, mag er rekening mee worden gehouden, dat de afwijking toch benigne is. De kans op maligniteit kan binnen deze categorie sterk variëren, van 2–95%, daarom kan optioneel gebruik gemaakt worden van subclassificaties, nl. BI-RADS 4a (lage verdenking), BI-RADS 4b (intermediaire verdenking) en BI-RADS 4c (verdacht, maar niet klassiek).

De essentie van het toekennen van een BI-RADS 4 is, dat pathologisch materiaal dient te worden verkregen, dat moet worden gecorreleerd met het radiologisch beeld. Er mag niet worden volstaan met een tussentijdse follow-up, tenzij hiertoe met goede argumenten door het mammateam is besloten.

BI-RADS 5 (Zeer verdacht voor maligniteit)

Deze categorie wordt toegekend aan een afwijking, met hoge verdenking maligniteit, de kans is 95% of meer. Vaak zijn er secundaire maligniteitskenmerken. Als het verkregen pathologisch materiaal toch een benigne uitslag laat zien, moet binnen het mammateam worden overlegd of sprake kan zijn van sample error.

BI-RADS 6 (Pathologisch bewezen)

In toenemende mate worden patiënten met grote tumoren of locoregionaal uitgebreide ziekte preoperatief behandeld met neoadjuvante chemotherapie of radiotherapie. Het effect ervan wordt o.a. met beeldvorming gecontroleerd. Voor deze groep is deze categorie in het leven geroepen, omdat als gevolg van de therapie de typische afwijkingen kunnen verdwijnen, terwijl zich nog maligne weefsel in de borst bevindt. Deze categorie is dus niet bestemd voor beeldvorming van de reeds geopereerde mamma.

Conclusie

Niveau 1	Voor een goede kwaliteit van mammazorg is een heldere en systematische verslaglegging van de radiologische onderzoeken onontbeerlijk. Het routinematig toekennen van de BI-RADS eindcategorieën doet de interobserver en intraobservervariabiliteit afnemen. <i>A1 ACR 2003</i> <i>A2 Caplan 1999, Lehman 2002, Monticciolo 2004</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

Een aparte groep vormen de patiënten die vanuit het BOB zijn verwezen voor het zogenaamde 'natraject'. Ze hebben (meestal) geen symptomen, maar een afwijking op het screeningsmammogram. De wijze waarop hiermee moet worden omgegaan staat beschreven in 1.3.2. Bij een meerderheid kan met behulp van mammografie en echografie de verwijzingsindicatie worden verklaard en een BI-RADS classificatie worden toegekend. Bij een klein deel wordt de bevinding niet teruggevonden, of kan slechts worden geduid als fibroglandulair weefsel. Dan kan een BI-RADS 1 worden toegekend en kan patiënte onmiddellijk retour BOB. In een enkel geval, bijvoorbeeld bij een focale asymmetrie kan een BI-RADS 3 (waarschijnlijk benigne) worden toegekend en een controle over 6 en 12

maanden worden geadviseerd, waarna retour BOB. Omdat het hier asymptomatische vrouwen uit de algemene populatie betreft met lage verdenking op maligniteit, is ook bij deze groep een MRI niet geïndiceerd.

Tussen de uitvoering van het onderzoek en de verslaglegging mogen niet meer dan twee werkdagen liggen. Ook het opvragen van elders vervaardigde mammografieën mag verslaglegging niet vertragen, eventueel kan een op een later tijdstip uitgevoerde vergelijking in een addendum worden vermeld. Het toekennen van een BI-RADS eindcategorie 0 mag alleen worden toegepast als de vergelijking met oude foto's absoluut noodzakelijk is voor de conclusie. Het verdient overweging om per radiologieafdeling te streven naar een sluitend follow-up- of waarschuwingssysteem ten aanzien van elders opgevraagde foto's en follow-up adviezen. Verder is een advies van een radioloog niet bindend, al verdient het aanbeveling een multidisciplinair besluit tot beleidswijziging ook in een addendum vast te leggen. Tenslotte blijft het van belang, onverwachte bevindingen ook mondeling met de aanvrager te bespreken.

Aanbevelingen

In het radiologische verslag dient een verband gelegd te worden tussen de klinische bevindingen en de geïntegreerde radiologische bevindingen. Het verslag dient routinematig te worden afgesloten met een conclusie en een advies, waarbij de BI-RADS classificatie moet worden toegekend.

Als meerdere beeldvormende technieken tijdens één bezoek zijn toegepast, dient een geïntegreerd verslag te worden gemaakt, waarbij het onderzoek met de hoogste verdenking op maligniteit de doorslag geeft.

Het toekennen van de eindcategorie BI-RADS 3, waarschijnlijk benigne, is voorbehouden aan die groep van afwijkingen, waarvan de radioloog denkt aan benigniteit, d.w.z. de kans op maligniteit is kleiner dan 2%.

De wijze waarop met een BI-RADS 3 afwijking wordt omgegaan kan verschillen en is afhankelijk van de mogelijkheden m.b.t. punctie, maar ook van de wens van de patiënt en de voorkeur van de radioloog. Op grond hiervan dient een keuze gemaakt te worden tussen een punctie of een tussentijdse controle na 6 maanden, gevolgd door een controle na 12 en eventueel 24 maanden. Daarna kan de patiënte terugvallen op het schema dat normaliter op haar van toepassing is.

Bij een BI-RADS 3 afwijking afkomstig uit het BOB dient zoveel mogelijk gekozen te worden voor punctie, zodat de patiënte bij een benigne uitslag direct retour BOB kan.

Aanvullend MRI bij BI-RADS 3 afwijkingen als alternatief voor follow-up of biopsie wordt voornamelijk niet geadviseerd (zie 2.2.5).

De wijze waarop met een BI-RADS 4 en 5 afwijking wordt omgegaan is uniform: er dient pathologisch materiaal te worden verkregen. Tussentijdse controle na 6 maanden is bij BI-RADS 4 in principe geen alternatief.

Literatuur

- Agency for Healthcare Research and Quality Effectiveness of non-invasive diagnostic tests for breast abnormalities. AHRQ Publication No.06-EHC005-EF, 2006. (www.ahrq.gov)
- American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). 4th ed. Reston: American College of Radiology; 2003 (www.acr.org)
- Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y, Ballard-Barbash R, Yankaskas BC, Cutter GR, et al. Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2002 ;94: 1151-9.
- Baz E, Madjar H, Reuss C, Vetter M, Hackeloer B, Holz K. The role of enhanced Doppler ultrasound in differentiation of benign vs. malignant scar lesion after breast surgery for malignancy. Ultrasound Obstet.Gynecol 2000; 15: 377-82.
- Berg WA, D'Orsi CJ, Jackson VP, Bassett LW, Beam CA, Lewis RS, et al. Does training in the breast imaging reporting and data system (BI-RADS) improve biopsy recommendations or feature analysis agreement with experienced breast imagers at mammography? Radiology 2002; 224: 871-80.
- Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. Radiology 2004; 233: 830-49.
- Burgerlijk Wetboek 7, titel 7, Afdeling 5 (art.446-68): De overeenkomst inzake geneeskundige behandeling (WGBO), 1994.
- Burnside ES, Ochner JE, Fowler KJ, Fine JP, Salkowski LR, Rubin DL, et al. Use of microcalcification descriptors in BI-RADS 4th Edition to stratify risk of malignancy. Radiology 2007; 242: 288-95.
- Caplan LS, Blackman D, Nadel M, Monticciolo DL. Coding mammograms using the classification probably benign finding-short interval follow-up suggested. Am J Roentgenol 1999; 172: 339-42.
- Chuo CB, Corder AP. Core biopsy vs fine needle aspiration cytology in a symptomatic breast clinic. Eur J Surg Oncol 2003; 29: 374-8.
- Cid JA, Rampaul RS, Ellis IO, Wilson AR, Burrell HC, Evans AJ, et al. Woman feels breast lump--surgeon cannot: the role of ultrasound in arbitration. Eur J Cancer 2004; 40: 2053-5.
- Dennis MA, Parker SH, Klaus AJ. Breast biopsy avoidance: the value of normal mammograms and normal sonograms in the setting of a palpable lump. Radiology 2001; 219: 186-91.
- Flobbe K, Bosch AM, Kessels AG, Beets GL, Nelemans PJ, von-Meyenfildt MF, et al. The additional diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer. Arch Intern Med 2003; 163: 1194-9.
- Graf O, Helbich TH, Fuchsjager MH, Hopf G, Morgun M, Graf C, et al. Follow-up of palpable circumscribed noncalcified solid breast masses at mammography and US: can biopsy be averted? Radiology 2004; 233: 850-6.
- Gufler H, Buitrago-Tellez CH, Madjar H, Allmann KH, Uhl M, Rohr-Reyes A. Ultrasound demonstration of mammographically detected microcalcifications. Acta Radiol 2000; 41: 217-21.
- Houssami N, Ciatto S, Ambrogetti D, Catarzi S, Risso G, Bonardi R, et al. Florence-Sydney Breast Biopsy Study: sensitivity of ultrasound-guided versus freehand fine needle biopsy of palpable breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2005; 89: 55-9.
- Houssami N, Irwig L, Simpson JM, McKessar M, Blome S, Noakes J. Sydney Breast Imaging Accuracy Study: Comparative sensitivity and specificity of mammography and sonography in young women with symptoms. Am J Roentgenol 2003; 180: 935-40.
- Irwig L, Macaskill P, Walter SD, Houssami N. New methods give better estimates of changes in diagnostic accuracy when prior information is provided. J Clin Epidemiol 2006; 59: 299-307.
- Kerlikowske K, Smith-Bindman R, Ljung BM, Grady D. Evaluation of abnormal mammography results and palpable breast abnormalities. Ann Intern Med 2003; 139: 274-84.
- Lazarus E, Mainiero MB, Schepps B, Koeliker SL, Livingston LS. BI-RADS lexicon for US and mammography: interobserver variability and positive predictive value. Radiology 2006; 239: 385-

91.

- Lehman CD, Millewr L, Rutter CM, Tsu V. Effect of training with the American College of Radiology breast Imaging reporting and data system lexicon on mammographic interpretation skills in developing countries. *Acad Radiol* 2001; 8: 647-50.
- Lehman C, Holt S, Peacock S, White E, Urban N. Use of the American College of Radiology BI-RADS guidelines by community radiologists: concordance of assessments and recommendations assigned to screening mammograms. *Am J Roentgenol* 2002; 179: 15-20.
- Monticciolo DL, Caplan LS. The American College of Radiology's BI-RADS 3 Classification in a Nationwide Screening Program: current assessment and comparison with earlier use. *Breast J* 2004; 10: 106-10.
- Moss HA, Britton PD, Flower CD, Freeman AH, Lomas DJ, Warren RM. How reliable is modern breast imaging in differentiating benign from malignant breast lesions in the symptomatic population? *Clin Radiol* 1999, 54: 676-82.
- Moy L, Slanetz PJ, Moore R, Satija S, Yeh ED, McCarthy KA, et al. Specificity of mammography and US in the evaluation of a palpable abnormality: retrospective review. *Radiology* 2002; 225: 176-81.
- Pinero A, Reus M, Illana J, Duran I, Martinez-Barba E, Canteras M, et al. Palpable breast lesions: utility of Doppler sonography for diagnosis of malignancy. *Breast* 2003; 12: 258-63.
- Shetty MK, Shah YP. Prospective evaluation of the value of negative sonographic and mammographic findings in patients with palpable abnormalities of the breast. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 1211-6.
- Soo MS, Rosen EL, Baker JA, Vo TT, Boyd BA.. Negative Predictive Value of sonography with mammography in patients with palpable breast lesions. *Am J Roentgenol* 2001; 177: 1167-70.
- Varas X, Leborgne JH, Leborgne F, Mezzera J, Jaumandreu S, Leborgne F. Revisiting the Mammographic follow-up of BI-RADS Category 3 lesions. *Am J Roentgenol* 2002; 179: 691-5.
- Vizcaino I, Gadea L, Andreo L, Salas D, Ruiz-Perales F, Cuevas D, et al. Short-term follow-up results in 795 nonpalpable probably benign lesions detected at screening mammography. *Radiology* 2001; 219: 475-83.
- Whitehouse PA, Baber Y, Brown G, Moskovic E, King DM, Gui GP. The use of ultrasound by breast surgeons in outpatients: an accurate extension of clinical diagnosis. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 611-6.
- Yang WT, Tse GM, Lam PK, Metreweli C, Chang J. Correlation between color power Doppler sonographic measurement of breast tumor vasculature and immunohistochemical analysis of microvessel density for the quantitation of angiogenesis. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 1227-35.
- Yang WT, Tse GM. Sonographic, mammographic, and histopathologic correlation of symptomatic ductal carcinoma in situ. *Am J Roentgenol* 2004; 182: 101-10.
- Zonderland HM, Coerkamp EG, Hermans J, van de Vijver MJ, van Voorthuisen AE. Diagnosis of breast cancer: contribution of US as an adjunct to mammography. *Radiology* 1999; 213: 413-22.
- Zonderland HM, Pope TL, Nieborg AJ. The Positive Predictive Value of the Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) as a method of quality assessment in breast imaging in a hospital population. *Eur Radiol* 2004; 14: 1743-50.

2.2.3 Beeldvormende diagnostiek en punctie bij cysten

Beschrijving van de literatuur

De BI-RADS atlas maakt onderscheid tussen ongecompliceerde cysten en complexe cysteuze laesies. Mendelson (2001) noemt ook nog de gecompliceerde cysten. Ongecompliceerde cysten zijn dunwandig en geheel echovrij. Gecompliceerde cysten bevatten een homogene echoarme inhoud, soms met vloeistofspiegel; complexe laesies zijn deels cysteus, deels solide, met wandverdikking, verdikte septa en intracysteus gelegen

solide massa's. De atlas classificeert de ongecompliceerde cysten als BI-RADS 2 (benigne), niet-palpabele gecompliceerde cysten of clusters microcysten als BI-RADS 3 (waarschijnlijk benigne) en complexe cysteuze laesies met solide componenten als BI-RADS 4 (verdacht). Echografie is zeer specifiek en daarom het onderzoek van keuze. Verreweg de meeste cysten zijn ongecompliceerd, de diagnose kan met > 99% zekerheid echografisch worden gesteld [Boerner, 1999; Kerlikowske, 2003; Vargas, 2004]. Het aspiraatsel van 660 ongecompliceerde cysten in een studie van Smith (1997) leverde geen maligne cellen op. Bij 5% was sprake van atypische cellen, maar al deze cysten waren bij aanvullend onderzoek eveneens benigne. In prospectieve follow-up studies van de diverse soorten cysten wordt slechts sporadisch een maligniteit aangetroffen (zie tabel 1).

Tabel 1. Resultaten echografie cysten

Auteur	Materiaal	Follow-up	Maligniteiten
Smith 1997	660 ongecompliceerde cysten	Aspiratie	0%
Lister 1998	63 ongecompliceerde cysten	Follow-up/Aspiratie	0%
Venta 1999	308 complexe cysten	Follow-up/Aspiratie/ cytologie of histologie indien mogelijk	0,3% (intracysteus papilloom met 3 mm DCIS)
Thurfjell 2002	267 benigne cysten	Follow-up 3 jaar	0,4% (cyste bleek na 3 jr IDC)

In een retrospectieve studie van Berg (2003) was het punctiebeleid veel selectiever. Punctie van 150 ongecompliceerde, gecompliceerde en geclusterde cysten leverde geen maligniteit op, punctie van 71 complex-cysteuze laesies toonden in 18 gevallen maligniteit. Met name een verdikte wand of een excentrisch gelegen solide component, die meer dan 40% van de totale laesie bevatte, is voorspellend voor maligniteit [Venta, 1999]. In een aanvullende prospectieve studie (2005) beschrijft Berg, dat geclusterde microcysten vrij algemeen voorkomen en geen maligniteit bevatten. Follow-up ter controle van het punctieresultaat ter ontlasting leverde een cyste-recidiefpercentage op van 26% [Vargas, 2004]. Er zijn wel rapportages, dat het inspuiten van lucht na de punctie het percentage recidieven doet afnemen, al was het verschil bij één studie niet significant [Ikeda, 1992; Gizienski, 2002].

Conclusies

Niveau 1	De diagnostische betrouwbaarheid van echografie bij een 'ongecompliceerde cyste' is zeer hoog. <i>A1 Kerlikowske 2003</i> <i>B Boerner 1999, Thurfjell 2002, Vargas 2004</i>
-----------------	--

Niveau 3	De kans op een maligniteit bij ongecompliceerde cysten, maar ook bij geclusterde microcysten en gecompliceerde cysten is verwaarloosbaar klein. <i>B Berg 2005</i> <i>C Smith 1997, Berg 2003</i>
-----------------	---

Niveau 3	<p>Pathologisch onderzoek van aspiratievocht bij cysten, die ongecompliceerd, geclusterd of gecompliceerd zijn, is niet zinvol.</p> <p><i>B Lister 1998</i> <i>C Smith 1997</i></p>
-----------------	---

Niveau 3	<p>In een complexe cyste is de kans op maligniteit klein, maar kan niet worden uitgesloten, met name als een verdikte wand of een excentrische massa aanwezig is.</p> <p><i>C Venta 1999, Berg 2003</i></p>
-----------------	---

Overige overwegingen

Cysten kunnen de oorzaak zijn van pijnlijke, palpabele afwijkingen. De diagnose kan gesteld worden op basis van echografie alleen, voor de pijnlijke, palpabele cysten kan een ontlastende punctie worden aangeboden.

Aanbevelingen

Echografie is het onderzoek van keuze om de diagnose 'cyste' te stellen, dit geldt voor ongecompliceerde (echovrije) cysten, gecompliceerde (homogeen echoarme) cysten en clusters microcysten en is ongeacht grootte en palpatiebevindingen.

Punctie kan worden verricht ter ontlasting. Aan deze groep kan BI-RADS 2 (benigne) worden toegekend.

Pathologisch onderzoek van het aspiraats is niet geïndiceerd.

Complexe cysten hebben een kleine kans op maligniteit. Deze kans neemt toe naarmate er een duidelijke wandverdikking of solide component aanwezig is.

Als benigne kenmerken overheersen kan worden gekozen voor BI-RADS 3 (waarschijnlijk benigne) met een keuze tussen follow-up na 6 maanden of aspiratie.

Als suspecte kenmerken overheersen moet gekozen worden voor BI-RADS 4 (verdacht) en dient punctie te worden verricht: aspiratie en indien mogelijk histologie van de solide component.

Pathologisch onderzoek van het aspiraats is hier wel geïndiceerd.

Literatuur

- Berg WA, Campassi CI, Ioffe OB. Cystic lesions of the breast: sonographic-pathologic correlation. *Radiology* 2003; 227: 183-91.
- Berg WA. Sonographically depicted breast clustered microcysts: is follow-up appropriate? *Am J Roentgenol* 2005; 185: 952-9.
- Boerner S, Fornage BD, Singletary E, Sneige N. Ultrasound-guided fine-needle aspiration (FNA) of nonpalpable breast lesions: a review of 1885 FNA cases using the National Cancer Institute-supported recommendations on the uniform approach to FNA. *Cancer* 1999; 87: 19-24.
- Burgerlijk Wetboek. Boek 7. Bijzondere overeenkomsten. Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO). Ministerie van VWS, 1994.
- Gizienski TA, Harvey JA, Sobel AH. Breast cyst recurrence after postaspiration injection of air. *Breast J* 2002; 8: 34-7.
- Ikeda DM, Helvie MA, Adler DD, Schwindt LA, Chang AE. The role of fine-needle aspiration and

- pneumocystography in the treatment of impalpable breast cysts. *Am J Roentgenol* 1992; 158: 1239-41.
- Lister D, Evans AJ, Burrell HC, Blamey RW, Wilson AR, Pinder SE, et al. The accuracy of breast ultrasound in the evaluation of clinically benign discrete, symptomatic breast lumps. *Clin Radiol* 1998; 53: 490-2.
 - Mendelson EB, Berg WA, Merritt CR. Toward a standardized breast US lexicon. *Semin Roentgenol* 2001; 36: 217-25.
 - Smith DN, Kaelin CM, Korbin CD, Ko W, Meyer JE, Carter GR. Impalpable breast cysts: utility of cytologic examination of fluid obtained with radiologically guided aspiration. *Radiology* 1997; 204: 149-51.
 - Thurffjell E. Mammographically-guided FNA in differential diagnosis of cystic versus solid rounded masses smaller than 2 cm detected at mammographic screening. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75: 221-6.
 - Vargas HI, Vargas MP, Gonzalez KD, Eldrageely K, Khalkhali I. Outcomes of sonography-based management of breast cysts. *Am J Surg* 2004; 188: 443-7.
 - Venta LA, Kim JP, Pelloski CE, Morrow M. Management of complex breast cysts. *Am J Roentgenol* 1999; 173: 1331-6.

2.2.4 Beeldvormende diagnostiek en punctie bij fibroadenoom

Beschrijving van de literatuur

Volgens de BI-RADS atlas is een homogene, solide massa met scherpe begrenzingen, ovale vorm en horizontale oriëntatie passend bij een fibroadenoom. Skaane (1998) en Stavros (1995) voegen hier aan toe een dun echorijk pseudokapsel. Als het een nieuwe bevinding betreft wordt aan deze laesies de classificatie BI-RADS 3 (waarschijnlijk benigne) toegekend. Bekende, langer bestaande laesies worden geclassificeerd als BI-RADS 2 (benigne).

Anderzijds moet, als niet alle typische kenmerken aanwezig zijn, een BI-RADS 4 (waarschijnlijk maligne) eindcategorie worden toegekend, omdat bij de atypische beelden een maligne tumor niet kan worden uitgesloten.

Het fibroadenoom is de meest voorkomende tumor bij jonge vrouwen. 72% van 287 palpabele laesies bij vrouwen jonger dan 30 jaar waren fibroadenomen [Vargas, 2005]. Het is ook de meest voorkomende laesie bij meisjes in de puberteit [Kronemer, 2001]. In een screeningspopulatie van 117.729 vrouwen ouder dan 35 jaar ontstonden in 6 jaar 51 fibroadenomen, 4 bij vrouwen tussen 50-52 jaar [Foxcroft, 1998]. De invloed van hormonale schommelingen is niet geheel duidelijk, maar het is bekend dat fibroadenomen in omvang kunnen fluctueren en tegen de menopauze in regressie treden.

Echografie is specifiekere dan mammografie bij het stellen van de radiologische diagnose. Skaane en Stavros bereikten in hun prospectieve studies een bijna 100% accuratesse bij de groep fibroadenomen, die aan alle typische kenmerken voldeden. Uit onderstaand literatuuroverzicht blijkt dat na adequate beeldvormende techniek gekozen kan worden voor initiële follow-up na 6 maanden of voor een punctie (cytologie of naaldbiopsie) ter bevestiging (zie hiervoor ook 2.2.1).

Tabel 1. Resultaten beeldvormende techniek fibroadenoom

	Materiaal	Follow-up	Maligniteit
Graf 2004	157 BI-RADS 3 laesies, deels palpabel, deels niet-palpabel	Follow-up na 6 maanden tot 2 jaar, of naaldbiopsie of excisie	Geen maligniteiten.
Apestequia 1997	145 BI-RADS 3 laesies, niet-palpabel	Follow-up na 12-maanden of cytologie	2/145 maligniteiten (1,38%).

Carty 1995	78 fibroadenomen, bevestigd met cytologie	Follow-up tot 5 jaar of excisie	Geen maligniteiten.
Dixon 1996	219 fibroadenomen, bevestigd met cytologie	Follow-up tot 2 jaar of excisie	Geen maligniteiten.

Snelle groottoename doet het vermoeden rijzen op een phyllodestumor.

Gordon (2003) vervolgde 1070 met punctie bevestigde fibroadenomen. Bij 179 laesies werden meerdere keren volumemetingen gedaan. Een groottoename tot 1 cm van alle 3 dimensies in een tijdsverloop van 6 maanden werd in alle leeftijdscategorieën acceptabel geacht. Phyllodestumoren tonen mammografisch en echografisch overlappende kenmerken. Groottes van meer dan 3 cm en cysteuze componenten pleiten meer voor phyllodestumor. Ze kunnen zeer groot worden, tot 20 cm. Ook de pathologische kenmerken tussen fibroadenomen, benigne en maligne phyllodestumoren overlappen. De differentiatie tussen benigne en maligne phyllodestumor kan slechts met behulp van histologie worden gesteld [Lieberman, 1996; Yilmaz, 2002].

Excisie van een fibroadenoorn wordt niet meer noodzakelijk geacht. Er zijn verschillende percutane methoden ontwikkeld om het fibroadenoorn minimaal invasief te verwijderen. Het is hierbij niet persé noodzakelijk dat het fibroadenoorn in zijn geheel wordt verwijderd, kleine resten tonen spontane regressie. Cryoablatie bij 64 patiënten met een follow-up van tenminste 12 maanden (bij 37/64 follow-up van 2,6 jaar) liet goede resultaten zien bij Kaufman (2004, 2005) evenals multipole biopsieën met de vacuum-assisted biopsieprocedure bij 56 respectievelijk 91 patiënten bij Sperber (2004) en Huber (2003). Bij deze twee studies was nog slechts sprake van een follow-up na 6 maanden.

Conclusies

Niveau 2	De betrouwbaarheid van de echografie bij de diagnose van het fibroadenoorn, dat aan alle typische kenmerken voldoet is zeer hoog. <i>A2 Stavros 1995</i> <i>B Skaane 1998</i>
-----------------	---

Niveau 2	Fibroadenomen kunnen fluctueren in grootte. Een groottoename tot 1 cm van alle dimensies over een periode van 6 maanden is niet verontrustend. <i>A2 Gordon 2003</i> <i>C Dixon 1996, Carty 1995</i>
-----------------	--

Niveau 3	Bij een fibroadenoorn met een grootte van meer dan 3 cm of bij de aanwezigheid van cysteuze partijen kan een phyllodestumor niet met zekerheid worden uitgesloten. <i>C Liberman 1996, Yilmaz 2002</i>
-----------------	---

Overige overwegingen

Het solide karakter van fibroadenomen veroorzaakt meer ongerustheid dan een cysteuze afwijking. De angst voor een interpretatiefout en een daaruit voortvloeiende foutnegatieve bevinding is groter. Daarom is het van belang, alleen een BI-RADS 3 toe te kennen aan

laesies met alle typische kenmerken van een fibroadenoom. Verder staat echografie bekend als operator-dependent en kunnen de gepubliceerde studies een geflatteerd beeld geven doordat ze door speciaal terzake kundige radiologen verricht zijn.

Aanbevelingen

De echografische diagnose 'passend bij fibroadenoom' mag alleen worden gesteld als sprake is van een homogene, solide massa met scherpe begrenzingen, ovale vorm en horizontale oriëntatie, bij voorkeur omgeven door een dun echorijk pseudokapsel.

Als het echografisch beeld past bij fibroadenoom is sprake van een BI-RADS 3 (waarschijnlijk benigne), er kan gekozen worden tussen follow-up na 6 en 12 maanden of een (cytologische of histologische) punctie.

Er hoeft geen onderscheid gemaakt te worden tussen palpabele en niet-palpabele fibroadenomen.

Laesies die niet alle typische kenmerken hebben van een fibroadenoom, moeten altijd geclassificeerd worden als BI-RADS 4 (waarschijnlijk maligne). Van deze laesies moet (cytologische of histologische) punctie worden verricht. Hiertoe behoren de beelden van fibroadenomen groter dan 3 cm met cysteuze partijen, of fibroadenomen die per dimensie meer dan 1 cm per 6 maanden gegroeid zijn. Zij kunnen namelijk niet met zekerheid worden onderscheiden van phyllodestumoren.

Bij verdenking phyllodestumor verdient dikke-naaldbiopsie de voorkeur. De verdenking dient op het aanvraagformulier te worden vermeld.

Literatuur

- Apestequia L, Pina L, Inchusta M, Mellado M, Franquet T, De Miquel C, et al. Nonpalpable, well-defined, probably defined benign breast nodule: management by fine-needle aspiration biopsy and long-interval follow-up mammography. *Eur Radiol* 1997; 7: 1235-9.
- Carty NJ, Carter C, Rubin C, Ravichandran D, Royle GT, Taylor I. Management of fibroadenoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl* 1995; 77: 127-30.
- Dixon JM, Dobie V, Lamb J, Walsh JS, Chetty U. Assessment of the acceptability of conservative treatment of fibroadenoma of the breast. *Br J Surg* 1996; 83: 264-5.
- Foxcroft L, Evans E, Hirst C. Newly arising fibroadenomas in women aged 35 and over. *Aust N Z J Surg* 1998; 68: 419-22.
- Gordon PB, Gagnon FA, Lanzkowsky L. Solid breast masses diagnosed as fibroadenomas at FNAB: acceptable rates of growth at long-term follow-up. *Radiology* 2003; 229: 233-8.
- Graf O, Helbich TH, Fuchsjaeger MH, Hopf G, Morgun M, Graf C, et al. Follow-up of palpable circumscribed noncalcified solid breast masses at mammography and US: can biopsy be overt? *Radiology* 2004; 233: 850-6.
- Huber S, Wagner M, Medl M, Czemberek H. Benign breast lesions: minimally invasive vacuum-assisted biopsy with 11-gauge needles. Patient acceptance and effect on follow-up imaging findings. *Radiology* 2003; 226: 783-90.
- Kaufman CS, Bachman B, Littrup PJ, Freeman-Gibb LA, White M, Carolin K, et al. Cryoablation treatment of benign breast lesions with 12 month follow-up. *Am J of Surg* 2004; 188: 340-8.
- Kaufman CS, Littrup PJ, Freeman-Gibb LA, Smith JS, Franscescatti D, Simmons R, et al. Office-based cryoablation of breast fibroadenomas with long-term follow-up. *Breast J* 2005; 11: 344-50.
- Kronemer KA, Rhee K, Siegel MJ, Sievert L, Hildeboldt CF. Gray scale sonography of breast masses in adolescent girls. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 491-6.
- Liberman L, Bonaccio E, Hamele-Bena D, Abramson AF, Cohen MA, Dershaw DD. Benign and malignant phyllodes tumors: mammographic and sonographic findings. *Radiology* 1996; 198: 121-

4.

- Skaane P, Engedal K. Analysis of sonographic features in the differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma. *Am J Roentgenol* 1998; 171: 1159-60.
- Sperber F, Blank A, Metser U, Flusser G, Klausner JM, Lev-Chelouche D. Diagnosis and treatment of breast fibroadenomas by US-guided vacuum-assisted biopsy. *Arch Surg* 2003; 138: 796-800.
- Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196: 123-34.
- Vargas HI, Vargas MP, Eldrageely K, Gonzalez KD, Burla ML, Venegas R, et al. Outcomes of surgical and sonographic assessment of breast masses in women younger than 30. *Am Surg* 2005; 71: 716-9.
- Yilmaz E, Sal S, Lebe B. Differentiation of phyllodes tumors versus fibroadenomas. *Acta Radiol* 2002; 43: 34-9.

2.2.5 Beeldvormende diagnostiek en punctie bij mannen met mamma-afwijkingen

Beschrijving van de literatuur

Er zijn geen prospectieve studies verricht naar mammadiagnostiek bij mannen. Voor de onderstaande tekst zijn twee recente overzichtsartikelen bestudeerd: Chen (2006) over beeldvormende techniek en Giordano (2005) over de epidemiologie, diagnostiek en behandeling. De carcinoomincidentie is laag, maar in de laatste 25 jaar wel gestegen van 0,86 tot 1,08 per 100.000. Zelfs bij een familiale belasting (vooral BRCA-2 genmutatie), waardoor de RR stijgt met 2-4, is screening bij mannen niet geïndiceerd. De gemiddelde leeftijd bedraagt 67 jaar, 5 jaar hoger dan bij vrouwen. Bekende risicofactoren zijn het syndroom van Klinefelter, verkregen of endogene hyperoestrogenisme en thoraxirradiatie in de voorgeschiedenis. Een carcinoom presenteert zich vrijwel altijd als een excentrische, palpabele afwijking en toont sneller dan bij vrouwen tepel- of huidintrekking. De diagnostiek is conform die bij vrouwen: mammografie, bij onduidelijke bevindingen aangevuld met echografie en punctie. Meestal is sprake van invasief ductaal carcinoom, zich presenterend als een excentrisch gelegen massa met uitlopers. Microcalcificaties zijn veel zeldzamer dan bij vrouwen, cysten bij mannen zijn vaker complex ten gevolge van intracysteuze papillaire proliferatie.

De meest voorkomende oorzaak van palpabele retromamillaire zwelling is de gynaecomastie, i.t.t. het carcinoom centraal retromamillair gelegen. Meestal is het enigszins pijnlijk. Het mammografisch beeld is diagnostisch: nodulair bij kortbestaande gynaecomastie (minder dan 1 jaar) en dendritisch of vettig geïnfiltreerd bij langerbestaande gynaecomastie. Gynaecomastie kan ook echografisch worden vastgesteld, maar het is moeilijker hiermee maligniteit uit te sluiten. Er is geen duidelijke relatie vastgesteld tussen gynaecomastie en mammacarcinoom, wel tussen gynaecomastie en een verstoorde ratio tussen oestrogeen en testosteronspiegels.

Conclusie

Niveau 4	De incidentie van mammacarcinoom bij mannen neemt toe, maar is veel lager dan de screeningsdrempel in Nederland. De gemiddelde leeftijd van mammacarcinoom bij mannen ligt 5 jaar hoger dan bij vrouwen. <i>D Chen 2006, Giordano 2005</i>
-----------------	--

Overige overwegingen

Gynaecomastie is veelvoorkomend en is als secundair effect van hormonale dysbalans geen indicatie voor beeldvormende techniek, met name niet bij jonge mannen.

De aanleiding voor de beeldvorming is vaak de asymmetrische presentatie en de pijnlijkheid van de retromamillaire zwelling. Bij oudere mannen dient maligniteit te worden uitgesloten. Bilaterale mammografie is het onderzoek van keuze om de diagnose gynaecomastie te stellen, eventueel kan worden volstaan met MLO-opnamen. Het is een benigne afwijking, en kan derhalve worden geclassificeerd als BI-RADS 2 (benigne).

Aanbevelingen

Er is geen indicatie voor screening met mammografie bij mannen.

Mammadiagnostiek bij mannen kan op dezelfde wijze worden uitgevoerd als bij vrouwen:

- jonger dan 30 jaar: echografie;
- ouder dan 30 jaar: mammografie, bij onduidelijke bevindingen aangevuld met echografie en punctie.

Literatuur

- Chen L, Chantra PK, Larsen LH, Barton P, Rohitopakam M, Zhu E, et al. Imaging characteristics of malignant lesions of the male breast. *Radiographics* 2006; 26: 993-1006.
- Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *The Oncologist* 2005; 10: 471-9.

2.2.6 Beeldvormende diagnostiek: MRI

Inleiding

Door middel van magnetische resonantie technieken kunnen, na intraveneuze toediening van het Gadolineumhoudend contrastmiddel mammacarcinomen in beeld worden gebracht. De pathofysiologie is voornamelijk gebaseerd op angiogenese: er is toename van het aantal vaten en van de permeabiliteit van de vaatwand. Het proces is complex, ook benigne afwijkingen (fibroadenomen) en parenchym kunnen aankleuren [Kuhl, 2000].

Als er op een MRI een aankleurende laesie wordt gezien kan een differentiaaldiagnose worden opgesteld, gebaseerd op de morfologie van de laesie en de morfologie en dynamiek van de aankleuring. De kinetiek van de aankleuring kan in 3 typen worden onderverdeeld:

- Type I: Aankleuring lineair en persisterend in de tijd;
- Type II: Aankleuring met plateaufase, optredend 2-3 minuten na injectie;
- Type III: Aankleuring met uitwas van het contrast, optredend 2-3 minuten na injectie.

De beoordeling van een afwijking is gebaseerd op een combinatie van deze morfologische en kinetische patronen, maar de criteria hiervoor zijn nog niet volledig evidence-based, waardoor de beoordeling momenteel meer intuïtief zal geschieden, dan bij mammografie en echografie het geval is [Kuhl, 2000; ACR, 2003].

De techniek is zeer sensitief, maar dit heeft een nadelige invloed op de specificiteit. De systematische review, uitgevoerd door Hsung in 1999 toonde een sensitiviteit die varieerde van 0,86 tot 1,00; deze oversteeg steeds die van de mammografie. De specificiteit varieerde van 0,21 tot 1,00; deze bleek sterk afhankelijk van de bestudeerde patiëntenpopulatie. Het belangrijkste resultaat van deze review is, dat bij een geaccepteerd percentage fout-negatieven van 5% een percentage fout-positieven van 33% wordt gevonden.

Een nadeel van de hoge sensitiviteit in combinatie met de lage specificiteit is het optreden

van incidentele of toevallige bevindingen: hiervan is sprake als er aankleuring optreedt van een laesie van 5 mm of groter, die op grond van de eerdere uitgevoerde beeldvormende technieken niet werd verwacht, bijvoorbeeld elders in de borst of contralateraal. Incidentele laesies worden vaker gezien bij jonge vrouwen en in de aanwezigheid van dens klierweefsel. De incidentie hangt dus af van de studiepopulatie en varieert van 16-41%. De incidentie van maligniteit varieert van 20-25% [Teifke, 2003; Liberman, 2002; Deurloo, 2005].

Ook als het onderzoek is verricht bij een patiënt met een carcinoom, dient iedere incidentele bevinding steeds afzonderlijk te worden gekarakteriseerd. Hulpmiddelen hierbij zijn:

- Correlatie met het mammogram en echogram, zonodig aangevuld met gericht echografisch onderzoek (zogenaamde second look echografie) ter identificatie van de incidentele bevinding. Dit blijkt mogelijk in ongeveer een kwart van deze laesies. Er zijn aanwijzingen, dat de maligne laesies vaker gevonden worden met behulp van echografie dan de benigne laesies [LaTrenta, 2003; Teifke, 2003].
- Herhaling van het MRI-onderzoek in een andere fase van de menstruatie. Het klierweefsel kleurt het minste aan tussen dag 7 en dag 20 na de menstruatie [Müller-Schimpfle, 1997; Kuhl, 2000].

De postoperatieve borst is mammografisch vaak moeilijk te beoordelen door littekenvorming, omdat hier net als bij een maligniteit sprake kan zijn van architectuurverstoring. Met behulp van MRI is differentiatie eenvoudiger, omdat littekenweefsel na ongeveer 6 maanden geen aankleuring meer vertoont [Rieber, 1997]. Door radiotherapie en adjuvante chemotherapie zal minder vaak parenchymaankleuring optreden. Er is bij deze groep patiënten dus sprake van gelijkblijvende (hoge) sensitiviteit en verbeterde specificiteit met hoog negatief voorspellende waarde: 88,8–93% [Drew, 1998; Belli, 2002].

Ongeveer 1% van alle primaire mammacarcinomen presenteert zich door axillaire lymfkliermetastasen, terwijl met lichamelijk onderzoek, mammografie en echografie geen primair carcinoom aantoonbaar is. Het is van belang voor de therapiekeuze, om toch te trachten de primaire tumor te vinden. Op grond van de hoge sensitiviteit van de MRI is het bij tenminste 70% van deze groep mogelijk, met behulp van MRI alsnog de primaire tumor te detecteren [Morrow, 1998; Obdeijn, 2000; Olson, 2000].

Heeft het zin bij de groep patiënten waarbij, na diagnostiek d.m.v. mammografie en echografie, nog geen zekere diagnose mammacarcinoom gesteld kan worden, de diagnostiek uit te breiden met MRI?

Beschrijving van de literatuur

Van de acht artikelen die full-text voor deze vraag werden beoordeeld, bleken uiteindelijk zes geschikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. Een evidence-tabel van deze artikelen is in bijlage 3 opgenomen.

In een grote multicenter studie, uitgevoerd door Bluemke (2004) ondergingen 821 patiënten een MRI onderzoek in verband met een suspecte laesie op het mammogram, waarvoor een histologische biopsie geïndiceerd werd geacht. MRI had een hogere positief voorspellende waarde dan de mammografie: 72% versus 53%, de negatief voorspellende waarde bedroeg 85%. De MRI had een sensitiviteit van 0,88 en een specificiteit van 0,67. Op grond hiervan werd geconcludeerd, dat MRI een punctie bij een BI-RADS 4 of 5 laesie niet kan vervangen. Dit standpunt wordt gedeeld door de Agency for Health Care Research and Quality in de Verenigde Staten. Op grond van de beschikbare gegevens is het nog niet mogelijk een uitspraak te doen over de toegevoegde waarde van MRI bij BI-RADS 3 afwijkingen [AHRQ,

2006].

In 2001 verscheen een prospectieve beslistkundige analyse waarin diverse kenmerken bij MRI werden vergeleken met de pathologie [Nunes, 2001]. De voorspellende waarde was 78%, terwijl de negatief voorspellende waarde 96% bedroeg.

Liberman analyseerde retrospectief 100 niet palpabele en mammografisch occulte solitaire laesies bij 97 vrouwen [Liberman, 2002]. Indicaties voor het MRI-onderzoek waren screening in hoog-risicogroepen, onderzoek naar uitbreiding van ziekte bij synchroon carcinoom en 'probleemoplossing'. De positief voorspellende waarde was hier 25%. Diverse subgroepanalyses werden gedaan, bij vrouwen met een laesie met uitlopers (spiculae) bedroeg de positief voorspellende waarde 80%.

Bij MRI-onderzoek van 500 vrouwen met indicatie 'onduidelijkheid bij andere beeldvormende onderzoeken (mammografie, echografie)' bleken er 105 een mammacarcinoom te hebben. In totaal werden bij 81 vrouwen incidentele laesies gevonden, 8 berustten op mammacarcinoom [Teifke, 2003].

Gibbs (2004) onderzocht 43 laesies, die op MRI < 1 cm waren. Uit follow-up onderzoek of histopathologische verificatie bleek de sensitiviteit van het MRI-onderzoek bij deze specifieke populatie 84% te zijn, terwijl de specificiteit 41% bedroeg.

Conclusies

Niveau 1	Bij MRI onderzoek met een sensitiviteit van 95% wordt gemiddeld een percentage fout-positieven van 33% gevonden. <i>A1 Hrung 1999, Bluemke 2004</i>
Niveau 1	Als gevolg van de hoge sensitiviteit van MRI, worden bij 16-41% van de onderzoeken onverwachte bevindingen gedaan. Hiervan blijkt 20-25% maligne. <i>A2 Deurloo 2005, Teifke 2003</i> <i>B Liberman 2002</i>
Niveau 2	In de postoperatieve borst, bij de differentiatie litteken of lokaal recidief, is de specificiteit van MRI 89%-93%. <i>A2 Drew 1998</i> <i>B Belli 2002</i>
Niveau 2	Bij lymfkliermetastasen van een occult mammacarcinoom, kan de primaire tumor in 40-70% met behulp van MRI worden gedetecteerd. <i>B Obdeijn 2000, Olson 2000</i>
Niveau 1	Uit diverse prospectieve studies is gebleken dat de diagnostische accuratesse van MRI-onderzoek in verschillende populaties varieert van 69-89%. <i>A1 Bluemke 2004, Hrung 1999</i> <i>A2 Nunes 2001</i>

Overige overwegingen

Over de effecten van MRI op de overleving van patiënten is nog weinig bekend.

Een beperking van de beschikbare studies is de hoge prevalentie van afwijkingen bij deelnemende patiënten in de studies. Er zijn geen gerandomiseerde studies, dit heeft te maken met de hoge verwachtingen die de MRI heeft geschapen, zowel bij de patiënten als bij de professionele beroepsgroep.

MRI is beperkt beschikbaar in Nederlandse klinieken, maar de beschikbaarheid neemt snel toe. Een groter probleem is, dat het aantal klinieken, waar MRI-geleide lokalisatie en punctieprocedures kunnen worden toegepast nog slechts zeer klein is. Dit heeft niet alleen te maken met gebrek aan expertise, maar ook met het feit, dat dit tijdrovende procedures zijn. Hierdoor bestaat het gevaar, dat niet alle met MRI gevonden laesies de juiste work-up krijgen.

Aanbevelingen

De indicatiestelling voor MRI is als volgt:

- screening van zeer hoog risicogroepen, met name genmutatiedraagsters, zie ook 1.3.2;
- differentiatie tussen benigne en maligne afwijkingen in geselecteerde gevallen ('problem solving'), bijvoorbeeld in het kader van de diagnostiek van de postoperatieve borst of bij positieve okselklieren en een negatief mammografisch en echografisch onderzoek;
- pre-operatieve stadiëring (tumoromvang, multifocaliteit of multicentriciteit) in geselecteerde gevallen, zie ook 2.3.5;
- effectbepaling van neo-adjuvante chemotherapeutische behandeling (zie richtlijn behandeling).

MRI als aanvullende beeldvormende techniek bij een problematisch mammogram of echogram dient terughoudend te worden toegepast. Als op grond van mammografie en echografie punctie geïndiceerd wordt geacht, zal deze punctie-indicatie niet door MRI-onderzoek overbodig worden gemaakt.

Verslaglegging MRI

Bij de verslaglegging van een MRI onderzoek zijn ook de BI-RADS eindcategorieën van toepassing, met dien verstande, dat door gebrek aan evidence-based kennis van de voorspellende waarden van de morfologische en kinetische patronen deze classificatie meer intuïtief zal worden toegekend dan bij mammografie en echografie het geval is.

Tabel 1. BI-RADS classificatie bij MRI-onderzoek

Eindcategorie	Omschrijving
0	Onvolledig onderzoek, bijvoorbeeld door bewegingsartefacten of technische onvolkomenheden.
1	Geen afwijkende morfologische bevindingen of aankleuringspatronen.
2	Eenduidig benigne morfologische bevinding met benigne aankleuringspatroon.
3	Waarschijnlijk benigne: De radioloog denkt dat de laesie benigne is, maar wil dit gecontroleerd zien. De criteria voor deze categorie zijn nog niet evidence-based gedefinieerd, waardoor sprake is van een zekere mate van subjectiviteit.

4	Morfologische bevindingen met aankleuringspatroon, die in combinatie verdacht zijn, maar atypisch. Maligniteit kan niet worden uitgesloten, maar de laesie is niet klassiek.
5	Zeer verdacht voor maligniteit, zowel op basis van de morfologie als aankleuringspatroon.
6	Histologisch bewezen maligniteit.

Aanbevelingen

Voor een goede kwaliteit van mammazorg is een gestandaardiseerde verslaglegging met vermelding van de BI-RADS eindcategorieën onontbeerlijk. Incidentele bevindingen moeten afzonderlijk worden geclassificeerd, na correlatie en identificatie met behulp van mammografie en echografie of na herhaling van het onderzoek in een andere fase van de menstruatie.

Een incidentele bevinding op MRI, die na nadere karakterisering geclassificeerd wordt als waarschijnlijk benigne (BI-RADS 3) en niet wordt teruggevonden op aanvullend echografie, kan worden vervolgd met een MRI na 6 maanden.

Een incidentele bevinding op MRI, die na nadere karakterisering geclassificeerd wordt als suspect maligne (BI-RADS 4) en niet wordt teruggevonden op aanvullend echografie, komt in aanmerking voor excisie na draadlocalisatie of MRI-geleide biopsie.

Literatuur

- Agency for Healthcare Research and Quality Effectiveness of non-invasive diagnostic tests for breast abnormalities. AHRQ Publication No.06-EHC005-EF, 2006. (www.ahrq.gov)
- American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). 4th ed. Reston: American College of Radiology; 2003 (www.acr.org)
- Belli P, Costantini M, Romani M, Marano P, Pastore G. Magnetic Resonance imaging in breast cancer recurrence. Breast Cancer Res Treat 2002; 73: 223-35.
- Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, et al. Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. JAMA 2004; 292: 2735-42.
- Deurloo EE, Peterse JL, Rutgers EJ, Besnard AP, Muller SH, Gilhuijs KG. Additional breast lesions in patients eligible for breast-conserving therapy by MRI: impact on preoperative management and potential benefit of computerised analysis. Eur J Cancer 2005; 41: 1393-401.
- Drew PJ, Kerin MJ, Turnbull LW, Imrie M, Carleton PJ, Fox JN, et al. Routine screening for local recurrence following breast conserving therapy for cancer with dynamic contrast-enhanced MRI of the breast. Annals Surg Oncol 1998; 5: 265-70.
- Gibbs P, Liney GP, Lowry M, Kneeshaw PJ, Turnbull LW. Differentiation of benign and malignant sub-1 cm breast lesions using dynamic contrast enhanced MRI. Breast 2004; 13: 115-21.
- Hrungr JM, Sonnad SS, Schwartz JS, Langlotz CP. Accuracy of MR imaging in the work-up of suspicious breast lesions: a diagnostic meta-analysis. Acad Radiol 1999; 6: 387-97.
- Kuhl CK. MRI of the breast. Review article. Eur Radiol 2000; 10: 46-58.
- LaTrenta LR, Menell JH, Morris EA, Abramson AF, Dershaw DD, Liberman L. Breast lesions detected with MR imaging: utility and histopathologic importance of identification with US. Radiology 2003; 227: 856-61.
- Liberman L, Morris EA, Lee MJ, Kaplan JB, LaTrenta LR, Menell JH, et al. Breast lesions detected on MR imaging: features and positive predictive value. Am J Roentgenol 2002; 179: 171-8.
- Morrow M, Schmidt RA, Bucci C. Breast Conservation for mammographically occult carcinoma. Ann Surg 1998; 227: 502-6.
- Muller-Schimpfle M, Ohmenhauser K, Stoll P, Dietz K, Claussen CD. Menstrual cycle and age: influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR Imaging of the breast. Radiology 1997; 203: 145-9.
- Nunes LW, Schnall MD, Orel SG. Update of breast MR imaging architectural interpretation model.

Radiology 2001; 219: 484-94.

- Obdeijn IM, Brouwers-Kuyper EM, Tilanus-Linthorst MM, Wiggers T, Oudkerk M. MR imaging-guided sonography followed by fine-needle aspiration cytology in occult carcinoma of the breast. Am J Roentgenol 2000; 174: 1079-84.
- Olson JA Jr, Morris EA, Van Zee KJ, Linehan DC, Borgen PI. MRI facilitates breast conservation for occult breast cancer. Ann Surg Oncol 2000; 7: 411-5.
- Rieber A, Merkle E, Zeitler H, Gorich J, Kreienberg R, Brambs HJ, et al. Value of MR Mammography in the detection and exclusion of recurrent breast carcinoma. J Comput Assist Tomogr 1997; 21: 780-4.
- Teifke A, Lehr HA, Vomweg TW, Hlawatsch A, Thelen M. Outcome analysis and rational management of enhancing lesions incidentally detected on contrast-enhanced MRI of the breast. Am J Roentgenol 2003; 181: 655-62.

2.3 Pathologie

Inleiding

Als bij asymptomatische of symptomatische patiënten sprake is van een BI-RADS 3 (waarschijnlijk benigne), BI-RADS 4 (waarschijnlijk maligne) laesie of BI-RADS 5 (maligne) laesie, wordt bij een aanzienlijk deel van de BI-RADS 3 en in principe bij alle BI-RADS 4 en 5 laesies een punctie verricht. Het aantal diagnostische excisiebiopsieën is daardoor sterk afgenomen. Het voordeel is de geringe invasiviteit, het nadeel is dat de laesie niet in zijn geheel pathologisch wordt onderzocht. Het is dus van groot belang, dat de punctie representatief is.

2.3.1 Cytologie en histologie

In welke situaties is histologie noodzakelijk en wanneer kan met cytologie volstaan worden?

Wat is de plaats van de vacuum-assisted biopsy apparatuur in de pre-operatieve diagnostiek?

Beschrijving van de literatuur

Voor de cytologie werd o.a. gebruik gemaakt van een review van Boerner (1999), de studie van Westenend (2001) en een review van de diverse beeldgeleide punctietechnieken van Helbich (2004). Voor de histologie is gebruik gemaakt van een multicenterstudie in 21 instituten van de Radiologic Diagnostic Oncology Group [Fajardo, 2004], de op Medline searches gebaseerde review van Hoorntje (2003) en een recentere (Medline) meta-analyse (35 studies) van Fahrbach (2006). Daarnaast zijn de COBRA-studie en meerdere deelstudies gebruikt. Het betreft steeds vergelijkende studies, er zijn geen gerandomiseerde studies. Als referentie diende, indien beschikbaar, de diagnose van de excisie en indien niet beschikbaar een klinische/radiologische follow-up van tenminste 1 jaar. Onderstaande tekst past binnen de richtlijnen van de EUSOBI (European Society of Breast Imaging) [Wallis, 2007].

Cytologische dunne naald diagnostiek

Cytologische dunne naald diagnostiek wordt toegepast bij palpabele en niet-palpabele laesies, onder palpatie of onder echogelegeide. Meestal worden 1-2 puncties verricht, waarbij met een 18-23G naald meerdere passages door de laesie worden gemaakt. De meeste studies betreffen zowel palpabele als niet-palpabele tumoren, waarbij de procedure onder echogelegeide of onder palpatie plaatsvindt. Voor diagnostiek van microcalcificaties wordt

cytologie ongeschikt geacht. De sensitiviteit varieert van 65–98% en de specificiteit varieert van 34–100%. De resultaten worden negatief beïnvloed als de vrouw jonger is dan 40 jaar, de tumor kleiner is dan 10 mm, als de procedure wordt uitgevoerd door een onervaren medewerker of als de beoordeling geschiedt door een onervaren patholoog [Boerner, 1999; Kerlikowske, 2003; Liao, 2004; Cobb, 2004]. De aanwezigheid van een cyto-patholoog ten tijde van de procedure verhoogt de accuratesse [Helbich, 2004]. In een studie van Ljung (2001) was bij getrainde artsen het percentage inconclusieve puncties 2,4%; er waren geen fout-negatieven. Bij ongetrainde artsen liep het percentage inconclusieve puncties op tot 50,4% en het percentage fout-negatieve uitslagen tot 8,3%. De resultaten blijken niet afhankelijk van de discipline, maar van de expertise met betrekking tot de procedure.

Als cytologie wordt vergeleken met histologie zijn de resultaten vergelijkbaar qua sensitiviteit, maar histologie heeft een hogere specificiteit en heeft minder vaak een onzekere diagnose [Westenend, 2001]. Het voordeel van de cytologie is de snelheid van beoordeling en de lage kosten, alsmede de weinig invasieve procedure. In ervaren handen kan ook de ER/PR-gevoeligheid ermee worden bepaald. De nadelen zijn, dat cytologie niet geschikt is om alle vraagstellingen te beantwoorden of dat daarvoor niet de vereiste expertise aanwezig is. Tevens moet de punctie door het aanzienlijke percentage insufficiënte resultaten vaak worden herhaald. Na cytologie moet alsnog histologie worden verkregen:

- als de cytologische uitslag herhaald negatief of onzeker is;
- als de cytologische uitslag 'benigne proliferatieve laesie' of 'atypie' vermeldt;
- als neoadjuvante chemotherapie geïndiceerd is;
- als zekerheid over het onderscheid DCIS versus IDC moet worden verkregen;
- ten behoeve van (HER2Neu) receptorbepaling.

Histologie met echogelegeide dikke-naaldbiopsie

De dikke-naaldbiopsie kan worden uitgevoerd met 14-18G naalden, onder palpatie en onder echogelegeide. Wereldwijde standaard is de echogelegeide 14G biopsie, waarbij gemiddeld 5 biopten worden genomen. In de multicenterstudie van Fajardo (2004) zijn alleen echogelegeide procedures van niet-palpabele afwijkingen geëvalueerd. De resultaten onder palpatie blijven meestal achter bij die van de echogelegeide procedures [Agarwal, 2003; Lorenzen, 2002; Shah, 2003]. Bij de echogelegeide puncties vervalt het onderscheid tussen de palpabele en de niet-palpabele laesies, daarom speelt dit aspect in de meeste studies geen rol.

Net als bij de cytologie speelt een rol: de grootte van de laesie, de expertise van degene die de punctie uitvoert en de patholoog die het materiaal beoordeelt. Sample errors kunnen optreden als de laesie niet goed geïmmobiliseerd kan worden, als de naald niet goed gepositioneerd kan worden of dat deze de (kleine) laesie vooruitduwt. Fishman (2003) nam bij 73 solide tumoren 4 echogelegeide 14G biopten per tumor: 1 biopt was in 70% diagnostisch, 2 biopten in 92%, 3 biopten in 96% en 4 biopten in 100%.

In een review van 8 studies [Youk, 2007] moest gemiddeld nog bij 10% een herhaling van de procedure plaatsvinden, omdat de punctieresultaten niet conclusief of discordant waren. In deze subgroep was het percentage maligniteiten nog aanzienlijk: 17%. Het uiteindelijke percentage fout-negatieve resultaten was laag. In de follow-up bedroeg het percentage fout-negatieven gemiddeld 4% (0-8%). Steeds wordt geconcludeerd, dat de resultaten vergelijkbaar zijn met de resultaten van een diagnostische excisiebiopsie [Helbich, 2004; Fajardo, 2004; Youk, 2007].

Histologie met röntgengeleide, stereotactische dikke-naaldbiopsie

Een niet-palpabele laesie, die alleen mammografisch in beeld komt, kan met behulp van de röntgengeleide, stereotactische procedure worden gepuncteerd. Dit kan met behulp van een speciale tafel, waarbij de patiënt de procedure in buikligging ondergaat of met een hulpstuk, dat aan de mammografie-apparatuur wordt bevestigd, waardoor de procedure zittend of in zijligging kan worden uitgevoerd. De resultaten van deze procedures zijn vergelijkbaar. Deze procedure is tijdrovender en invasiever en wordt met name gebruikt bij microcalcificaties.

De beste resultaten worden verkregen na tenminste 5 biopsieën, de overeenstemming met de definitieve PA-diagnose varieert van 87-96% [Verkooijen, 2000; Helbich, 2004; Fajardo, 2004]. In de COBRA-studie was de uitslag bij 1,5% van 858 stereotactische 14G naaldbiopsien niet-conclusief, het percentage fout-negatieven bedroeg 3%. De kans op een fout-negatief resultaat stond in relatie tot het aantal biopsien en was het grootst bij een ziekenhuis, dat slechts 2-3 biopsien per keer nam [Verkooijen 2002; Pijnappel 2004]. In de studie van Lee (1999), waarbij standaard 6 biopsien werden genomen, was het percentage fout-negatieven 0,6%. Ook hier kan worden geconcludeerd, dat de resultaten vergelijkbaar zijn met de resultaten van een diagnostische excisiebiopsie [Verkooijen, 2002; Helbich, 2004; Fajardo, 2004].

Histologie met vacuüm-assisted biopsie-apparatuur

Met de vacuüm-assisted biopsie-apparatuur kunnen in hoog tempo meerdere biopsien worden verkregen, met naalden van 10-11G. De biopsien zijn dankzij een vacuümsysteem groter in omvang en worden semi-automatisch verkregen. Hierdoor kan het aantal biopsien snel oplopen tot 6 stuks of een meervoud hiervan. Deze apparatuur is bij uitstek geschikt voor het verkrijgen van histologisch materiaal onder stereotaxie. Deze procedure is invasiever dan de 'gewone' stereotactische dikke naald biopsie en kent een hoger complicatiepercentage, met name hematoomvorming. Ook hier betreft het voornamelijk microcalcificaties, daarnaast radial scars en suspecte architectuurverstoringen.

Bij de door Hoorntje (2003) en door Fahrbach (2006) geïnccludeerde studies werd vooral gekeken naar vermindering van het aantal in een naaldbiopt gemiste laesies en een mogelijke verbetering van de underestimate rate, d.w.z. of er minder vaak een diagnose atyopische ductale hyperplasie (ADH) op het naaldbiopt werd afgegeven terwijl in de excisie een DCIS werd gevonden, of op het naaldbiopt een diagnose DCIS terwijl in de excisie een invasief carcinoom werd aangetroffen. Als referentie diende, indien beschikbaar, de diagnose van de excisie en indien niet beschikbaar een klinische/radiologische follow-up van tenminste 1 jaar. Bij Fahrbach waren de meeste afwijkingen niet palpabel (97%) en bestonden uit microcalcificaties (64%), veelal beoordeeld als BI-RADS 4 of 5 (90%). De meeste patiënten werden met buikliggingapparatuur gebiopteerd. Bij vergelijking tussen de vacuüm-assisted biopsie en de conventionele naaldbiopsie vielen de volgende verschillen op: Het aantal biopsien was gemiddeld 13,3 (range 10-17) in de studies met vacuüm-assisted biopsie-apparatuur en 6,6 (range 5-10) bij de conventionele naaldbiopsie. De overeenkomst van de vacuüm-assisted biopsy met de in de studie gebruikte referentie was 97,3%, voor de conventionele naaldbiopsie 93,5%. Dit werd ook vastgesteld door Hoorntje (2003). Het aantal mislukte procedures was bij de vacuüm-assisted biopsie-apparatuur lager (1,5% vs 5,7%) en ook het aantal niet-diagnostische biopsien was lager (0% vs 2,1%). Toch kan ook op deze wijze een fout-negatief resultaat niet geheel worden uitgebannen: in een door Fahrbach geciteerde Duitse multicenter studie, waarbij 20 biopsien werden genomen per vacuüm-

assisted biopsy procedure bij 2874 laesies, werd toch nog eenmaal een fout-negatief resultaat verkregen [Kettritz 2004].

De vacuum-assisted biopsie-apparatuur kan ook worden ingezet voor MRI-geleide biopsieën. Het verkrijgen van grotere weefselbiopten is hier belangrijk, omdat bij de conventionele naaldbiopten door weefselverschuiving vaak sample error optreedt, waardoor een diagnostische excisiebiopsie na MRI-geleide draadlokalisatie niet kan worden voorkomen [Perlet, 2006]. De techniek van MRI-geleide puncties is nog onvoldoende wijd verbreid voor evidence-based evaluatie.

Conclusies

Niveau 2	De accuratesse van de cytologie is te vergelijken met die van de histologie, mits uitgevoerd en beoordeeld door ervaren medewerkers. <i>B Westenend 2001, Ljung 2001, Liao 2004</i>
Niveau 2	Het percentage fout-negatieve resultaten van histologische echogeleide naaldbiopten bedraagt bij 5 biopten gemiddeld 4%. De betrouwbaarheid is vergelijkbaar met een diagnostische excisiebiopsie. <i>A2 Fajardo 2004</i> <i>C Helbich 2004, Youk 2007</i>
Niveau 1	Het percentage fout-negatieve resultaten van histologische stereotactische naaldbiopten bedraagt bij 5 biopten eveneens gemiddeld 4%. Ook hier is de betrouwbaarheid vergelijkbaar met een diagnostische excisiebiopsie. <i>A2 Verkooijen 2002, Fajardo 2004</i> <i>C Helbich 2004</i>
Niveau 1	In de populatie patiënten met middels screening gevonden (niet-palpabele) afwijkingen die in aanmerking komen voor stereotactische punctie leidt het gebruik van vacuum-assisted biopsie-apparatuur tot een lagere onderestimeer rate en minder gemiste afwijkingen. <i>A1 Fahrback 2006</i>

Overige overwegingen

Over het algemeen zal een radioloog tijdens de beeldvorming besluiten welke techniek hij gaat gebruiken. Dit zal afhankelijk zijn van de aard en de morfologie van de afwijking.

Als de resultaten van klinisch borstsonderzoek, beeldvorming en punctie met elkaar overeenkomen, is de accuratesse van de triple-diagnostiek groter dan 99%.

Het is daarbij minder belangrijk op welke wijze het PA-materiaal is verkregen en of de laesie palpabel is [Wallis, 2007]. In dat opzicht is het begrip 'triple diagnostiek', dat stond voor palpabele afwijking, beeldvorming en cytologie, allengs verbreed: Chirurg, radioloog en patholoog formuleren op basis van hun bevindingen onafhankelijk een oordeel, waarbij verder beleid in consensus wordt vastgesteld.

Hoe meer biopten en hoe groter de biopten, hoe meer zekerheid omtrent de definitieve

diagnose. Bij echogeleide naaldbiopsien kan voor het beoordelen van de kwaliteit gebruik worden gemaakt van het fenomeen, dat een goed biopt zinkt in formaline. Bij microcalcificaties moeten in de biopsien tenminste vijf microcalcificaties worden teruggevonden, bij voorkeur over drie biopsien verdeeld [Fishman, 2003; Margolin, 2004; Wallis, 2007]. Bij het biopsieren van microcalcificaties dient de procedure altijd te worden afgerond met specimenradiografie, ter beoordeling van de representativiteit. Bij grotere biopsien moet rekening worden gehouden met meer complicaties, met name hematoomvorming en met gebruik van antistolling. De naald van de vacuüm-assisted biopsie-apparatuur is kostbaar en dient gereserveerd te worden voor die indicaties, waarbij de kans op sample error relatief groot is, zoals microcalcificaties, radial scars en andere suspecte architectuurverstoringen.

Na biopsieren van niet-palpabele kleine afwijkingen en calcificaties kan de afwijking verdwenen zijn op een mammogram, wat een probleem is indien er een lumpectomie moet volgen. In 4 studies met vacuüm-assisted biopsie-apparatuur werd het achterlaten van een marker voor latere lokalisatie gemeld [Fahrbach, 2006]. Dit is ook mogelijk bij de echogeleide naaldbiopsieën en de stereotactische naaldbiopsieën en wordt in toenemende mate toegepast [Wallis, 2007].

De angst voor entmetastasen door dikke naald biopsieën is gezien de studie van Diaz (1999) ongegrond: er werden wel verplaatste tumorcellen waargenomen, gemiddeld bij 32% van 352 biopsieën, maar de incidentie was omgekeerd evenredig met de tijd tussen de biopsie en de excisie. Hieruit kan worden opgemaakt, dat de tumorcellen wel kunnen worden verplaatst, maar dat zij niet overleven .

Aanbevelingen

Doordat cytologie en histologie elkaar overlappen en deels aanvullen is hun rol in de huidige pre-operatieve diagnostiek minder scherp gedefinieerd dan voorheen.

Belangrijker dan de keuze tussen cytologie of histologie is het overleg tussen chirurg, radioloog en patholoog. Zij formuleren onafhankelijk een oordeel, waarbij verder beleid in consensus wordt vastgesteld in het pre-operatief multidisciplinair overleg.

Wanneer kan primair gekozen worden voor cytologie?

Cytologie is geschikt voor de diagnostiek van evidente solide laesies ('massa's'), ongeacht of deze palpabel of niet-palpabel zijn, bijvoorbeeld als eendagsservice in het kader van een mammapoli.

Na cytologie moet alsnog histologie worden verkregen:

- als de cytologische uitslag herhaald niet-diagnostisch of onzeker is;
- als de cytologische uitslag 'benigne proliferatieve laesie' of 'atypie' vermeldt;
- als neoadjuvante chemotherapie geïndiceerd is;
- als zekerheid over het onderscheid DCIS versus IDC moet worden verkregen;
- ten behoeve van (HER2Neu) receptorbepaling.

Wanneer kan primair gekozen worden voor histologie?

Histologie is geschikt voor diagnostiek van slecht afgrensbare solide laesies, architectuurverstoringen, radial scars en microcalcificaties en als aanvullende diagnostiek, zoals hierboven vermeld.

Bij histologische punctieprocedures moeten meerdere biopten worden genomen, om sample error te voorkomen:

- bij echogeleide puncties van solide laesies kan gebruik worden gemaakt van het fenomeen, dat een goed biopt zinkt in formaline
- bij stereotactische puncties van microcalcificaties moeten tenminste 5 microcalcificaties worden teruggevonden, bij voorkeur over 3 biopten verdeeld.
- bij twijfel over representativiteit wordt een minimumaantal van 5 biopten geadviseerd.

In deze populatie is zowel de stereotactische naaldbiopsie als de stereotactische vacuüm-assisted biopsy een goed alternatief voor de diagnostische excisiebiopsie.

Histologie d.m.v. vacuüm-assisted biopsy procedure heeft een grotere betrouwbaarheid m.b.t. de definitieve diagnose dan dikke-naaldbiopsie.

Bij het verrichten van een stereotactische punctie ten behoeve van microcalcificaties is specimenradiologie een standaardonderdeel van de procedure.

Het plaatsen van een marker wordt sterk aanbevolen.

Literatuur

- Agarwal T, Patel B, Rajan P, Cunningham DA, Darzi A, Hadjiminias DJ. Core biopsy versus FNAC for palpable breast cancers. Is image guidance necessary? *Eur J Cancer* 2003; 39: 52-6.
- Boerner S, Fornage BD, Singletary E, Sneige N. Ultrasound-guided fine-needle aspiration (FNA) of nonpalpable breast lesions. *Cancer (Cancer cytopathol)* 1999; 87: 19-24.
- Cobb CJ, Raza AS. Obituary: 'Alas poor FNA of breast-we knew thee well!' *Diagn Cytopathol* 2004; 32: 1-4.
- Diaz LK, Wiley EL, Venta LA. Are malignant cells displaced by large-needle core biopsy of the breast? *Am J Roentgenol* 1999; 173: 1303-13.
- Fahrbach K, Sledge I, Cella C, Linz H, Ross SD. A comparison of the accuracy of two minimally invasive breast biopsy methods: a systematic literature review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274: 63-73.
- Fajardo LL, Pisano ED, Caudry DJ, Gatsonis CA, Berg WA, Connolly J, et al; Radiologist Investigators of the Radiologic Diagnostic Oncology Group V. Stereotactic and sonographic large-core biopsy of nonpalpable breast lesions: results of the Radiologic Diagnostic Oncology Group V study. *Acad Radiol* 2004; 11: 293-308.
- Fishman JE, Milikowski C, Ramsinghani R, Velasquez MV, Aviram G. US-guided core-needle biopsy of the breast: how many specimens are necessary? *Radiology* 2003; 226: 779-82.
- Helbich TH, Matzek W, Fuchsjager MH. Stereotactic and ultrasound-guided breast biopsy. *Eur Radiol* 2004; 14: 383-93.
- Hoorntje LE, Peeters PHM, Mali WPTHM, Borel Rinkes IHM. Vacuum-assisted breast biopsy: a critical review. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1676-83.
- Kettritz U, Rotter K, Schreer I, Murauer M, Schulz-Wendtland R, Peter D, et al. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients. A multicenter study. *Cancer* 2004; 100: 245-51.
- Kerlikowske K, Smith-Bindman R, Ljung BM, Grady D. Evaluation of abnormal mammography results and palpable breast abnormalities. *Ann Intern Med* 2003; 139: 274-84.
- Lee CH, Philpotts LE, Horvath LJ, Tocino I. Follow-up of breast lesions diagnosed as benign with stereotactic core-needle biopsy: frequency of mammographic change and false negative rate. *Radiology* 1999; 212: 189-94.
- Liao J, Davey DD, Warren G, Davis J, Moore AR, Samayoa LM. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy remains a valid approach in the evaluation of nonpalpable breast lesions. *Diagn*

Cytopathol 2004; 30: 325-31.

- Ljung B-M, Drejet A, Chiampi N, Jeffrey J, Goodson III W, Chew K, et al. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration biopsy is determined by physician training in sampling technique. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2001; 93: 263-8.
- Lorenzen J, Welger J, Lisboa BW, Riethof L, Grzyska B, Adam G. Percutaneous core needle biopsy of palpable breast tumors. Do we need US guidance? *Rofo* 2002; 174: 1142-6.
- Margolin FR, Kaufman L, Jacobs RP, Denny SR, Schrupf JD. Stereotactic core breast biopsy of malignant microcalcifications: diagnostic yield of cores with and cores without calcifications on specimen radiographs. *Radiology* 2004; 233: 251-4.
- Perlet C, Heywang-Kobrunner SH, Heinig A, Sitttek H, Casselman J, Anderson I, et al. Magnetic Resonance-Guided, Vacuum-assisted breast biopsy. *Cancer* 2006; 106: 982-90.
- Pijnappel RM, van den Donk M, Holland R, Mali WPTM, Peterse JL, Hendriks JHCL, et al. Diagnostic accuracy for different strategies of image-guided breast intervention in cases of nonpalpable breast lesions. *Br J Cancer* 2004; 90: 595-600.
- Shah VI, Raju U, Chitale D, Deshpande V, Gregory N, Strand V. False-negative core needle biopsies of the breast. *Cancer* 2003; 97: 1824-31.
- Verkooijen HM; Core Biopsy After Radiological Localisation (COBRA) Study Group. Diagnostic accuracy of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: results of a multicenter prospective study with 95% surgical confirmation. *Int J Cancer* 2002; 99: 853-9.
- Wallis M, Tardivon A, Helbich T, Schreer I. Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. *Eur Radiol* 2007; 17: 581-8.
- Westenend PJ, Sever AR, Beekman-De Volder HJ, Liem SJ. A comparison of aspiration cytology and core needle biopsy in the evaluation of breast lesions. *Cancer* 2001; 93: 146-50.
- Youk JH, Kim EK, Kim MJ, Lee JY, Oh KK. Missed breast cancers at US-guided core needle biopsy: how to reduce them. *Radiographics* 2007; 27: 79-94.

2.3.2 Verslaggeving pathologie

Zowel voor de beoordeling van cytologie als voor histologische naaldbiopten dient het verslag van de patholoog het volgende te bevatten (zie ook addendum pathologie, richtlijn behandeling van het mammacarcinoom):

- kwaliteit en beoordeelbaarheid;
- inhoudelijke beschrijving;
- beoordeling correlatie met de bevindingen bij beeldvorming (met name de aan- of afwezigheid van microcalcificaties);
- conclusie, waarbij aangeraden wordt de volgende categorieën te gebruiken:
 - o geen diagnose, onvoldoende materiaal; herhaling van onderzoek geïndiceerd;
 - o normale mamma, geen afwijkingen; overleg met radioloog over representativiteit; herhalen onderzoek bij twijfel;
 - o goedaardige laesie, nl (specificeren); indien beeldvorming wordt verklaard door bevindingen kan voor afwachtend beleid worden gekozen;
 - o verdacht voor maligniteit; in cytologie indicatie voor dikke naald of excisie; in dikke naald herhalen of excisie;
 - o maligne, nl (specificeer: invasief, in situ, primair, metastase, etc); vaststellen beleid in multidisciplinair overleg.

Desgevraagd aanvullend onderzoek (hormoonreceptoren, HER-2Neu (alleen biopten)). De term 'niet-representatief' kan alleen worden gebruikt in de conclusie na overleg met de radioloog.

De Europese richtlijnen staan eindcategorieën voor: C1 tot en met C5 voor cytologie en B1

tot en met B5 voor histologie. Het nadeel van deze categorieën is de categorie C3 voor cytologie (atypisch benigne) en B3 (onzeker benigne). Deze categorieën moeten zo min mogelijk worden toegepast, omdat op basis van deze categorieën geen duidelijk verder beleid is vast te stellen.

Literatuur

- Wells CA. Quality assurance guidelines for pathology. Cytological en histological non-operative procedures. In: European guidelines for quality assurance in breast screening and diagnosis. 4th Edition 2006, 221-256

2.3.3 Wat is het beleid t.a.v. begeleiding en follow-up bij vrouwen bij wie een benigne afwijking is vastgesteld?

Een benigne punctieuitslag moet steeds worden beoordeeld in het licht van de kliniek en de beeldvorming. Dit is het moeilijkste bij BI-RADS 4 (waarschijnlijk maligne) laesies, waarbij een benigne punctie-uitslag wordt verkregen. Daarnaast zijn er pathologische bevindingen, die benigne zijn, maar geassocieerd kunnen zijn met een verhoogd risico op maligniteit (zie ook 1.3.1) of met een verhoogde underestimate rate (zie ook 2.3.1).

Bij biopt-diagnose ADH worden percentages bijkomende maligniteit beschreven van meer dan 20% [Arpino, 2004; Kunju, 2007].

Bij de biopt-diagnose lobulaire neoplasie (atypische lobulaire hyperplasie, flat epithelial atypia en LCIS) wordt in 20-40% alsnog ADH of maligniteit in het excisiebipt aangetroffen [Arpino, 2004; Fajardo, 2004; Mahoney, 2006]. Bij de biopt-diagnose radial scar (complex scleroserende laesie) of papilloom wordt tussen 10-20% alsnog ADH of maligniteit in het excisiebipt aangetroffen [Cawson, 2003; Liberman, 2005; Lopez-Medina, 2006]. Er is een hogere frequentie bijkomende ADH en maligniteit in multipele papillomatosis dan bij een solitair papilloom [Liberman, 2005, Sydnor 2007].

Als eenduidig benigne punctieuitslagen gelden: een fibroadenoom of benigne hyperplasie, scleroserende lobulaire hyperplasie, fibro-cysteuze veranderingen, apocriene metaplasie, adenosis, solitair papilloom, normaal of fibreus mammaweefsel, lymfklier of cyste.

Een aparte groep vormen de laesies met verdenking phyllodestumor, hierbij wordt ruime excisie geadviseerd ter voorkoming van recidief. De meeste studies naar fout-negatieve resultaten zijn gebaseerd op follow-up met behulp van beeldvorming na 6, 12 en 24 maanden, waarbij de meeste fout-negatieve resultaten zijn ontdekt na 6 maanden. De gemiddelde fout-negatieve score bedraagt 4%, dit percentage verbetert bij toenemende expertise, meerdere en dikkere biopsieën (zie ook 2.3.1).

Conclusies

Niveau 2	<p>Bij biopt-diagnose atypische (ductale of lobulaire) hyperplasie, flat epithelial atypia, lobulair carcinoma in situ is de kans op bijkomende maligniteit 20-40%.</p> <p><i>B Arpino 2004, Kunju 2007, Cawson 2003, Liberman 2005, Lopez-Medina 2006</i></p>
Niveau 2	<p>Bij biopt-diagnose atypische papillomatose of radial scar (complex scleroserende laesie) is de kans op bijkomende ADH of maligniteit 10-20%.</p> <p><i>B Cawson 2003, Liberman 2005, Lopez-Medina 2006, Sydnor 2007</i></p>

Overige overwegingen

De studieresultaten naar fout-negatieve bevindingen zijn noodzakelijkerwijs gebaseerd op follow-up. Tevens werden in de meeste studies gemiddeld 5-6 dikke naaldbipten genomen of 20 11G bipten met vacuum-assisted biopsie-apparaat. Er is een verband tussen het percentage fout-negatieve bevindingen en het aantal verkregen bipten. Op het MDO moet derhalve steeds worden besproken of er sprake kan zijn van sample error of dat de biopsie-opbrengst zodanig representatief lijkt dat mammografische follow-up voldoende is [Lieberman, 2006; Wallis, 2007]. Bij twijfel is herhaling van de procedure of een diagnostische excisiebiopsie geïndiceerd. De compliance van de patient ten aanzien van mammografische follow-up is namelijk nooit volledig. Bij Lee (1999) bedroeg deze 84% en bij Kunju 77%.

Als gesproken kan worden van concordante benigne bevindingen is het risico op een gemist carcinoom niet groter dan dat na diagnostische excisiebiopsie en niet groter dan in de algemene populatie.

Aanbevelingen

De volgende pathologische bipt-diagnosen kunnen als eenduidig benigne worden beschouwd: fibroadenoom, benigne hyperplasie, scleroserende lobulaire hyperplasie, fibrocysteuze mastopathie, apocriene metaplasie, adenosis, solitair papilloom, normaal of fibreus mammaweefsel, lymfklier of cyste.

Bij het vaststellen van de diagnose 'benigne' moeten naast de pathologie-uitslag ook het aantal bipten en de mogelijke kans op sample error worden betrokken.

De kans op een fout-negatieve bevinding kan nooit worden uitgesloten, maar het risico is te vergelijken met dat van de algemene populatie, daarom is follow-up van de eenduidig benigne laesie buiten het BOB niet noodzakelijk.

De volgende pathologische bipt-diagnosen kunnen niet als eenduidig benigne worden beschouwd: atypische (ductale of lobulaire) hyperplasie, flat epithelial atypia, lobulair carcinoma in situ, radial scar (complex scleroserende laesie), papillomatose of phyllodestumor.

Er is sprake van een verhoogd risico op bijkomende maligniteit en/of op sample error. Daarom dient aansluitend aan de punctie diagnostische excisiebiopsie te worden verricht bij ADH, lobulaire neoplasie en phyllodestumor.

Bij radial scar (complex scleroserende laesie) en papillomatose kan afhankelijk van de mate van representativiteit van de bipten gekozen worden tussen diagnostische excisiebiopsie of jaarlijkse mammografische controle.

Bij de besluitvorming ten aanzien van beleid dient de correlatie tussen de pathologie en de beeldvorming te worden betrokken.

Literatuur

- Arpino G, Allred DG, Mohsin SK, Weiss HL, Conrow D, Elledge RM. Lobular neoplasia on core-needle biopsy – Clinical significance. *Cancer* 2004; 101: 242-50.
- Cawson JN, Malara F, Kavanagh A, Hill P, Balasubramaniam G, Henderson M. Fourteen gauge needle core biopsy of mammographically evident radial scars. *Cancer* 2003; 97: 345-51.
- Fajardo LL, Pisano ED, Caudry DJ, Gatsonis CA, Berg WA, et al. Stereotactic and sonographic large-core-biopsy of nonpalpable breast lesions: results of the Radiologic Diagnostic Oncology Group V Study. *Acad Radiol* 2004; 11: 292-308.
- Kunju LP, Kleer CG. Significance of flat epithelial atypia on mammotome core needle biopsy:

should it be excised? Human Pathol 2007; 38: 35-41.

- Lee CH, Philpotts LE, Horvath LJ, Tocino I. Follow-up of breast lesions diagnosed as benign with stereotactic core-needle biopsy: frequency of mammographic change and false negative rate. Radiology 1999; 212: 189-94.
- Liberman L, Tornos C, Huzjan R, Bartella L, Morris EA, Dershaw DD. Is surgical excision warranted after benign, concordant diagnosis of papilloma at percutaneous breast biopsy? Am J Roentgenol 2006; 186: 1328-34.
- López-Medina A, Cintora E, Múgica B, Operé E, Vela AC, Ibanez T. Radial scars diagnosed at stereotactic core-needle biopsy: surgical biopsy findings. Eur Radiol 2006; 16: 1803-10.
- Mahoney MC, Robinson-Smith TM, Shaughnessy EA. Lobular neoplasia at 11-Gauge Vacuum-assisted Stereotactic biopsy: Correlation with surgical excisional biopsy and mammographic follow-up. Am J Roentgenol 2006; 187: 949-54.
- Sydnor MK, Wilson JD, Hijaz TA, Davis Massey H, Shaw de Paredes ES. Underestimation of the presence of breast carcinoma in papillary lesions initially diagnosed at core-needle biopsy. Radiology 2007; 242: 58-62.
- Wallis M, Tardivon A, Helbich T, Schreer I. Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. Eur Radiol 2007; 17: 581-8.

2.3.4 Preoperatieve stadiëring

Bij welke patiënten is preoperatief een echografie van de oksel geïndiceerd naast de schildwachtklierprocedure (SWK)?

Beschrijving van de literatuur

In totaal werden 71 artikelen gescreend op titel en abstract waarbij werd geselecteerd voor artikelen waarin echografisch onderzoek van okselklieren werd gecombineerd met echogelegeide cytologie van een (suspecte) lymfklier. Er werden 17 artikelen opgevraagd en nader bestudeerd en er werd nog een enkel artikel gevonden via een referentielijst. Alleen artikelen waarin echografisch onderzoek van okselklieren gecombineerd met echogelegeide cytologie het hoofdonderwerp was, werden uiteindelijk geselecteerd.

In de meeste gepubliceerde studies wordt echografie van de oksel pre-operatief toegepast bij patiënten met een klinisch negatieve okselstatus. Bonnema (1997) verrichtte bij alle patiënten een okselklierdissectie, de overige publicaties verrichtten in eerste instantie alleen een okselklierdissectie bij patiënten met een cytologisch positieve lymfklier, de overige patiënten kwamen in aanmerking voor een SWK en zondig in tweede instantie voor een okselklierdissectie. Voor deze studie geldt dan ook dat de patiënt in principe in aanmerking kwam voor een SWK. In al deze studies was de pathologie van verwijderde lymfklieren de gouden standaard. De meeste studies gebruiken echografische criteria om gedetecteerde lymfklieren als verdacht te bestempelen en te selecteren voor cytologie. In een studie waarin geen onderscheid tussen verdachte en niet-verdachte klieren werd gemaakt werden de meeste niet-beoordeelbare puncties gerapporteerd [Kuenen-Bouwmeester, 2003]. In andere studies is dit aantal beduidend lager hoewel de indruk bestaat dat er sprake is van exclusie van niet-beoordeelbare puncties. In een studie was de beste echografische voorspeller van een lymfkliermetastase de maximale cortexdikte waarbij een optimaal afkappunt van > 2,3 mm werd gevonden [Deurloo, 2003]. Het aantal fout-positieve puncties varieert van 0 tot 7,5%. De reductie in het aantal SWK's varieert van 1 tot 26%, waarschijnlijk mede door verschillen in het aantal lymfklierpositieve patiënten in de verschillende studies.

Conclusies

Niveau 3	<p>Bij echografisch onderzoek van de okselklieren moet een cortextdikte >2,3 mm als optimaal afkappunt worden beschouwd voor acceptabele opbrengst van de cytologie.</p> <p><i>B Deurloo 2003</i></p>
-----------------	--

Niveau 2	<p>Cytologie van echografisch afwijkende okselklieren leidt tot reductie van het aantal SWK's.</p> <p><i>B Bonnema 1997, de Kanter 1999, Bedrosian 2003, Sapino 2003, Deurloo 2003, van Rijk 2006</i></p>
-----------------	---

Overige overwegingen

Echografie met cytologie van de okselklieren is een weinig belastende procedure. De procedure zou ook kunnen worden toegepast bij mamma-afwijkingen die radiologisch als BI-RADS 4 of 5 worden beoordeeld voordat een definitieve pathologiediagnose beschikbaar is. Cytologie van okselklieren lijkt niet te interfereren met de SWK hoewel systematisch onderzoek daarvan ontbreekt. Bij patiënten die in aanmerking komen voor neoadjuvante therapie (en met klinisch verdachte okselklieren) kan echogeleide cytologie worden overwogen ter documentatie van de okselklierstatus [Krishnamurty, 2002; Oruwari, 2002].

Aanbeveling

Bij middels pathologisch onderzoek bewezen mammacarcinoom danwel bij sterk vermoeden daarop (BI-RADS 4 of 5) wordt echografisch onderzoek van de oksel met cytologie van suspecte klieren aangeraden. Bij bewezen metastase kan een eenstapsprocedure voor de chirurgische behandeling van mamma en oksel worden gevolgd. Bij patiënten die in aanmerking komen voor neoadjuvante chemotherapie kan echografisch onderzoek van de oksel met cytologie van suspecte klieren worden overwogen worden ter documentatie van regionale uitbreiding van het carcinoom.

Literatuur

- Bedrosian I, Bedi D, Kuerer HM, Fornage BD, Harker L, Ross MI, et al. Impact of clinicopathological factors on sensitivity of axillary ultrasonography in the detection of axillary nodal metastases in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1025-30.
- Bonnema J, van Geel AN, van Ooijen B, Mali SP, Tjiam SL, Henzen-Logmans SC, et al. Ultrasound-guided aspiration biopsy for detection of nonpalpable axillary node metastases in breast cancer patients: new diagnostic method. *World J Surg* 1997; 21: 270-4.
- de Kanter AY, van Eijck CH, van Geel AN, Kruijt RH, Henzen SC, Paul MA, et al. Multicentre study of ultrasonographically guided axillary node biopsy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1999; 86: 1459-62.
- Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, Muller SH, Kroger R, Peterse JL, et al. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1068-73.
- Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG, Edieken BS, Fornage BD, Kuerer HM, et al. Role of ultrasound-guided fine-needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 982-8.
- Kuenen-Boumeester V, Menke-Pluymers M, de Kanter AY, Obdeijn IM, Urich D, Van Der Kwast TH. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients. A preoperative staging procedure. *Eur J Cancer* 2003; 39: 170-4.

- Oruwari JU, Chung MA, Koelliker S, Steinhoff MM, Cady B. Axillary staging using ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 2002; 184: 307-9.
- Sapino A, Cassoni P, Zanon E, Fraire F, Croce S, Coluccia C, et al. Ultrasonographically-guided fine-needle aspiration of axillary lymph nodes: role in breast cancer management. *Br J Cancer* 2003; 88: 702-6.
- Van Rijk MC, Deurloo EE, Nieweg OE, Gilhuijs KG, Peterse JL, Rutgers EJ, et al. Ultrasonography and fine-needle aspiration cytology can spare breast cancer patients unnecessary sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 31-35.

2.3.5 MRI bij PA-bevestigd mammacarcinoom

Heeft het zin, na het stellen van de diagnose mammacarcinoom (middels PA), MRI te gebruiken om het verdere beleid te bepalen (door iets te zeggen over o.a. tumorgrootte, multifocaliteit, multicentraliteit)?

Moeten vrouwen met een pre-operatieve diagnose invasief lobulair carcinoom een MRI ondergaan ter bepaling van de uitgebreidheid en multifocaliteit van de tumor?

Beschrijving van de literatuur

Van de 14 artikelen die full-text voor deze vraag werden beoordeeld, bleken uiteindelijk 11 artikelen geschikt om de uitgangsvragen te beantwoorden. Raadpleging van referentielijsten en experts leverde twee extra studies en een overzichtsartikel op. Een evidence-tabel van de artikelen is in bijlage 3 opgenomen.

Tumorgrootte, multifocaliteit, multicentriciteit en bilateraliteit.

De grootte van het mammacarcinoom is richtinggevend voor de primaire behandeling. De grootte kan worden bepaald door middel van klinisch borstonderzoek, mammografie, echografie en MRI. De accuratesse van de verschillende modaliteiten wordt beïnvloed door de grootte van de tumor en de lokalisatie in de borst. Ook speelt mee of de tumor scherp afgrensbaar is, een diffuus infiltratieve groeiwijze heeft of dat er sprake is van een intraductale component [Berg, 2004]. In een groep patiënten met 880 invasieve carcinomen was significant vaker sprake van multicentriciteit, als er sprake was van een onscherp begrensde tumor met sterk infiltrerende begrenzingen, met name als er ook LCIS aanwezig was [Lesser, 1982].

In 2005 verscheen de prospectieve trial van Wiener (2005), waarin onder andere werd gekeken of het beleid veranderde door het uitvoeren van een MRI. In 8 van de 44 patiënten (18%) met een pathologisch bevestigd mammacarcinoom veranderde het beleid van borstsparende therapie naar mastectomie door de op MRI bepaalde tumorgrootte.

Zhang (2002) bekeek 54 patiënten met mammacarcinoom: 47 patiënten zouden op basis van mammografie en echografie mammasparende therapie ondergaan. Op basis van een preoperatieve MRI veranderde het beleid bij 7 patiënten, deze werden alsnog behandeld met mastectomie. In de prospectieve studie van Deurloo (2006), waarin alleen kandidaten voor mammasparende therapie werden geïnccludeerd, vertoonden onscherp begrensde, irregulaire tumoren bij jongere patiënten in 50% een meer accurate meting met MRI in vergelijking met mammografie. Er was soms sprake van overschatting door MRI (4%).

In de prospectieve trial van Sardanelli (2004) werd MRI bij 153 patiënten, die mastectomie ondergingen vergeleken met mammografie. MRI bleek sensitiever ten aanzien van multifocaliteit en multicentriciteit bij dens klierweefsel (sensitiviteit 81% respectievelijk 60%),

maar niet bij weinig klierweefsel.

Van Goethem (2000) onderzocht de waarde van pre-operatieve MRI bij dens klierweefsel. De sensitiviteit van MRI voor het aantonen van de tumor was 98% (mammografie 83%, echografie 70,8%). MRI onderschatte in 12,5% de grootte of uitbreiding van de tumor (mammografie 37%, echografie 40%). 20 patiënten hadden multifocale of multicentrische laesies: MRI toonde deze in 100% van de gevallen aan (mammografie 35%, echografie 30%). De fout-positieve uitslagen bedroegen respectievelijk 23%, 12,5% en 14%.

Berg (2004) heeft prospectief gekeken naar de accuratesse van mammografie, echografie en MRI voor het bepalen van de lokale tumoruitbreiding bij 177 carcinomen. Ook hier was bij MRI soms sprake van overschatting (6%). Als sprake is van klierweefselinvolutie, zijn zowel mammografie als echografie voldoende betrouwbaar, tenzij er sprake is van een omgevende extratumorale component [Snelling, 2004].

MRI is dus vooral sensitiever is bij dens klierweefsel. Aangezien de combinatie mammografie en echografie bij een groot deel van de patiënten voldoet, is een pre-operatief MRI-onderzoek niet zondermeer bij iedereen geïndiceerd. Bij Hlawatsch (2001) had 7% significant baat bij het onderzoek met betrekking tot de operatiekeuze, bij Bedrosian (2003) was dit 16,5%. Bij patiënten met de diagnose primair mammacarcinoom, waarbij gekeken werd naar de aanwezigheid van een contralaterale tumor, werden gemiddeld 5% additionele haarden gevonden [Lehmann, 2007]. In de multicenterstudie van Lehman (2007) werden bij 969 vrouwen 30 contralaterale tumoren gevonden, 50% DCIS en tubulaire laesies en 50% invasieve tumoren. Voor de detectie van deze tumoren waren in totaal 1000 MRI's en 121 biopsieën noodzakelijk. In deze studie werden in preventief uitgevoerde mastectomieën drie invasieve carcinomen gevonden, die de MRI had gemist.

DCIS

De omvang van een DCIS wordt in aanwezigheid van microcalcificaties primair vastgesteld met mammografie. Echter, niet elke DCIS presenteert zich in combinatie met microcalcificaties. Als er sprake is van een invasief carcinoom met een extensieve intraductale component, is MRI nauwkeuriger dan mammografie, dat vaker een onderschatting geeft [Deurloo, 2005].

DCIS kan op MRI een zeer specifiek beeld van segmentele en lineaire aankleuring geven. De nauwkeurigheid van MRI bij patiënten met DCIS voor het voorspellen van multicentriciteit, resttumor en verborgen invasie bleek groter dan van mammografie. Ook de negatief voorspellende waarde van MRI is hoog. Dit zou het aantal mastectomieën bij DCIS kunnen verkleinen [Morakkabati-Spitz, 2005; Hwang, 2003].

Invasief lobulair carcinoom

De invasieve lobulaire carcinomen maken ongeveer 10% uit van alle mammacarcinomen, er zijn aanwijzingen, dat hun incidentie toeneemt [Li, 2003]. Ze hebben vaker dan invasieve ductale carcinomen een diffuse groeiwijze, zonder microcalcificaties, waardoor het mammogram fout-negatief kan zijn [Arpino, 2004; Berg, 2004]. De grootste kans op multipole tumorhaarden treedt op bij het invasief lobulair carcinoom (ILC) met LCIS component.

Quan (2003) bekeek retrospectief de resultaten van 65 patiënten met invasief lobulair carcinoom: er werden bij 22% ipsilateraal additionele laesies gevonden, in 9% contralateraal. Boetes (2004) bekeek retrospectief de resultaten van mammografie, echografie en MRI bij patiënten met invasief lobulair carcinoom: MRI had de laagste fout-negatieve waarde (0%) bij

het preoperatief bepalen van de tumorgrootte en de hoogste nauwkeurigheid (75% juiste inschatting, 14% onderschatting en 11% overschatting van de tumorgrootte).

Conclusies

Niveau 2	<p>MRI benadert de precieze tumorgrootte gemiddeld beter dan klinisch borstonderzoek, mammografie en echografie, met name in borsten met dens klierweefsel.</p> <p>A2 <i>Berg 2004, Sardanelli 2004, Deurloo 2005</i> B <i>Van Goethem 2004, Snelling 2004</i></p>
Niveau 2	<p>MRI heeft in vergelijking met mammografie en echografie de hoogste nauwkeurigheid in het preoperatief bepalen van additionele tumorhaarden en bilateraliteit.</p> <p>Dit geldt vooral voor het invasieve lobulaire carcinoom, maar ook voor het invasief ductale carcinoom en voor het intraductale carcinoom.</p> <p>A2 <i>Deurloo 2005, Sardanelli 2004, Lehman 2007</i> B <i>Bedrosian 2003</i></p>
Niveau 2	<p>MRI heeft in vergelijking met mammografie en echografie de hoogste nauwkeurigheid in het preoperatief bepalen van de tumorgrootte van het invasieve lobulaire carcinoom.</p> <p>B <i>Boetes 2004, Quan 2003</i></p>
Niveau 3	<p>Bij patiënten met DCIS lijkt MRI sensitiever en heeft het een hogere negatief voorspellende waarde dan mammografie met betrekking tot multicentriciteit, resttumor en het aantonen van een invasieve component.</p> <p>B <i>Hwang 2003</i></p>
Niveau 2	<p>Het percentage overschatting van tumorgrootte met MRI varieert van 4% tot 11%.</p> <p>A2 <i>Deurloo 2005; Berg 2004</i> B <i>Hwang 2003</i></p>

Overige overwegingen

De effecten van de implementatie van MRI met betrekking tot de mortaliteit en de duur van ziektevrije overleving zijn nog onbekend. Wel wordt er in diverse studies melding gemaakt van verandering in beleid door toepassen van de MRI met betrekking tot de keuze tussen mammasparende ingreep en mastectomie. Er is dan vooral sprake van conversie van een mammasparende ingreep naar een mastectomie [Wiener, 2005; Zhang, 2002; Deurloo, 2006; Bedrosian, 2003].

In een overzichtsartikel van Morrow (2006) en een editorial in JAMA van Morris (2004)

worden een tweetal kanttekeningen geplaatst:

1. Een ten onrechte uitgevoerde mammasparende behandeling is in minder dan 5% terug te voeren op recidief-tumorgroei doordat de snijvlakken niet tumorvrij waren.
2. De waarde van de additionele lokalisaties van tumor werd al in de jaren 70 onderkend. Het feit dat de overleving na mammasparende behandeling niet significant verschilt van mastectomie [Fisher, 2002] geeft aan, dat de combinatie van mammasparende chirurgie en radiotherapie in een groot aantal gevallen toch effectief blijkt te zijn.

Anderzijds groeit het inzicht, dat bij de langetermijnprognose van een lokaal recidief na mammasparende operatie de grootte en de locatie van het recidief wel degelijk van belang zijn [Voogd, 2005].

MRI is toenemend beschikbaar in Nederlandse klinieken, maar men moet zich wel realiseren, dat lang niet iedere patiënte zal profiteren van de preoperatieve MRI. Een te lage indicatiedrempel zal bovendien gevolgen hebben voor de duur van het pre-operatieve traject: de pre-operatieve MRI onderzoeken zullen interfereren met de gewenste korte wachttijden tussen diagnosestelling en OK, zeker als punctie van incidentele bevindingen geïndiceerd wordt geacht.

Aanbevelingen

Na het stellen van de diagnose mammacarcinoom (middels PA) wordt preoperatieve MRI geadviseerd bij vrouwen met mammacarcinoom die een mammasparende behandeling overwegen, terwijl de tumor slecht afgrensbaar, zich in dens klierweefsel bevindt of als er sprake is van extensieve intraductale component.

Hierbij speelt mee of er additionele prognostisch ongunstige factoren bestaan ten aanzien van het optreden van een lokaal recidief.

Bovenstaande aanbeveling geldt voor alle typen mammacarcinoom: invasief lobulair, ductaal en DCIS.

Literatuur

- Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res* 2004; 6: R149-56.
- Bedrosian I, Mick R, Orel SG, Schnall M, Reynolds C, Spitz FR, et al. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer* 2003; 98: 468-73.
- Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004; 233: 830-49.
- Boetes C, Veltman J, van Die L, Bult P, Wobbes T, Barentsz JO. The role of MRI in invasive lobular carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 86: 31-7.
- Bone B, Szabo BK, Perbeck LG, Veress B, Aspelin P. Can contrast-enhanced MR imaging predict survival in breast cancer? *Acta Radiol* 2003; 44: 373-8.
- Deurloo EE, Klein Zeggelink WF, Teertstra HJ, Peterse JL, Rutgers EJTh, Muller SH, et al. Contrast-enhanced MRI in breast cancer patients eligible for breast conserving therapy: complementary value for subgroups of patients. *Eur Radiol* 2006;16:692-701.
- Deurloo EE, Peterse JL, Rutgers EJ, Besnard AP, Muller SH, Gilhuijs KG. Additional breast lesions in patients eligible for breast-conserving therapy by MRI: impact on preoperative management and potential benefit of computerised analysis. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1393-401.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomised trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus

- irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002; 347: 1233-41.
- Hlawatsch A, Teifke A, Schmidt M, Thelen M. Preoperative assessment of breast cancer: sonography versus MR Imaging. Am J Roentgenol 2001; 179: 1493-501.
 - Hwang ES, Kinkel K, Esserman LJ, Lu Y, Weidner N, Hylton NM. Magnetic resonance imaging in patients diagnosed with ductal carcinoma-in-situ: value in the diagnosis of residual disease, occult invasion, and multicentricity. Ann Surg Oncol 2003; 10: 381-8.
 - Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L, et al. MRI Evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. N Engl J Med 2007; 356: 1295-303.
 - Lesser ML, Rosen PP, Kinne DW. Multicentricity and bilaterality in invasive breast carcinoma. Surgery 1982; 91: 234-40.
 - Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Trends in incidence rate of invasive lobular and ductal breast carcinoma. JAMA 2003; 289: 1421-4.
 - Morakkabati-Spitz N, Leutner C, Schild H, Traeber F, Kuhl C. Diagnostic usefulness of segmental and linear enhancement in dynamic breast MRI. Eur Radiol 2005; 15: 2010-7.
 - Morris M. Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer. One step forward, two steps back? JAMA 2004; 292: 2779-80.
 - Morrow M, Freedman G. A clinical oncology perspective on the use of breast MR. MRI Clin North Am 2006; 14: 363-78.
 - Pediconi F, Occhiato R, Venditti F, Fraioli F, Napoli A, Votta V, et al. Radial scars of the breast: contrast-enhanced magnetic resonance mammography appearance. Breast J 2005; 11: 23-8.
 - Quan ML, Sclafani L, Heerdt AS, Fey JV, Morris EA, Borgen PI. Magnetic resonance imaging detects unsuspected disease in patients with invasive lobular cancer. Ann Surg Oncol 2003; 10: 1048-53.
 - Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P, Bazzocchi M, Fausto A, Simonetti G, et al. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. Am J Roentgenol 2004; 183: 1149-57.
 - Snelling JD, Abdullah N, Brown G, King DM, Moskovic E, Gui GP. Measurement of tumour size in case for breast cancer therapy by clinical assessment and ultrasound. Eur J Surg Oncol 2004; 30: 5-9.
 - Van Goethem M, Biltjes IG, De-Schepper AM. Indications for MR mammography. A Belgian study. JBR BTR 2000; 83: 126-9.
 - Voogd AC, Rutgers EJT, van Tienhoven G. Long-term prognosis of patients with local recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer. Eur J Cancer 2005; 41: 2637-44.
 - Wiener JI, Schilling KJ, Adami C, Obuchowski NA. Assessment of suspected breast cancer by MRI: a prospective clinical trial using a combined kinetic and morphologic analysis. Am J Roentgenol 2005; 184: 878-86.
 - Zhang Y, Fukatsu H, Naganawa S, Satake H, Sato Y, Ohiwa M, et al. The role of contrast-enhanced MR mammography for determining candidates for breast conservation surgery. Breast Cancer 2002; 9: 231-9.

2.4 Organisatie

Wat zijn de kwaliteitseisen met betrekking tot communicatie, begeleiding, psychosociale zorg en gestructureerde bereikbaarheid voor naar het mammateam verwezen vrouwen?

Is het wenselijk dat de volledige diagnostiek inclusief pathologie in één dag moet worden afgerond?

De diagnostiek en begeleiding van vrouwen met mammapathologie dient plaats te vinden

door een team van professionals met specifieke expertise in de mammapathologie: het mammateam. De behandeling, follow-up en begeleiding van vrouwen bij wie een mammacarcinoom wordt vastgesteld, wordt uitgevoerd door dit zelfde team. Dit team bestaat tenminste uit een chirurg-oncoloog, radioloog, patholoog, radiotherapeut-oncoloog, internist-oncoloog en een ervaren mammacare-verpleegkundige/nurse practitioner.

De diagnostiek van mammapathologie dient bij voorkeur plaats te vinden op een multidisciplinaire mammapolikliniek met een beperkte toegangstijd (maximaal 5 werkdagen). De polikliniek is op een dergelijke wijze georganiseerd, dat alle diagnostische onderzoeken (palpatie door de chirurg, beeldvormend onderzoek en cytologie of histologie) op één dag kunnen worden uitgevoerd. Dit geldt met name voor de palpabele tumoren.

In alle gevallen geldt, dat het aantal bezoeken aan de mammapolikliniek tot een minimum beperkt dient te blijven. Aan veel vrouwen kan dan dezelfde dag nog de uitslag verteld worden. Dit geldt met name voor patiënten bij wie geen afwijkingen worden aangetoond of met een benigne afwijking. Steeds wordt gestreefd naar het minimaliseren van het interval tussen de diagnostische tests en het geven van de uitslagen (>90% van de vrouwen wordt de uitslag (benigne of maligne) binnen 5 werkdagen verteld).

Wekelijks belegt het mammateam een multidisciplinair overleg. Tijdens dit overleg worden de diagnostische bevindingen van de chirurg, radioloog en patholoog gezamenlijk besproken. Hierbij dient de mammacare-verpleegkundige structureel aanwezig te zijn. Voorafgaand aan dit overleg hebben zij onafhankelijk van elkaar een oordeel geformuleerd. Het doel van het overleg is:

- Het opstellen van een zo goed mogelijk behandelplan en harmonisatie van de begeleiding in geval er sprake is van een mammacarcinoom;
- Het opstellen van het nadere diagnostisch beleid wanneer onzekerheid over de diagnose bestaat dan wel met grote zekerheid gezamenlijk vaststellen dat het geen maligniteit betreft.

Mede door dit overleg wordt nagestreefd, dat bij tenminste 90% van de patiënten met een mammacarcinoom de diagnose met zekerheid preoperatief gesteld is door cytologisch of histologisch onderzoek.

Begeleiding

De diagnose 'maligniteit' dient op professionele wijze door de chirurg van het mammateam aan de patiënte te worden verteld. Het verdient aanbeveling om patiënten een naaste mee te laten nemen, wanneer de uitslagen besproken worden. Hierna wordt een gesprek met een mammacare-verpleegkundige aangeboden. De mammacare-verpleegkundige geeft tijdens dit gesprek voorlichting, steun en begeleiding bij het nemen van een weloverwogen beslissing over de behandeling. Tijdens een tweede gesprek met de chirurg, eventueel in aanwezigheid van de mammacare-verpleegkundige, wordt met de patiënte over het uiteindelijke behandelbeleid besloten. Vervolgafspraken worden gemaakt en de patiënte dient te weten hoe de mammacare-verpleegkundige of de specialist te bereiken.

Structurele bereikbaarheid

Het diagnostisch traject is complex, in het bijzonder voor vrouwen die tijdens het traject multidisciplinaire zorg behoeven, zoals in geval van een familiair mammacarcinoom of een locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom. Dit betreft niet alleen de organisatie maar ook de daadwerkelijke begeleiding van de vrouwen. Er moet voldoende tijd uitgetrokken worden om de verschillende pre-operatieve onderzoeken met de patiënte te bespreken, waarom zij

wel of niet voor bepaalde onderzoeken in aanmerking komt en het moet de patiënte duidelijk zijn, waar zij zich kan vervoegen als zij nog vragen heeft. Uit onderzoek blijkt dat een ervaren mammacare-verpleegkundige/nurse practitioner bij uitstek geschikt is als coördinator van de diagnostiek op de mammapolikliniek. In deze rol kan zij tevens als aanspreekpunt fungeren voor vrouwen die de mammapoliklinieken bezoeken, hetgeen een verbetering geeft van de continuïteit en kwaliteit van zorg [Braithwaite, 2005; Burnet, 2004; Haward, 2003; BVN, 2003; Raatgever, 2002; Stacey, 2002] (zie ook 1.3.4).

Aanbevelingen

Er moet gestreefd worden naar het minimaliseren van het interval tussen de diagnostische tests en het geven van de uitslagen: bij >90% van de vrouwen wordt de uitslag (benigne of maligne) binnen 5 werkdagen meegedeeld.

Bij tenminste 90% van de patiënten met een mammacarcinoom dient de diagnose met zekerheid preoperatief gesteld te zijn door cytologisch of histologisch onderzoek.

De werkgroep is van mening dat de ervaren mammacare-verpleegkundige of een nurse practitioner mammacare een belangrijke rol heeft bij de coördinatie van het diagnostisch traject. In die hoedanigheid kan zij het vaste aanspreekpunt/vraagbaak zijn voor de vrouwen die multidisciplinaire hulp behoeven.

Literatuur

- BorstkankerVereniging Nederland. Kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief voor onderzoek en behandeling van vrouwen en mannen met borstkanker. BVN, Utrecht, 2003.
- Braithwaite D, Sutton S, Mackay J, Stein J, Emery J. Development of a risk assessment tool for woman with family history of breast cancer. *Cancer Detect Prev* 2005; 29: 433-9.
- Burnet K, Chapman D, Wishart G, Purushotham A. Nurse specialists in breast care: a developing role. *Nurs Stand* 2004; 18: 38-42.
- Haward R, Amir Z, Borrill C, Dawson J, Scully J, West M, et al. Breast cancer teams: the impact of constitution, new cancer workload, and methods of operation on their effectiveness. *Br J Cancer* 2003; 89: 15-22.
- Raatgever M. De meerwaarde van de nurse practitioner op de mammapolikliniek *Oncologica* 2002; 1: 26-8.
- Stacey D, DeGrasse C, Johnston L. Addressing the support needs of woman at high risk for breast cancer: evidence-based care by advanced practice nurses. *Oncology Nursing Forum* 2002; 29: E77-84.

Bijlage 1. Resultaten Knelpuntenanalyse

In september 2005 is de richtlijnwerkgroep 'diagnostiek van het mammacarcinoom' van start gegaan. Om te inventariseren welke vragen en knelpunten er in Nederland leven rond dit onderwerp is een zogenaamde knelpuntenanalyse uitgevoerd.

Na de eerste vergadering van de kernwerkgroep is daartoe een enquête verstuurd naar:

- de gehele werkgroep screening en diagnostiek van het mammacarcinoom (kernwerkgroep en klankbordwerkgroep);
- regionale mammawerkgroepen van de IKC's;
- NABON forum;
- Listserver Doorbraak mammacarcinoom;
- Alle screeningsradiologen;
- Nederlands Huisartsen Genootschap;
- BorstkankerVereniging Nederland.

Op 30 november 2005 zijn 33 enquêtes retour ontvangen. Gevraagd is naar prioritering van een lijst met mogelijke knelpunten waarop de richtlijn een antwoord kan geven, waarbij elke respondent vijf knelpunten uit een lijst van 21 onderstaande knelpunten kon selecteren. De frequentie waarmee dit is gedaan is in onderstaande tabel weergegeven. Deze lijst is aangevuld met aanvullende knelpunten die door de respondenten zijn genoemd.

Tabel 1. Resultaten knelpuntenanalyse.

Knelpunt	Frequentie	Relatie met andere documenten
Screening binnen het bevolkingsonderzoek (BOB)		
1. Er is onduidelijkheid of het bevolkingsonderzoek uitgebreid moet worden naar vrouwen van 40-50 jaar (wordt door sommigen als leeftijdsdiscriminatie ervaren, ook >75).	9	Richtlijn 2000, p. 14 en 21
2. Er is geen uniformiteit in Nederland over de informatieoverdracht vanuit het bevolkingsonderzoek naar de kliniek en vice versa (incl. fotomateriaal).	6	
3. Tekst opnemen over de resultaten van de Nederlandse screening in relatie tot de internationale gegevens (bijv. fout-positieve uitslagen).	Nieuw genoemd	
4. Verwijzing uit BOB niet 'egaal' in de tijd (pieken en dalen in toeloop naar ziekenhuizen).	Nieuw genoemd	
5. Pijn en bejegening worden blijkbaar bij screening anders ervaren dan tijdens symptoomdiagnostiek. Voorlichting.	Nieuw genoemd	
Screening buiten het bevolkingsonderzoek		
6. Is er uit oogpunt van behandeling van mammacarcinoom reden voor 'spoed DNA diagnostiek' in geselecteerde gevallen? Beleid omtrent aanvragen van DNA-diagnostiek: door klinisch geneticus of chirurg? Met onderscheid diagnostisch versus presymptomatisch.	Nieuw genoemd	
7. Is de (toekomstige) plaats van genetische profielen van mammacarcinoom als maat voor aanwezigheid van erfelijke aanleg onderwerp voor de werkgroep?	Nieuw genoemd	
8. Gestructureerde bereikbaarheid bij patiënten met familiair mammacarcinoom, wie doet de triage (huisarts, laagdrempelige tweedelijns voorziening)?	Nieuw genoemd	
9. Er is onduidelijkheid over de plaats van screening op ovariumcarcinoom bij vrouwen met een familiale belasting voor	1	

mammacarcinoom/ovariumcarcinoom.		
10. Er is onduidelijkheid over de plaats van de mammografie bij zeer jonge genmutatiedraagsters met betrekking tot de stralenbelasting.	11	
11. Is er advies mogelijk (t.a.v. leefstijlfactoren) of chemopreventie bij erfelijke/familiaire mammacarcinoom?	Nieuw genoemd	
12. Er is behoefte aan risicostratificatie van vrouwen met: a. Hoog-risico benigne afwijkingen van de mamma; b. DCIS; c. LCIS; d. Mammacarcinoom in de familie; e. Genetische belasting voor mammacarcinoom; f. Mammacarcinoom in de voorgeschiedenis.	17	Richtlijn 2000, update tabel 1, p. 40
13. Als gevolg van de incomplete risicostratificatie is het onduidelijk welke risicogroepen in aanmerking zouden moeten komen voor screening buiten het bevolkingsonderzoek.	8	
Beeldvormende diagnostiek		
14. Er is onduidelijkheid over de rol van MRI bij screening buiten het bevolkingsonderzoek.	7	
15. Er is onduidelijkheid over de rol van MRI als aanvulling op mammografie en echografie bij het vaststellen van een mammacarcinoom.	8	
16. Er is onduidelijkheid over de rol van MRI bij de pre-operatieve diagnostiek bij een pathologisch bevestigd mammacarcinoom.	5	
17. De rol van de echografie van de oksel bij een BI-RADS 4 of 5 mammacarcinoom in relatie tot de sentinel node procedure is onduidelijk.	2	
18. Er is onduidelijkheid over de beschikbaarheid van de vacuüm-assisted biopsy apparatuur en de plaats hiervan in de pre-operatieve diagnostiek.	0	
19. De verslaglegging (volgens BI-RADS) van de radiologie verloopt op dit moment niet optimaal, waardoor de afstemming met de overige disciplines niet optimaal is.	5	
20. De afweging stralingsbelasting van het mammogram in relatie tot de startleeftijd bij het mammogram.	7	
21. Radiologische expertise: a. Gebruik van sterk wisselende herhaaladviezen na het BOB b. Met enige regelmaat is de diagnostiek van bij screening gevonden afwijkingen moeizaam, bijv. klein groepje microcalcificaties, zeer kleine laesie, alleen met MRI gedetecteerde laesies.	Nieuw genoemd	Update richtlijn 2000, p. 65-70
Pathologie en beleid		
22. Er is onduidelijkheid over in welke situaties histologische bevestiging middels naaldbiopsie vereist is en wanneer cytologische bevestiging voldoende is (wat zijn voor- en nadelen en in hoeverre zijn lokale verschillen in faciliteiten acceptabel?). Cytologische diagnostiek bij klinisch niet palpabele laesies zou niet geïndiceerd zijn.	3	Richtlijn 2000, update p. 53
23. Het is de vraag of het wenselijk is dat volledige diagnostiek inclusief pathologie in 1 dag moet worden afgerond (wenselijkheid, psychische belasting, efficiëntie organisatie, kosten).	12	
24. Er is behoefte aan eenduidig beleid betreffende vrouwen met een benigne afwijking van de mamma.	4	Richtlijn 2000, p. 47-48
25. Er is verschil in beleid bij vrouwen met BI-RADS categorie 3 (waarschijnlijk benigne afwijking), waarbij middels punctie geen eenduidig benigne diagnose is gesteld.	5	
26. De verslaglegging van de pathologie verloopt op dit moment niet optimaal, waardoor de afstemming met de overige disciplines niet	5	

optimaal is (stand van zaken elektronisch aanvragen en verslaglegging).		
Kliniek en beleid		
27. Er is onduidelijkheid over het beleid bij vrouwen met mammacarcinoom in de voorgeschiedenis, die uit specialistische controle zijn ontslagen. De follow-up ten aanzien van lokaal recidief of tweede primaire tumor gebeurt nu deels via het BOB, deels via de huisarts en deels worden deze vrouwen helemaal niet gescreend (deze onduidelijkheid bestaat zelfs bij vrouwen met een familiair mammacarcinoom).	13	
28. Er is onvoldoende duidelijkheid over de rol van klinisch onderzoek (palpatie) bij screening van risicogroepen en follow-up.	4	Richtlijn 2000, p. 43
29. De taken en verantwoordelijkheden van de nurse-practitioner en die van de mammacare-verpleegkundige bij de screening, diagnostiek en de follow-up van mammacarcinoom zijn niet duidelijk.	11	
30. Gestructureerde bereikbaarheid bij patiënten die multidisciplinaire zorg behoeven (bijv. familiair mammacarcinoom, locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom).	Nieuw genoemd	Richtlijn 2000, p. 28
31. Verwijscriteria voor gespecialiseerde mammapoli vanuit huisarts. Is dit iets voor een LTA?	Nieuw genoemd	NHG Standaard 2002, Richtlijn 2000, p. 47-48
Overig		
32. Gebrek aan (centrale) registratie en terugkoppeling, uniformiteit in verwijsformulieren.	Nieuw genoemd	
33. Implementatie van multidisciplinair overleg. Hierbij moet aanwezig zijn: internist, chirurg, radioloog, patholoog en radiotherapeut.	Nieuw genoemd	Richtlijn 2000, p. 28
34. Kwaliteitseisen met betrekking tot communicatie tussen zorgverleners en patiënten/vrouwen in de screening (leeftijdslimieten worden als discriminatie ervaren en vrouwen van 75+ denken geen mammacarcinoom meer te kunnen krijgen aangezien zij niet meer gescreend worden, dit moet beter uitgelegd kunnen worden), begeleiding van de patiënte, psychosociale zorg.	Nieuw genoemd	Richtlijn 2000, p. 104 en 107
35. Actualiteit richtlijn 2000.	Nieuw genoemd	Richtlijn 2000

Bijlage 2. Beknopte beschrijving literatuursearches

Uitgangsvraag/paragraaf	Beschrijving literatuursearch
Borstzelfonderzoek als screeningsmiddel	o.a. breast self examination, self-reported lump
Klinisch borstonderzoek als screeningsmiddel	o.a.: clinical breast examination, physical examination
Mammografie: Wat is de startleeftijd bij wel en géén mutatie draagsters in relatie tot de stralenbelasting?	o.a. mammacarcinoom, erfelijke belasting, risico bestraling en jonge leeftijd of in het algemeen risico. Er is gezocht vanaf 2005. Dit leverde 47 publicaties op.
Echografie als screeningsmiddel	o.a. ultrasound, screening, systematic reviews
MRI als screeningsmiddel	o.a. MRI, screening, systematic reviews
Verlagen van de screeningsleeftijd naar 40-50 jaar: hoe verhouden zich de voor- en nadelen?	In Cochrane: I breast cancer in alle tekst. In pubmed: mammographic screening for breast cancer, review (732 hits). En mammographic screening, age, review en randomised control trial, rct etc. Er werd regelmatig gecontroleerd of bekende relevante auteurs terug werden gezien in de query.
Hoe hoog is het risico op mammacarcinoom van de verschillende risicofactoren? Bij welke risicofactoren moet worden gescreend op mammacarcinoom buiten het bevolkingsonderzoek?	Aanvankelijk stond 'Benign breast disease' centraal. Dit leverde op: reviews (n=28), observationele studies (n=76), systematische reviews (n=2), rest (n=42). Gestart werd met reviews (n=28), met 2 werkgroepleden titels gescand, abstracts beoordeeld, concrete risicofactoren moesten genoemd staan. Ander werkgroep lid geraadpleegd. Later search herhaald voor risicofactoren in het algemeen, dit leverde 41 systematische reviews op. Tevens werden er nog 7 systematische reviews toegevoegd specifiek over IVF. Enkele artikelen werden geraadpleegd ter aanvulling van de reviews.
Is screening op ovariumcarcinoom bij vrouwen met familiale belasting voor mammacarcinoom kosteneffectief?	P = ovarium carcinoom en I = diagnose. Zowel gecontroleerde trefwoorden als vrije teksttermen voor de vroege diagnostiek van ovariumcarcinoom. Als diagnostische mogelijkheden: echografie, bepaling CA-125 antigen, lichamelijk onderzoek (resp. subheading ultrasonography, gecontroleerde trefwoorden als CA-125-Antigen, Physical Examination, Monitoring-Physiologic). Met name gezocht naar vroege diagnose door screening (incl. genetic screening), surveillance of vroege detectie. De resultaten zijn hierna ingeperkt tot artikelen over sensitiviteit of efficiëntie. Tenslotte opsplitsing in studietypen: systematische reviews resp. meta-analyses (7), rct's (19), observationele studies (69), reviews (27) en restgroep (110).
Welke vrouwen komen in aanmerking voor screening buiten het bevolkingsonderzoek? Welke vrouwen moeten verwezen worden naar een Klinische Genetisch Centrum?	Voor deze uitgangsvragen is geen nieuwe literatuur gezocht. De beantwoording van deze vragen is gedaan met behulp van de conclusies uit voorgaande paragrafen.
Hoe moet de (lange termijn) follow-up georganiseerd zijn van vrouwen die ontslagen zijn uit de follow-up na behandeling voor mammacarcinoom?	P: gecontroleerde trefwoord breast neoplasms of de vrije teksttermen hiervoor (P=patientenpopulatie). Combinatie met O: subheading mortality of via vrije tekst of de follow up of recurrence bespreken (O=outcome). Recurrence: zowel lokale recurrence als metastasering op afstand.

	Interventie: diagnostiek via mammografie, lichamelijk onderzoek o.a. palpatie, tijdens ev. population surveillance, life tables of continuïteit van patientenzorg gezocht om te zien of deze effect hebben op de outcome, ook voor aftercare patient care, quality assurance health care, quality of life en patient care management. Het resultaat is opgesplitst in systematische reviews (6) of observationele studies (24) en een restgroep (53).
Wat is de toegevoegde waarde van de mammacare-verpleegkundige op de mammapoli?	Combinatie 'organisatie en screening', 'education' 'trials', meta-analysis en 'multidisciplinair' leverde enkele reviews en veel verpleegkundige artikelen op, welke op abstract geselecteerd werden.
Mammografie en echografie als diagnostiek	Op 24-05-06 werd een search verricht o.l.v. R.Deurenberg. Mammography, diagnostic ultrasound, screening ultrasound stonden centraal.
Beeldvormende diagnostiek en punctie bij cysten	BI-RADS atlas 2003, Search via Medline en Pubmed. Trefwoorden: breast, cyst, mammography, ultrasound, puncture.
Beeldvormende diagnostiek bij fibroadenomen	BI-RADS atlas 2003, Search via Pubmed. Trefwoorden: breast, fibroadenoma, mammography, ultrasound, puncture, diagnosis.
Beeldvormende diagnostiek en punctie bij mannen	Search via Medline en Pubmed. In de BI-RADS atlas wordt gynaecomastie niet apart besproken. Twee reviews (literatuuroverzichten): Chen (2006), Giordano (2005).
Heeft het zin bij de groep patiënten waarbij, na diagnostiek d.m.v. mammografie en echografie, nog geen zekere diagnose mammacarcinoom gesteld kan worden, de diagnostiek uit te breiden met MRI? Heeft het zin, na het stellen van de diagnose mammacarcinoom (middels PA), MRI te gebruiken om het verdere beleid te bepalen (door iets te zeggen over o.a. tumorgrootte, multifocaliteit, multicentraliteit)? Met als deelvraag: Moeten vrouwen met een pre-operatieve diagnose invasief lobulair carcinoom een MRI ondergaan ter bepaling van de uitgebreidheid en multifocaliteit van de tumor?	25 juli 2005 gezocht in Cochrane en Medline. Zoekstrategie opvraagbaar bij CBO. Gezocht vanaf 1984, op combinatie 'magnetic-resonance-imaging' als subheading met 'breast-neoplasms' als subheading. Onder 'breast-neoplasms' werd gezocht naar artikelen omtrent 'diagnosis'. Ook in de vrije tekst gezocht naar 'mri' of 'magnetic near resonance near imaging'. Resultaat ingeperkt tot artikelen betreffende 'sensitivity-and-specificity'. Vervolgens richtlijnen-, systematische review- en een cohortfilter. Resultaat ingeperkt tot artikelen vanaf 1999. Na taalbeperking tot het Engels, Duits, Frans en Nederlands bleven 70 artikelen over waarvan de abstracts door twee personen onafhankelijk van elkaar zijn beoordeeld. Na selectie op basis van deze abstracts vielen 47 artikelen af, voornamelijk omdat het geen artikelen over primaire mammacarcinomen betroffen, omdat de patiënten in het onderzoek reeds chirurgisch behandeld waren, omdat het geen primair onderzoek betrof, omdat de onderzoeken niet de accuratesse van MRI behandelden of omdat het screeningsstudies betroffen. Uiteindelijk bleven 22 artikelen over, die full-tekst zijn beoordeeld op hun kwaliteit en inhoud.

Bijlage 3. Evidence tabellen

Klinisch borstonderzoek als screeningsmiddel

Auteur	jaartal	Type studie	Mate van bewijs	Patientenpopulatie	N	Diagnostische test	Resultaten
Bobo	2000	Retrospectief cohort	B	asymptomatische vrouwen	752.081	Klinisch borstonderzoek	Sensitiviteit klinisch borstonderzoek 59% PPV 4%
Kolb	2002	Prospectieve studie	B	asymptomatische vrouwen	11.130	Klinisch borstonderzoek Mammografie Echografie	Sensitiviteit klinisch borstonderzoek 28%, sensitiviteit mammo i.c.m. echo 75%
Oestreicher	2005	Prospectieve studie	A2	asymptomatische vrouwen	61.688	Klinisch borstonderzoek Mammografie	Sensitiviteit klinisch borstonderzoek 4 % (uitsluitend ontdekt met klinisch borstonderzoek), sensitiviteit mammo 78%
Feigin	2006	Prospectieve studie	B	asymptomatische vrouwen	60.027	Klinisch borstonderzoek Mammografie	Sensitiviteit klinisch borstonderzoek 3% (uitsluitend ontdekt met klinisch borstonderzoek)
Pisani	2006	Prospectieve gerandomiseerde studie	B	asymptomatische vrouwen	151.168	Klinisch borstonderzoek	Sensitiviteit klinisch borstonderzoek 26%, PPV 1%
Warner	2004	Prospectieve studie	B	asymptomatische gen-mutatiedraagsters	236	Klinisch borstonderzoek Mammografie Echografie MRI	Sensitiviteit klinisch borstonderzoek 9%, sensitiviteit echografie 33%, sensitiviteit mammografie 36%, sensitiviteit MRI 77%
Kriege	2004	Prospectieve studie	B	asymptomatische hoog risico vrouwen	1909 (waarvan 358 gen-mutatiedr aagsters)	Klinisch borstonderzoek Mammografie MRI	Sensitiviteit klinisch borstonderzoek 18%, PPV 9,6%, sensitiviteit mammografie 33%, PPV 8,0%, sensitiviteit MRI 80 %, PPV 7,1%

Heeft het zin om bij de groep patiënten waarbij, na diagnostiek door middel van mammografie en echografie, nog geen zekere diagnose mammacarcinoom gesteld kan worden, de diagnostiek uit te breiden met Magnetic Resonance Imaging (MRI)?

Auteur	Jaartal	Type studie	Mate van bewijs	Patiënten populatie	N	Diagnostische test	Controle (referentie test/ standaard)	Resultaten
Bluemke	2004	Prospectieve multicenter studie	A1	Vrouwen met klinische dan wel mammografische verdenking op mammacarcinoom	821	3-D MRI, bij uitgebreidere verdenking gevolgd door dynamic MRI, 1, T, protocol uitgebreid omschreven in artikel	Naaldbiopsie of excisiebiopsie met PA	Sens.: 0,88 (95% BI: 0,85-0,91) Spec.: 0,67 (95% BI: 0,63-0,72) PPV: 0,72 (95% BI: 0,68-0,76) → significant hoger dan bij mammografie NPV: 0,85 (95% BI: 0,81-0,89) ROC: 0,88 (95% BI: 0,86-0,91)
Gibbs	2004	Retrospectieve analyse	B	Vrouwen met een palpabele, dan wel mammografisch aangetoonde laesie, bevestigd met MRI, laesie < 1 cm	43	MRI met 1,5 T, 0,1 mmol/kg dimeglumine, protocol uitgebreid omschreven in artikel	Histopathologie of follow-up van 2-3 jaar	Sens.: 0,84 (95% BI: 0,67-0,95) Spec.: 0,41 (95% BI: 0,18-0,67) Acc.: 0,69 (0,55-0,82)
Hrung	1999	Diagnostische systematische review	A1	Vrouwen met verdenking op mammacarcinoom (voorgaande diagnostiek niet vermeld)	704	MRI met veldsterkte 1,5 T, gadolinium dosis 0,1 – 0,2 mmol/kg	Excisiebiopsie of mastectomie met PA	OR van pos. MRI: 63,1 (95% BI: 21,3 – 186,8) Optimale gezamenlijke sens. en spec.: 0,89 (95% BI: 0,82 – 0,93) Specificiteit bij vastgestelde sensitiviteit van 0,95: 0,67
Liberman	2002	Retrospectieve analyse	B	Vrouwen met solitaire, niet-palpabele, mammografisch occulte met MRI gedetecteerde laesies	97	MRI met 1,5 T met 0,1 mmol/kg dimeglumine, protocol uitgebreid omschreven in artikel	Chirurgische excisie met PA	PPV = 0,25 Bij 'spiculated margins' was de PPV 0,80 (n = 4/5)

Nunes	2001	Prospectieve besliskundige analyse	A2	Vrouwen met palpabele of op mammogram aangetoonde laesies	454	MRI met 1,5 T magneet, protocol omschreven in artikel, besliskundig model	Excisiebiopsie of cyste-aspiratie met PA	Model diagnostic performance Model incl. 'mild regional enhancement' en 'low T2 signal intensity lobulated masses': Sens.: 0,96 Spec.: 0,80 NPV: 0,96 PPV: 0,78 Overall accuracy: 0,87
Teifke	2003	Retrospectieve analyse	B	Vrouwen met onzeker resultaat van mammografie en echo (= deel van totale studiepopulatie)	500	MRI met 1,0 T, dimeglumine 0,1 mmol/kg, protocol omschreven in artikel	Histologisch onderzoek	PPV van incidentele laesies: 0,10

MRI = magnetic resonance imaging; PA = pathologie; OR = odds ratio; Sens = sensitiviteit; Spec = specificiteit; BI = betrouwbaarheidsinterval; ROC = receiver operating characteristic (curve waarbij de sensitiviteit wordt afgezet tegen 1 - specificiteit); PPV = positive predictive value = positief voorspellende waarde (voorspellende waarde van een positieve test); NPV = negatieve predictive value = negatief voorspellende waarde (voorspellende waarde van een negatieve test); Acc. = accurate (aantal terecht positieven + aantal terecht negatieven als deel van het totaal aantal getesten)

Wat zijn de kwaliteitseisen met betrekking tot communicatie tussen zorgverleners en patiënten/vrouwen in de screening, begeleiding van de patiënte en psychosociale zorg?

Auteur	Jaartal	Type studie	Mate van bewijs	Patiëntenpopulatie	N	Resultaten
Ong	1997	Vragenlijst onderzoek	C	Patiënten doorverwezen na BOB	2132	Patiënten hebben in de diagnostische fase behoefte aan informatie en emotionele ondersteuning. Goede communicatie heeft het meeste effect op verminderen van angst.

Is screening op ovariumcarcinoom bij vrouwen met familiale belasting voor mammacarcinoom kosteneffectief?

Auteur	Jaar-tal	Type studie	Mate van bewijs	Patiëntenpopulatie en aantal	Diagnostische test	Referentie-test	Uitkomstmaat	Resultaten
Gaarenstroom	2006	Retrospectief cohortonderzoek	B	269 hoog risico patiënten, gescreend tussen 1993 en 2004	Gynaecologisch he screening, 583 persoonsjaren	PA	Stadium van screen-detected ovariumcarcinoom	6 cases screen-detected (2 early stage), 2 interval ovariumcarcinomen..
Oei	2006	Prospectief cohortonderzoek	B	512 hoog risico patiënten gescreend tussen 1995 en 2005	Gynaecologisch he screening, 1621 contacten	PA	Stadium van screen-detected ovariumcarcinoom	1 case screen-detected (advanced), geen interval ovariumcarcinoom.
Olivier	2006	Retrospectief cohortonderzoek	B	312 hoog risico patiënten gescreend tussen 1996 en 2002	Gynaecologisch he screening, 863 contacten	PA	Stadium van screen-detected ovariumcarcinoom	3 cases screen-detected (1 early stage), 1 interval ovariumcarcinoom.
Vasen	2005	Prospectief cohortonderzoek	B	138 patiënten uit 68 familie's uit het HBC register	Gynaecologisch he screening, 227 contacten	PA	Stadium van screen-detected ovariumcarcinoom	5 cases screen-detected ovarian cancers, 1 interval ovariumcarcinoom (alle advanced)
Meeuwissen	2005	Retrospectief cohortonderzoek	B	383 hoog risico patiënten gescreend tussen 1994 en 2000	Gynaecologisch he screening, 1273 contacten	PA	Stadium van screen-detected ovariumcarcinoom	Geen screen-detected en interval ovariumcarcinomen.
Stirling	2005	Retrospectief cohortonderzoek	B	1110 hoog risico patiënten gescreend tussen 1991 en 2004	Gynaecologisch he screening, 3701 contacten	PA	Stadium van screen-detected ovariumcarcinoom	10 screen-detected, 2 interval ovariumcarcinomen (5 early stage, waarvan 3 met mammacarcinoom in de geschiedenis; deze werden niet meegenomen in de analyse).*
Laframboise	2002	Retrospectief cohortonderzoek	B	311 hoog risico patiënten gescreend sinds 1992	Gynaecologisch he screening, 1555 contacten	PA	Stadium van screen-detected ovariumcarcinoom	1 screen-detected (early stage), geen interval ovariumcarcinoom.
Scheuer	2002	Retrospectief cohortonderzoek	B	251 mutatie-raagsters, gescreend tussen 1995 en 2001	Gynaecologisch he screening, gemiddelde follow-up: 24,8 maanden	PA	Stadium van screen-detected ovariumcarcinoom	4 screen-detected (alle early stage, 2 hadden mammacarcinoom in de geschiedenis, 1 had Mullerian in de geschiedenis; deze werden niet meegenomen in de analyse), geen interval ovariumcarcinoom.
Dorum	1999	Prospectief cohortonderzoek	B	754 hoog risico patiënten	Gynaecologisch he screening	PA	Stadium van screen-detected ovariumcarcinoom	9 screen-detected (2 early stage), geen interval ovariumcarcinoom.

Hoe moet de (lange termijn) follow-up georganiseerd zijn van vrouwen die ontslagen zijn uit de follow-up na behandeling voor mammacarcinoom?

Author	Publication year	Number of patients	Number and type of recurrence	Design	Time measured from	Follow-up scheme	Contrast	Result
Perrone	2004	408	97 LRR	Retrospective cohort	Time of first operation		Symptomatic (n=31) vs. a-symptomatic (n=69)	Difference in survival in favour of cases detected in asymptomatic state
Voogd	1999	266 patients treated with BCT	266 LRR, 189 with data on mode of detection	Retrospective cohort	Time of recurrence	Standard	Clinically (142) vs. mammographically (47)	Difference in overall survival in favour of cases detected mammographically (57% vs. 78%)
Krengli	1993	1979 patients treated by mastectomy, 503 by BCT	289 LRR	Retrospective cohort	Time of first operation	Standard	Symptomatic (150) vs. a-symptomatic (138)	An increase in survival was observed only in the patients with LRR diagnosed a-symptomatic
Rutgers	1989	416 patients treated with (modified) radical mastectomy	LRR	Retrospective cohort	Time of first operation	Intensive	Symptomatic (114) vs. a-symptomatic (34)	Five year survival was better in the a-symptomatic group (30%) than in the symptomatic group (5%)
Hussain	1995	354 treated by BCT	33 LRR (7 also with DM)	Retrospective cohort	Time of first operation	Standard	Clinically vs. mammographically	Patients do better if the lesion is detected mammographically compared with those detected clinically
Dewar	1985	546 treated by mastectomy	78 LRR (49 also with DM)	Retrospective cohort	Time of recurrence	Standard	Routine (20) vs. symptoms (33), 22 unknown	Patients whose LR was detected at a routine visit had a significantly better survival than those whose LR was detected at an interval visit. 2-years survival rate 73% vs. 39%
Imoto	1998	550	65 LRR/DM	Prospective cohort	Time of first operation	Intensive	Symptoms (30) vs. all other diagnostics (35)	There was no statistical difference in overall survival between both groups
Rosselli del Turco	1994	1243 patients	104 LRR 289 DM	Randomized clinical trial	Time of first operation	Intensive vs. standard	Intensive standard vs.	Relapse free survival rate is higher in group standard group. No differences in 10-years overall mortality was observed
Palli	1999	Update of 1994						Relapse free survival rate higher in standard group. No differences in 5-years overall mortality was observed

Kindler	1989	1004	LRR/DM	Retrospective cohort		Intensive	Symptomatic vs. a-symptomatic	Recurrences are recognized insignificantly earlier and improvement of survival is not achieved
Zwaveling	1987	400 patients treated by modified radical mastectomy	128 LRR/DM	Retrospective cohort	Time of first operation	Standard	Routine (35) vs. symptoms (93)	There is no statistically significant difference between the two groups regarding total survival time.
Tomin	1987	1230 patients	324 cases, with enough information	Retrospective cohort	Time of diagnosis of recurrence	Standard	Symptomatic (159) vs. a-symptomatic (89)	Six year survival was better in the a-symptomatic group than in the symptomatic group
Wagman	1991	208 patients	13 CLR 11 LRR 40 DM	Retrospective cohort	Time of first operation	Standard	Routine (38) vs. symptoms (26)	Eight year survival was better in the routine group than in the symptoms group (after inclusion of CLR)
Kaas	2001	Unknown	275 CLR	Retrospective	Time of diagnosis of CLR	Standard	Mammography vs. clinical examination	Survival was better in patients in whom the contralateral breast cancer was first detected by mammography

De toegevoegde waarde van de nurse practitioner, mammacare verpleegkundige en physician assistant

Auteur	jaar	Type studie	Mate van bewijs	Patiëntenpopulatie	N	Diagnostische test	Uitkomstmaat	Resultaten
Haward	2003	Cohort	C	Mammappoli's in UK	72	Aanwezigheid MCV; werkdruk team	Clinical performance	Teams waar een MCV aanwezig is en waar meer patiënten per jaar behandeld worden hebben betere resultaten
Stacey	2002	Beschrijvende vragenlijst studie	C	Hoog risico patiënten: atypische hyperplasie, LCIS, familiair belaste patiënten	97	Inzet nurse practitioner		Vrouwen met hoog risico op mammacarcinoom waarden de door de nurse practitioner verstrekte informatie en steun

Bij welke patiënten is preoperatief een echografie van de oksel geïndiceerd naast de sentinel node procedure?

Auteur	Jaartal	Type studie	Mate van bewijs	Patiënten-populatie	N	Gepuncteerde klieren	FNA	Niet-beoordeelbare FNA	Meta-stasen FNA	Fout positief	% metastasen met FNA-	Reductie SNP
Bonne ma	1997	prospectief	B	Bewezen carci-noom, klinisch negatieve oksel, operabel	150	Echo arm, inhomogeen	81	?	39	0	63	26
De Kanter	1999	Prospectief, multicenter	B	geschikt voor SNP	185	Inhomogeen of homogeen	69	0	31	0	36	17
Krishna murthy	2002	retrospectief	B	Geen opgave selectecriteria, 65 patiënten neoadjuvante therapie	?	Verdikte/gelobuleerde hypoechogene cortex, excentrische lobulering cortex met compressie hilusvet, verdwijnen hilusvet	103	0	51	16*	85	?
Bedrosian	2003	prospectief	B	geschikt voor SNP, klinisch negatieve oksel	208	excentrische lobulering cortex met compressie hilusvet, hypoechogene- ne echotexture, rond of ovoid	22	0	3	0	6	1
Sapino	2003	prospectief	B	geschikt voor SNP	267**	Afgerond, echo arme centrale hilus, excentriciteit cortex	95	10	49	0	55	21
Kuenen - Bouwm eester	2003	retrospectief	B	geschikt voor SNP, klinisch negatieve oksel	?	Alle gedetecteerde klieren, bij meerdere klieren de meest verdachte	183	49	37	3	44	?
Deurloo	2003	prospectief	B	geschikt voor SNP	268	Atypische cortex of kleinste diameter > 5 mm	66	7	37	0	31	14
Van Rijk	2006	prospectief	B	geschikt voor SNP, klinisch negatieve oksel	732	1 ^e deel studie: rond of ovoid, hypoechogene core, kleinste doorsnede >5mm, onregelmatige cortex, cortex > 2 mm 2 ^e deel studie: cortex dikte > 2,3 mm	176	0	58	1	21	8

SNP Sentinel node procedure; *fout positieven verklaard door neo-adjuvante therapie; ** exclusief DCIS

Er is onduidelijkheid over de plaats van de vacuüm-assisted biopsy apparatuur en de plaats hiervan in de pre-operatieve diagnostiek

Auteur	Jaartal	Type studie	Mate van bewijs	Aantal	Aditionele waarde MRI
Sardinelli	2004	Prospectief	A2	99 tumoren (alle typen), pre-operatief voor mastectomie	31 foci gemist op mammografie, wel zichtbaar op MRI.
Deurloo	2005	Prospectief	A2	166 tumoren (alle typen), pre-operatief voor borstsparende behandeling	23% (36/166) verandering van chirurgische procedure: Ruimere excisie of conversie naar mastectomie. Geen verschil tussen invasief of intraductaal.
Wiener	2003	Prospectief	A2	65 tumoren, BI-RADS 4 of 5	18% conversie van BST naar GRM. 9% ook contralaterale maligniteit. Geen verschil tussen invasief of intraductaal gemeld.
Tillman	2002	Retrospectief	B	212 tumoren (alle typen)	20% verandering van chirurgische procedure. Geen verschil tussen invasief of intraductaal gemeld.
Bedrosian	2003	Retrospectief	B	267 invasieve tumoren	26% verandering van chirurgische procedure. 11/24 ILC's (46%) 58/243 IDC's (24%)
Kneeshaw	2003	Retrospectief	B	21 invasieve lobulaire carcinomen	24% verandering van chirurgische procedure.
Quan	2003	Retrospectief	B	62 invasieve lobulaire carcinomen	22% verandering van chirurgische procedure ipsilateraal. 9% ook contralaterale maligniteit.

Heeft het zin, na het stellen van de diagnose mammacarcinoom (middels PA), Magnetic Resonance Imaging (MRI) te gebruiken om het verdere beleid te bepalen (door iets te zeggen over o.a tumorgroote, multifocaliteit, multicentriciteit)?

Auteur	Jaartal	Type studie	Mate van bewijs	Patiënten populatie	N	Diagnostische test	Referentie test	Uitkomstmaat	Resultaten
Sardanelli	2004	Multicenter prospectieve niet gerandomiseerde trial	A2	Vrouwen met borstkanker. Lft. ≥ 18 jaar. Geplande mastectomie	153	MRI Mammografie	PA	Sensitiviteit (invasief) Sensitiviteit (in situ) Weinig klierweefsel Dicht klierweefsel	MRI % 89 40 80 81 MMG % 72 p<0,001 37 n.s. 75 n.s 60 p<0,001
Wiener	2005	Prospectieve klinische trial	A2	Vrouwen met vage laesie in aanmerking voor MST	65	MRI Mammografie	PA	Aantonen tumor Sensitiviteit Specificiteit	MRI % 99% 72% MMG % 72 46
Van	2004	Prospectieve	B	Vrouwen met	67	MRI	PA		MRI % MMG % US %

Goethem		analyse		mammaca met dicht klierweefsel (dense breasts)		Mammografie Echografie		Sensitiviteit Onderschatting tumor uitbreiding Detectie multifocaliteit/-centraliteit Vals-positief	98 12,5 100 23	83 37 35 12,5	70,8 40 30 14
Berg	2004	Prospectieve analyse	B	Vrouwen \geq 18 jaar met (of verdacht van) invasieve borstkanker	111	MRI Mammografie Echografie	PA	Locale uitbreiding: Sensitiviteit Specificiteit PPV Accuratesse	MRI % 94 26 74 73	MMG % 68 75 86 70	US % 83 34 74 68
Zhang	2002	Prospectieve analyse	B	Vrouwen met mamma	54	MRI Mammografie Echografie	PA	Operatiebeleid	47/54 ptn MMG en US: Na MRI: 7 ptn alsnog mastectomie.		MST na
Pediconi	2005	Retrospectieve analyse	B	Vrouwen met radial scars op screenings-mammogram	30	MRI	PA	Sensitiviteit Specificiteit accuratesse	MR % 82 89 87		
Komatsu	2004	Retrospectieve analyse	B	Vrouwen behandeld met MST	26	MRI Mammografie	PA	Locale uitbreiding: Sensitiviteit Specificiteit Accuratesse	MRI % 82 60 77	MMG % 21 100 42	
Boetes	2004	Retrospectieve analyse	B	Vrouwen met invasief lobulair carcinoma.	34	MRI Mammografie Echografie	PA	Tumorgrootheid: Fout-negatieve waarde Onderschatting Correct Overschatting	MRI % 0 14 75 11	MMG % 14 50-56 33 11-17	US % 3 53 47 0
Quan	2003	Retrospectieve analyse	B	Vrouwen met invasief lobulair carcinoma.	62	MRI	PA (MRI geleide biopsie)	Laesies naast primaire tumor ipsilateraal contralateraal	MRI % 22 (11/51) 9 (5/53)		
Hwang	2003			Vrouwen met DCIS	51	MRI mammografie	PA (na ok)	Rest tumor Sensitiviteit Specificiteit Accuratesse	MRI % 97 58 88	MMG % 81 43 74	

Boné (vervolg Boné 1998)	2003	Retrospectieve analyse	B	Vrouwen met 50 mammaca (PA bevestigd) Preoperatief MRI	MRI	PA	PPV NPV <u>Verborgen invasie</u> Sensitiviteit Specificiteit Accuratesse PPV NPV <u>Multicentraliteit</u> Sensitiviteit Specificiteit Accuratesse PPV NPV	88 88 86 82 82 43 97 94 89 90 79 97	86 33 14 97 82 50 89 38 91 71 71 79	7 jr % 77 59
Bedrosian	2003	Retrospectieve analyse	B	Vrouwen met 197 invasief mammaca.	MRI	PA	Residual disease Sensitiviteit	MRI % 95		

MRI = magnetic resonance imaging; PA = pathologie; MST = Mammaspurende therapie; MMG = Mammografie; US = ultrasound (echo); DCIS = Ductal carcinoma in situ ; SER = Signal Enhancement Ratio; PPV = positive predictive value = positief voorspellende waarde (voorspellende waarde van een positieve test); NPV = negative predictive value = negatief voorspellende waarde (voorspellende waarde van een negatieve test); ptn = patiënten

Bijlage 4. Overzicht belangenverklaringen werkgroep

Activiteiten die de leden van de werkgroep 'Screening en diagnostiek van het mammacarcinoom' in de afgelopen drie jaar hebben ontplooid op uitnodiging van of met subsidie van de farmaceutische industrie (gepeild bij de start van het richtlijntraject).

Werkgroeplid	Firma	Activiteit	Anders
<i>Kerngroep</i>			
Zonderland	Geen		
Van Vegchel	Geen		
Van Asperen	Geen		
Benraadt	Geen		
De Bock	Geen		
Den Heeten	AGFA	Consultatie/advisering	
Rutgers	Novartis	Cursus	Educational Grant
	Pfizer	Consultatie/advisering	
		Cursus	
	Sanofi/Aventis		Educational Grant
	Roche		Educational Grant
Smit-Hoeksma	Geen		
Strobbe	Astra Zeneca	Consultatie/advisering	
	Novartis	Wetenschappelijk onderzoek	
		Wetenschappelijk onderzoek	
Van Tienhoven	Geen		
Tuut	Geen		
Westenend	Ventana	Wetenschappelijk onderzoek	
Wittenberg	Geen		
<i>Klankbordgroep</i>			
Appels	Pfizer		Diner, wijnproeverij
	Arsenica		Lunch
Van Diest	Organon	Consultatie/advisering	
	Aegon	Wetenschappelijk onderzoek	
Franke	Organon	Consultatie/advisering	
		Cursus	
	MSD	Consultatie/advisering	
Garssen	Geen		
Hitge-Boetes	Geen		
Van Klingereren	Geen		
De Koning	Geen		
Merkus	Astra Zeneca	Consultatie/advisering	
		Wetenschappelijk onderzoek	
Natrop	Geen		
Nortier	Pfizer	Wetenschappelijk onderzoek	
	Astra Zeneca	Consultatie/advisering	Bijdrage workshop Cambridge
	Aventis/Sanofe	Wetenschappelijk onderzoek	
	Ortho Biotech	Wetenschappelijk onderzoek	
Pijpers	Geen		
De Ronde	Geen		
Seynaeve	Geen		

Bijlage 5. Taakomschrijving mammacare-verpleegkundige en nurse practitioner mammacare

IKR, Verpleegkundige professionals in de oncologische zorg binnen de IKR-regio (oktober 2003)

Ellen Boot, Agnes Klaren, Mariët Raatgever, Ewald Reijerink, Janny Salomé

	Oncologie verpleegkundige	Mammacare-verpleegkundige	Coördinerend oncologie verpleegkundige	Coördinerend mammacare-verpleegkundige	Verpleegkundig specialist oncologie	Research-verpleegkundige	Nurse practitioner oncologie	Nurse practitioner mammacare
Directe patiëntenzorg	+++	+++	++	++	+	++	+++	+++
Consultatie	n.v.t.	n.v.t.	+	+	++	++	+	+
Deskundigheidsbevordering	+	+	++	++	+++	++	+	+
Onderzoek	+	n.v.t.	+	n.v.t.	++	+++	+	+
Beleid en innovatie	+	+	++	++	+++	+	+++	+++
Coördinatie van de oncologische zorg*	+	+	++	++	+++	+++	+++	+++

+: beperkt aanwezig; ++: aanwezig; +++: in ruime mate aanwezig

* de waarde van de plussen bij de coördinatie van de oncologische zorg is: +: op afdelingsniveau; ++: afdelingsoverstijgende patiëntenzorg; +++: ziekenhuisbreed

Via functiedifferentiatie kan gekeken worden wie de patiënt op welk moment het beste kan helpen. Toegankelijkheid en kwaliteit van zorg: daar moet het om gaan. Tradities mogen dan ook niet bepalend zijn bij beslissingen over welke hulpverlener welke handelingen mag verrichten. Ook de hiërarchie van de oude beroepenstructuur mag niet de doorslag geven.

Functie	Coördinerend mammacareverpleegkundige
<i>Definitie van functie</i>	De coördinerend mammacareverpleegkundige (CMV) is een gespecialiseerd verpleegkundige op het gebied van mammacarcinoom. De werkzaamheden spelen zich af binnen het diagnostisch-, behandel- en nazorgtraject van de patiënt met een mammacarcinoom en diens naasten zowel klinisch als poliklinisch.
<i>Plaats in organisatie</i>	De hiërarchische plaats in de organisatie is afhankelijk van de werkzaamheden van de CMV en de ziekenhuisstructuur. Kan functioneel leiding ontvangen van de medisch specialist.
<i>Doel van de functie</i>	Het mede ontwikkelen, implementeren, coördineren en evalueren van het verpleegkundig zorgbeleid en het uitvoeren en verbeteren van de kwaliteit en continuïteit van de mammacare in al haar aspecten voor patiënten en diens naasten.
Resultaatgebieden (volgens FWG 3.0)	
<i>Directe patiëntenzorg</i>	De CMV verleent verpleegkundige zorg aan klinische en poliklinische patiënten met mammacarcinoom en diens naasten.
<i>Consultatie</i>	De CMV heeft een consulterende functie voor (oncologie)verpleegkundigen en overige disciplines.
<i>Deskundigheidsbevordering</i>	De CMV bevordert de deskundigheid van verpleegkundige en andere hulpverleners die bij de zorg van een patiënt met mammacarcinoom betrokken zijn.

<i>Onderzoek</i>	Niet van toepassing.
<i>Beleid en innovatie</i>	De CMV initieert en draagt bij aan de ontwikkelingen en invoering van nieuwe richtlijnen en protocollen.
<i>Coördinatie</i>	De CMV coördineert de verpleegkundige zorg zowel op de polikliniek als ook op de klinische afdelingen voor de patiënt met mammacarcinoom en diens naasten en draagt zorg voor multidisciplinaire afstemming.
Functie eisen	
<i>Kennis</i>	Verpleegkundige A of HBO-V aangevuld met de cursus mammacare en bij voorkeur aangevuld met de opleiding tot oncologieverpleegkundige, functionerend op niveau 4 of 5. Houdt verpleegkundige kennis op peil door het bijhouden van vakliteratuur en het deelnemen aan bijscholingscursussen en symposia.
<i>Zelfstandigheid</i>	Werkt zelfstandig en solistisch binnen de vastgestelde instellingskaders en stelt zelf de prioriteiten vast. Neemt initiatief en is vindingrijk, creatief en vernieuwend in het vinden van oplossingen bij problemen.
<i>Sociale vaardigheden</i>	Toont kennis en begrip, beschikt over het vermogen om te motiveren, te stimuleren en weerstanden te overwinnen, naar zowel patiënten, verpleegkundigen, artsen en andere disciplines.
<i>Uitdrukkingsvaardigheid</i>	Is in staat om kennis en informatie aan anderen over te dragen en in het geven van en omgaan met feedback. Een goede mondelinge en schriftelijke uitdrukkingsvaardigheid is vereist voor contacten met patiënten en anderen en het (mede) ontwikkelen van voorlichtingsmateriaal, protocollen en het zorgbeleid.
<i>Bewegingsvaardigheden</i>	Bezit voldoende bewegingsvaardigheid voor het verrichten van verzorgende en vele verpleegtechnische handelingen.
<i>Oplettendheid</i>	Kan complexe situaties inschatten en hierop adequaat handelen. Is tevens in staat lacunes op te merken in de dagelijkse praktijk. Is oplettend bij het gelijktijdig observeren van de fysieke en psychosociale toestand van de patiënt.
<i>Risico's, verantwoordelijkheden, invloed</i>	Heeft een kans op het toebrengen van lichamelijk en/of psychisch letsel bij de patiënt ten gevolge van de onjuiste uitoefening van de verpleegkundige acties. Heeft een verantwoordelijkheid bij het betrouwbaar omgaan met informatie.
<i>Inconveniënten</i>	De werkzaamheden brengen psychische belasting met zich mee door het dagelijks geconfronteerd worden met het lijden van de patiënt en anderen. Het functioneren in een solistische functie kan een psychische belasting veroorzaken.
<i>Overige functie-eisen</i>	Heeft ruime aandacht voor hygiëne en ordelijkheid binnen het werk, is klantvriendelijk, stressbestendig en professioneel in het werk.

Functie	Mammacareverpleegkundige
<i>Definitie van functie</i>	De mammacare verpleegkundige is een gespecialiseerd verpleegkundige die verpleegkundige zorg verleent op afdelingsniveau aan patiënten met de diagnose mammacarcinoom tijdens de chirurgische behandelfase.
<i>Plaats in organisatie</i>	De mammacareverpleegkundige ressorteert hiërarchisch onder de leidinggevende van de verpleegafdeling.
<i>Doel van de functie</i>	Het verlenen van verpleegkundige zorg aan een groep toegewezen patiënten met mammacarcinoom volgens de vastgestelde zorgvisie, waarbij de kwaliteit van zorg wordt gewaarborgd.
Resultaatgebieden (volgens FWG 3.0)	
<i>Directe patiëntenzorg</i>	De mammacareverpleegkundige verleent zelfstandig verpleegkundige zorg op de verpleegafdeling, volgens methodisch verpleegkundig handelen.
<i>Consultatie</i>	Niet van toepassing.
<i>Deskundigheids-</i>	De mammacareverpleegkundige levert een bijdrage aan deskundigheidsbevordering

<i>bevordering</i>	op afdelingsniveau.
<i>Onderzoek</i>	Niet van toepassing.
<i>Beleid en innovatie</i>	De mammacareverpleegkundige levert een bijdrage aan ontwikkeling en invoering van nieuwe richtlijnen en protocollen op de verpleegafdeling.
<i>Coördinatie van zorg</i>	De mammacareverpleegkundige coördineert de zorg voor de toegewezen patiënten gedurende de eigen dienst en draagt zorg voor de multidisciplinaire afstemming.
Functie-eisen	
<i>Kennis</i>	Verpleegkundige A of HBO-V aangevuld met de cursus mammacare, functionerend op niveau 4. Houdt verpleegkundige kennis op peil door het bijhouden van vakliteratuur en het deelnemen aan bijscholingscursussen en symposia.
<i>Zelfstandigheid</i>	Werkt zelfstandig en neemt initiatief binnen de vastgestelde richtlijnen en protocollen, ook in situaties waarbij geen richtlijnen en protocollen aanwezig zijn.
<i>Sociale vaardigheden</i>	Tact, invoelend vermogen, kunnen motiveren en stimuleren in het contact met de zorgvrager en diens naasten, is communicatief vaardig.
<i>Uitdrukkingsvaardigheden</i>	Goede mondelinge en schriftelijke beheersing van de Nederlandse taal.
<i>Bewegingsvaardigheden</i>	Bezit voldoende bewegingsvaardigheid voor het verrichten van verzorgende en vele verpleegtechnische handelingen.
<i>Oplettendheid</i>	Kan complexiteit van de zorgsituaties inschatten, kan nauwkeurig en systematisch werken en kan overzicht bewaken over de toegewezen zorgvragers.
<i>Risico's, verantwoordelijkheden, invloed</i>	Er bestaat een risico dat door onjuist inschatten van een situatie of door fouten de zorgvrager (ernstig) letsel wordt toegebracht, zowel psychisch als lichamelijk. Gaat professioneel om met ethische dilemma's en maakt de juiste afweging.
<i>Inconveniënten</i>	Verricht lichamelijk zwaar werk in onregelmatige diensten en grote psychische belasting in verband met confrontatie met crisissituaties zoals slechtnieuwsgesprekken.
<i>Overige functie-eisen</i>	Klantvriendelijkheid, ordelijkheid, hygiëne en discipline in de verpleging van de zorgvragers.

Functie	Nurse practitioner mammacare
<i>Definitie van functie</i>	Een nurse practitioner mammacare is een verpleegkundige, werkzaam op het gebied van mammapathologie, waarbij verpleegkundige handelingen worden gecombineerd met het uitvoeren van geprotocolleerde en gestandaardiseerde handelingen, die traditioneel door de medische discipline worden uitgevoerd.
<i>Plaats in organisatie</i>	De hiërarchische plaats in de organisatie van de nurse practitioner mammacare is afhankelijk van de werkzaamheden van de nurse practitioner en de ziekenhuisstructuur. Ontvangt functioneel leiding van de medisch specialist.
<i>Doel van de functie</i>	Het ontwikkelen, implementeren, coördineren en evalueren van het multidisciplinair zorgbeleid en het verbeteren van de kwaliteit en continuïteit van de zorgverlening voor patiënten met een mammacarcinoom in al haar aspecten voor de patiënt en diens naasten.
Resultaatgebieden (volgens FWG 3.0)	
<i>Directe patiëntenzorg</i>	De nurse practitioner mammacare verleent zelfstandig verpleegkundige en geprotocolleerde medische zorg aan klinisch en/of poliklinische patiënten met mammapathologie.
<i>Consultatie</i>	De nurse practitioner mammacare heeft een consulterende functie naar verpleegkundigen en overige disciplines, waaronder specialisten en huisartsen.
<i>Deskundigheidsbevordering</i>	De nurse practitioner mammacare levert een bijdrage aan onderwijs en praktische training van relevante vaardigheden aan medisch specialisten,

	(oncologie)verpleegkundigen en andere hulpverleners.
<i>Onderzoek</i>	De nurse practitioner mammacare initieert, coördineert, participeert en/of voert medische en/of verpleegkundige onderzoeken uit.
<i>Beleid en innovatie</i>	De nurse practitioner mammacare ontwikkelt, implementeert en evalueert multidisciplinaire oncologische behandel- en zorgprotocollen.
<i>Coördinatie van zorg</i>	De nurse practitioner mammacare coördineert medische en verpleegkundige zorg op afdelingsoverstijgend niveau.
Functie-eisen	
<i>Kennis</i>	Verpleegkundige A of HBO-V aangevuld met de masteropleiding Advanced Nursing Practice en bij voorkeur aangevuld met de opleiding tot oncologieverpleegkundige en de cursus mammacare. Maakt gebruik van praktische en theoretische medische en verpleegkundige inzichten en dient kennis te nemen van relevante medische en verpleegkundige publicaties. Heeft een analytisch vermogen.
<i>Zelfstandigheid</i>	Werkt onder supervisie van de medisch specialist met betrekking tot het verrichten van diagnostiek, interventies en de inhoud van consulten en adviezen. Analyseert klinische problemen en situaties, zoekt oplossingsmogelijkheden, is beslissings- en behandelingsbevoegd en stelt eigen prioriteiten binnen: wettelijke kaders, organisatorische kaders en medisch en verpleegkundig afdelingsbeleid.
<i>Sociale vaardigheden</i>	Toont kennis en begrip, beschikt over het vermogen te motiveren, belangstelling te wekken, inlevingsvermogen, tact, geduld en is stressbestendig. Is flexibel, creatief en vindingrijk bij het uitvoeren, begeleiden en organiseren van zorg. Kan omgaan met weerstanden. Is communicatief vaardig in contact met de patiënt, diens familie en collega's.
<i>Uitdrukkingsvaardigheden</i>	Goede schriftelijke en mondelinge uitdrukkingsvaardigheden voor het geven en overdragen van interne en externe informatie, het geven van scholing en instructie, presentaties en het schrijven van artikelen.
<i>Bewegingsvaardigheden</i>	Bezit voldoende bewegingsvaardigheid voor het verrichten van verpleegtechnische en basis medische handelingen.
<i>Oplettendheid</i>	Grote mate van opmerkzaamheid en aandacht zijn vereist voor de patiënt die behandeld wordt al dan niet volgens vaststaande richtlijnen gericht op bijwerkingen, complicatie en effectiviteit. Houdt nieuwe ontwikkelingen, kennis en kwaliteitstekorten in de gaten.
<i>Risico's, verantwoordelijkheden, invloed</i>	Er bestaat een risico dat door onjuist inschatten van een situatie of door fouten de patiënt ernstig letsel wordt toegebracht. Het aanleveren van onjuiste informatie kan leiden tot schade aan de patiënt, medewerkers en het ziekenhuis. Is verantwoordelijk voor het behandelproces van de eigen patiënten.
<i>Inconveniënten</i>	Psychische belasting door de onvoorspelbaarheid van het werk en de confrontatie met fysieke en emotionele uitingen.
<i>Overige functie-eisen</i>	Volharding, geduld, doorzettingsvermogen, analytisch vermogen en het planmatig en methodisch kunnen werken, gevoel voor systematiek, ordelijkheid en discipline, klantvriendelijkheid, hygiëne, integriteit en betrouwbaarheid.

Mammacare-verpleegkundige (indicatoren 2006):

Een mammacareverpleegkundige die de opleiding 'mammacare-verpleegkundige' met succes heeft afgerond, meer dan 50 % werkzaam is op de polikliniek met eigen spreekuur óf een verpleegkundige met minstens 5 jaar ervaring in de mammazorg.

Portengen 1999: Een nurse practitioner mammacare is een specialistisch verpleegkundige die beschikt over geïntegreerde medische verpleegkundige kennis te aanzien van het

aandachtsgebied mammapathologie met als invalshoek:

- het lichamelijk, psychisch en sociaal welbevinden;
- de (dreigende) gevolgen van de ziekte zelf en de behandeling;
- continuïteit van zorg.

Zij heeft de opleiding ANP gevolgd en heeft academische competenties (toepassingsgericht onderzoek, probleemoplossend denken/vermogen, innovatief vermogen, internationaal gericht) met beroepscompetenties: expert in directe zorg, consulentschap, deskundigheidsbevordering, onderzoek en leiderschap gebaseerd op deskundigheid.

Bijlage 6. Afkortingenlijst

95% BI	95% Betrouwbaarheidsinterval
ACR	American College of Radiology
ADH	Atypische Ductale Hyperplasie
ANP	Advanced Nursing Practice
BIG	(Wet op de) Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BOB	Bevolkingsonderzoek Borstkanker
BRCA	Breast Cancer Gene
BVN	BorstkankerVereniging Nederland
CNBSS-2	Canadian National Breast Screening Study-2
COBRA	COre Biopsy after RAdiological localisation (multicenter studie)
CR	computed radiography
DCIS	Ductaal Carcinoma In Situ
DES	Diethylstilbestrol
DMIST	digital mammographic imaging screening trial
DR	direct radiography
ER	Estrogen Receptor
EUSOBI	European Society of Breast Imaging
HKZ	Harmonisatie Kwaliteitsbeoordeling in de Zorgsector
HST	Hormonale Substitutie Therapie
IDC	Invasief Ductaal Carcinoom
IKC's	Integrale Kankercentra
ILC	Invasief Lobulair Carcinoom
LCIS	Lobulair Carcinoma In Situ
LETB	Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker
LRCB	Landelijk Referentiecentrum voor bevolkingsonderzoek op Borstkanker
LTA	Landelijke Transmurale Afspraak
LTR	Lifetime risico
MDO	Multidisciplinair Overleg
mGy	milliGray
MLO	Medio Latero Oblique (mammografische opname)
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NABON	Nationaal Borstkanker Overleg Nederland
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NHSBSP	National Health Service Breast Screening Programme Home
NICE	National Institute for Clinical Excellence
OK	Operatie(kamer)
OR	Odds Ratio
PA (verslag)	Pathologisch-anatomisch (verslag)
PR	Progesteron Receptor
RCT	Randomised Controlled Trial
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RR	Relatief Risico
RVZ	Raad voor de Volksgezondheid en Zorg

STOET	Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren
VKGN	Vereniging Klinische Genetica Nederland
VWS	(ministerie van) Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WBO	Wet op het bevolkingsonderzoek
WGBO	Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst

Bijlage 7. Adressen Poliklinieken Erfelijke Tumoren en Klinisch Genetische Centra

Afdeling Klinische Genetica
Academisch Medisch Centrum (AMC)
Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam
T (020) 566 52 81
I www.amc.nl

Afdeling Klinische Genetica
VU Medisch Centrum
Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam
T (020) 444 01 50 (ma t/m vrij van 8.30 - 17.00 uur)
I www.vumc.nl

Polikliniek Familiaire Tumoren
Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis
Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam
T (020) 512 91 11
I www.nki.nl
E pft@nki.nl

Afdeling Klinische Genetica
Academisch Ziekenhuis Groningen
Postbus 30001, 9700 RB Groningen
T (050) 363 29 29 (ma t/m vrij van 10.30 - 12.30//14.30 - 16.30 uur)
I www.azg.nl

Polikliniek Klinische Genetica
Leids Universitair Medisch Centrum
K5-R
Postbus 9600, 2300 RC Leiden
T (071) 526 80 33 (ma t/m vrij van 8.00 - 10.00//10.30 - 12.30//13.00 - 17.00 uur)
I www.lumc.nl/klingen

<mailto:>

Afdeling Klinische Genetica
Universitair Medisch Centrum St. Radboud
huispostnummer: 417
Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
T (024) 361 39 46 (ma t/m vrij van 8.30 - 12.30//13.30 - 17.00 uur)
I www.humangenetics.nl
E klingen@antrg.umcn.nl

Lokatie Enschede: Medisch Spectrum Twente
Afdeling Cytogenetica
T (053) 487 39 20

Afdeling Klinische Genetica
Erasmus MC
Westzeedijk 114, 3016 AH Rotterdam
T (010) 436 65 90
I www.erasmusmc.nl

Polikliniek Erfelijke Tumoren
Erasmus MC - Daniel den Hoed
Groene Hilledijk 301, 3075 EA Rotterdam
T (010) 439 16 53 (ma/di/do van 9.00 - 17.00 uur)
I www.erasmusmc.nl

Afdeling Medische Genetica
Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU)
Lokatie Wilhelmina Kinderziekenhuis
huispostnummer: KC04.084.2
Postbus 85090, 3508 AB Utrecht
T (030) 250 38 00 (ma t/m vrij van 8.30 - 12.00//13.00 - 16.45 uur)
I www.umcutrecht.nl/erfelijkheid
E erfadv@umcutrecht.nl

Afdeling Klinische Genetica
Academisch Ziekenhuis Maastricht

Lokatie Veldhoven
Postbus 108, 5500 AC Veldhoven
T (040) 888 83 00 (ma t/m vrij van 8.00 - 16.30 uur)

Lokatie Maastricht
Postbus 8500, 6202 AZ Maastricht
T (043) 387 58 55