

Belangrijkste wijzigingen

- De rol van de huisarts in verschillende fasen van het zorgproces (bij verwijzing naar de mammopoli, het aanbieden van een vervolcontact na de diagnose en in de nazorg) is toegevoegd.
- Het beleid bij familiale belasting (indicaties voor screening buiten het bevolkingsonderzoek en voor verwijzing naar een klinisch geneticus) is herzien en weergegeven in [stroombiagram 2].
- Vrouwen met een uitslag BI-RADS 0 (onvolledig onderzoek) in het bevolkingsonderzoek borstkanker worden vanaf 1 juli 2017 verwezen naar een afdeling radiologie van een ziekenhuis waar ook een mammopoli is (was: naar de mammopoli).
- Postmenopauzale vrouwen met tepeluitvloed (ongeacht de kleur) worden naar de mammopoli verwezen (was: geen reden voor mammogram of verwijzen bij melkachtige of heldere tepeluitvloed).

Kernboodschappen

- Bij vrouwen in de leeftijdsgroep 50 tot 75 jaar worden zeven van de tien gevallen van borstkanker gevonden via het bevolkingsonderzoek borstkanker; drie van de tien gevallen worden door de patiënt zelf tussen twee screeningsrondes door opgemerkt.
- Bij vrouwen met nieuwe, gelokaliseerde klachten is een recent niet-afwijkend mammogram geen reden om van de richtlijnen diagnostiek en beleid af te wijken.
- Bij vrouwen van 30 jaar en ouder is het mammogram het beeldvormend onderzoek van eerste keus. Bij vrouwen die jonger zijn dan 30 jaar, zwanger zijn of borstvoeding geven heeft echografie de voorkeur boven een mammogram.
- Een niet-afwijkend mammo- of echogram sluit een maligniteit niet met zekerheid uit. Verwijs daarom naar

een mammopoli indien drie maanden na een niet-afwijkend mammo- of echogram nog steeds sprake is van een knobbel of gelokaliseerde pijn in één borst.

- Op basis van de familieanamnese kan er een indicatie bestaan voor screening buiten het bevolkingsonderzoek of verwijzing naar een klinisch geneticus (zie [stroombiagram 2]). Vrouwen met een indicatie voor screening buiten het bevolkingsonderzoek komen van hun 40e tot 50e levensjaar in aanmerking voor een jaarlijks mammogram via de huisarts; van 50 tot 75 jaar kunnen zij participeren in het bevolkingsonderzoek. Vrouwen met een indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus ontvangen daar indien nodig een screeningsadvies.
- Vrouwen ouder dan 60 jaar die ten minste vijf jaar geleden borstsparend behandeld zijn voor borstkanker kunnen doorgaans door de behandelend specialist voor de nacontroles naar de huisarts worden terugverwezen.

- de diagnostiek bij vrouwen die de huisarts bezoeken met klachten van de borst(en);
- het beleid bij klachten van de borst(en);
- de rol van de huisarts bij verwijzing naar de mammopoli;
- de follow-up na de behandeling voor borstkanker;
- het beleid bij familiale belasting: indicaties voor screening en verwijzing naar een klinisch geneticus;
- de rol van de huisarts bij het bevolkingsonderzoek naar borstkanker.

Bij het opstellen van deze aanbevelingen is zoveel mogelijk aangesloten bij de multidisciplinaire richtlijn borstkanker.¹

Diverse ontwikkelingen maakten herziening van de standaard noodzakelijk, zoals de veranderde indicaties voor screening buiten het bevolkingsonderzoek en verwijzing naar een klinisch geneticus op basis van familiale belasting, de nieuwe verwijsroute voor patiënten met een uitslag BI-RADS 0 in het bevolkingsonderzoek borstkanker vanaf 1 juli 2017 en de ontwikkelingen rond de rol van de huisarts in de verschillende fasen in het zorgproces van patiënten met borstkanker (zie ook het

INLEIDING

De NHG-Standaard Borstkanker bestaat uit zes delen. Deze bevatten aanbevelingen voor:

Inbreng van de patiënt

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk het beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

Delegeren van taken

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkafspraken waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd, en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen. Evenmin bevatten standaarden gedetailleerde aanwijzingen over de beoordeling van het spoedeisende karakter van een hulpvraag als de patiënt zich telefonisch meldt bij de triagist tijdens avond-, nacht- en weekenddiensten of bij de praktijkassistente tijdens praktijkuren. Meer gedetailleerde informatie hierover is te vinden in de NHG-TriageWijzer. Ook bij telefonische spoedbeoordeling geldt dat de huisarts verantwoordelijk blijft en moet toezien op de kwaliteit.

De werkgroep bestond uit (op alfabetische volgorde): De Bock GH, Bronsgeest MHE, Corsten MC, Hinloopen RJ, Korver JC, De Meij MA, Verstappen V, Van der Wee GM, Wittenberg J. NHG-Standaard Borstkanker (derde herziening). Huisarts Wet 2016;12(59):556-67.

De NHG-Standaard Borstkanker is geactualiseerd ten opzichte van de NHG-Standaard Diagnostiek van mammacarcinoom (Huisarts Wet 2008;51(12):598-609).

NHG-Standpunt Oncologische zorg in de huisartsenpraktijk).

In deze standaard wordt niet ingegaan op de diagnostiek en het beleid bij goedaardige aandoeningen, zoals een fibroadenoom of een cyste. Ook wordt, gezien de zeldzaamheid (in Nederland krijgen ongeveer 100 mannen per jaar de diagnose borstkanker) niet ingegaan op de diagnostiek en het beleid van borstkanker bij mannen. Desalniettemin is het van belang dat huisartsen bij mannen die zich op het spreekuur presenteren met klachten van de borst(en) en/of tepel(s) laagdrempelig aanvullende diagnostiek laten verrichten of verwijzen.

ACHTERGRONDEN

Epidemiologie

Borstkanker is de meest voorkomende maligniteit bij Nederlandse vrouwen. De kans dat een vrouw gedurende haar leven invasief borstkanker of ductaal carcinoma in situ (DCIS) krijgt, is ongeveer 12% (1 op de 8 vrouwen). In Nederland werd in 2015 bij 14.551 vrouwen invasief borstkanker en bij 2548 vrouwen DCIS gediagnosticeerd. Hiervan werd 4% voor het 40e levensjaar, 16% tussen het 40e en 50e levensjaar, 26% tussen het 50e en 60e levensjaar en 54% na het 60e levensjaar vastgesteld.²

Door de vervroegde ontdekking van tumoren via het bevolkingsonderzoek borstkanker bij vrouwen van 50 tot 75 jaar, de verbeterde stadiëring en de toepassing van radio-, chemo-, immuno- en antihormonale therapie is de prognose van borstkanker de laatste decennia aanzienlijk verbeterd. De vijfjaarsoverleving van vrouwen met borstkanker is op dit moment 86%, de tienjaarsoverleving is ongeveer 77%. Borstkanker met metastasen op afstand geldt als niet-cureabel. Er is echter een grote spreiding in de overlevingsduur; na tien jaar is ongeveer 10% van de patiënten nog in leven. Van de vrouwen met metastasen heeft circa 85% uitzaaiingen in het skelet en circa 50% levermetastasen. In mindere mate betreft het uitzaaiingen in de longen en de hersenen. Per jaar sterven ongeveer 3200 vrouwen aan borstkanker; het is voor vrouwen in de leeftijd van 30

tot 59 jaar een van de meest voorkomende doodsoorzaken.³

In een normpraktijk worden gemiddeld ieder jaar twee nieuwe gevallen van invasief borstkanker of DCIS vastgesteld en bedraagt het aantal vrouwen met de diagnose in de voorgeschiedenis ongeveer 20-25.²

Vrouwen hebben na een in opzet curatieve behandeling voor borstkanker een kans van ongeveer 5% dat zij binnen vijf jaar na de operatie een lokaal of regionaal recidief of tweede primaire borsttumor krijgen.⁴

Kans op borstkanker bij klachten

In de Nederlandse huisartsenpraktijk was in 2014 de incidentie van de klacht 'knobbel of zwelling in de borsten' ongeveer 9 per 1000 vrouwen per jaar. De incidentie van de klachten 'pijn in één of beide borsten', 'symptomen of klachten van de tepel' en 'angst voor borstkanker' was respectievelijk 7, 3 en 3 per 1000 vrouwen per jaar. De kans op borstkanker bij vrouwen met een 'knobbel of zwelling in de borsten' is ongeveer 8 tot 9%, bij 'symptomen of klachten van de tepel' 1 tot 4%, bij 'pijn in één of beide borsten' 1% en bij 'angst voor borstkanker' 1 tot 4%. Bij 70-plussers is de kans op een maligniteit bij tepeluitvloed groter dan 20% en bij tepelintrekking groter dan 10%.⁵

Risicofactoren

De belangrijkste risicofactor voor het krijgen van borstkanker is leeftijd. Op basis hiervan is het bevolkingsonderzoek borstkanker opgezet. Hormonale risicofactoren, zoals vroege menarche, late menopauze, kinderloosheid, late eerste zwangerschap, het niet geven van borstvoeding, het langdurig gebruik van anticonceptiva of postmenopauzaal oestrogeengebruik, geven elk onvoldoende risicoverhoging om screening op borstkanker buiten het kader van het bevolkingsonderzoek te rechtvaardigen. Dit geldt ook voor risicofactoren als alcoholgebruik en postmenopauzaal overgewicht.⁶

Patiënten komen voor screening buiten het bevolkingsonderzoek borstkanker in aanmerking indien er sprake is van:

- een verhoogd risico op borstkanker op basis van de familieanamnese;
- dragerschap van een BRCA1- of BRCA2-mutatie (of 50% kans hierop) of mutaties in andere risicogenen, zoals CHEK2, en in zeldzamere gevallen PTEN, TP53 en NF1 (NB: al deze genmutaties kunnen ook overerven via de mannelijke lijn);^{7,8}
- invasief borstkanker in de voorgeschiedenis;
- DCIS in de voorgeschiedenis;
- thoraxbestraling voor het 40e levensjaar in de voorgeschiedenis, bijvoorbeeld voor Hodgkinlymfom.⁹

Pathologie en pathofysiologie

Op basis van de histologie wordt onderscheid gemaakt tussen carcinoma in situ, waarbij de tumor beperkt blijft tot de klierbuizen of -kwabjes in de borst, en invasieve borstkanker, waarbij de tumor invadeert in het vet- en steunweefsel van de borst. Van de tumoren die ontdekt worden is circa 85% invasief borstkanker en gaat het in circa 15% van de gevallen om carcinoma in situ.² Het ductaal carcinoom in situ (DCIS) is zichtbaar als 'kalkspatjes' (calcificaties) op het mammogram. Lobulair carcinoma in situ (LCIS) gaat meestal niet gepaard met calcificaties en wordt veelal als toevallsbevinding gevonden (bijvoorbeeld in een biopsie). Een carcinoma in situ kan niet metastaseren. DCIS wordt in de regel behandeld als een invasief carcinoom om zo eventuele progressie tot een invasief carcinoom voor te zijn. LCIS gaat gepaard met hetzelfde risico op invasieve borstkanker als goed gedifferentieerd DCIS, maar is vaak niet goed af te grenzen; het vervolgbeleid wordt meestal binnen het multidisciplinaire overleg bepaald.

Circa 3% van de maligne afwijkingen van de borst betreft de ziekte van Paget. Dit is een in situ of invasief carcinoom, uitgaande van de ducten waarbij neoplastische cellen infiltreren in de epidermis (het epitheel) van de (tepel) huid. De afwijking kan vanuit de tepel uitbreiden naar de huid en er dan uitzien als eczeem. Meestal is er sprake van eenzijdig gelokaliseerde erythemasquameuze of erosief-crusteuze

laesie(s) van de tepel; soms zonder bijkomende symptomen, soms gepaard gaand met tepeluitvloed, pijn, jeuk en een ingetrokken tepel. Bij de ziekte van Paget is bij circa de helft van de patiënten een tumor palpabel. Bij een Paget in situ carcinoom is de tienjaarsoverleving ongeveer 90%, bij een invasief carcinoom ongeveer 35%.¹⁰

Een andere zeldzame vorm van borstkanker (circa 2% van de maligne afwijkingen van de borst) is inflammatoir borstkanker, ook wel mastitis carcinomatosa genoemd. Het is een zeer agressieve vorm van borstkanker met een slechte prognose (vijfjaarsoverleving 30 tot 40%). Kenmerkend voor inflammatoire borstkanker is een pijnlijke, gespannen en opgezette borst, met diffuse induratie (*peau d'orange*) van de huid, vaak zonder een palpabele afwijking. Het beeld lijkt op een ontsteking met een erysipelasachtig aspect. Koorts ontbreekt echter en antibiotica hebben meestal weinig tot geen effect.¹¹

Behandelingsmogelijkheden tweede lijn

De primaire behandeling van borstkanker bestaat uit chirurgie (borstamputatie of borstsparende operatie). Hieraan kan adjuvante therapie worden toegevoegd om eventuele niet-waarneembare uitzaaiingen te bestrijden en de kans op overleving te vergroten. De keuze voor adjuvante therapie is afhankelijk van klinische kenmerken, zoals TNM-classificatie (tumor grootte, de aanwezigheid van lymfkliermetastasen in de oksel, de aanwezigheid van metastasen op afstand), de tumorsoort, de leeftijd van de patiënt, eventuele comorbiditeit en een aantal tumorkenmerken, zoals hormoonreceptoren en verhoogde expressie van HER2/neu (human epidermal growth factor receptor 2). Adjuvante therapie kan bestaan uit radiotherapie, chemotherapie, immunotherapie (bij HER2/neu overexpressie), antihormonale therapie (bij een hormoongevoelige tumor) of een combinatie hiervan. Na het afwegen van bovenstaande kenmerken wordt een keuze gemaakt uit de diverse behandelingen. Voor de risicostratificatie kan gebruik worden gemaakt van de database van www.adjuvantonline.com. Een nieuwe ontwikkeling om, voor bepaalde typen borstkanker, een inschatting te maken of aanvullende chemotherapie zinvol is, is het gebruik van genexpressieprofielen (bijvoorbeeld Mammaprint®, Oncotype DX®). Behandeladviezen kunnen complex zijn en vaak zijn er diverse keuzemogelijkheden waarbij de wensen van de patiënt een grote rol spelen.

Chirurgie: borstamputatie of borstsparende operatie, al dan niet met okselklierresectie. Borstreconstructie kan zowel tijdens de operatie (directe borstreconstructie) als op een later tijdstip worden uitgevoerd.

Radiotherapie: bestraling van de borst en/of oksel volgens diverse schema's. Er is een tendens naar het toepassen van hogere fracties waardoor de behandeling tegenwoordig korter duurt (drie tot zeven weken).

Chemotherapie: kan preoperatief (neoadjuvant) of postoperatief (adjuvant) worden gegeven, voor of na een bestraling. Er bestaan diverse meerdere maanden durende schema's met intraveneuze toediening, zoals EC (epirubicine en cyclofosfamide), AC (adriamycine en cyclofosfamide), docetaxel of paclitaxel.

Immunotherapie: bij HER2/neu positieve borstkanker (10 tot 15% van de borstkankers) zitten er eiwitten op de wand van de tumorcellen die de groei van de tumor bevorderen. Door (meestal intraveneuze) toediening van monoklonale antilichamen (bijvoorbeeld trastuzumab, pertuzumab) wordt de werking van deze eiwitten geblokkeerd.

Antihormonale therapie: bij oestrogeen receptor positieve borstkanker (70 tot 80% van de borstkankers) is antihormonale therapie mogelijk. Er zijn twee werkingsmechanismen bij antihormonale therapie: medicijnen die de hormoonwerking remmen (bijvoorbeeld het anti-oestrogeen tamoxifen) en medicijnen die de hormoonproductie remmen (bijvoorbeeld luteïnizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist (ovariële suppressie) en aromataseremmers (belemmering oestrogeenproductie)). Bij het bepalen van de keuze voor antihormonale therapie speelt de pre- of postmenopauzale status een rol; over het

algemeen bestaat de therapie uit orale tabletten. Zie voor de bijwerkingen van deze middelen het hoofdstuk Follow-up na behandeling, paragraaf Bijwerkingen antihormonale therapie.

Ongeveer 15% van de borstkankers is triple negatief (oestrogeenreceptor negatief, progesteronreceptor negatief en HER2/neu negatief). Dit type tumor reageert niet op antihormonale therapie of immunotherapie, maar vaak wel op chemotherapie. Triple negatieve borstkanker komt vaker voor bij vrouwen met een BRCA-genmutatie.

RICHTLIJNEN DIAGNOSTIEK BIJ KLACHTEN VAN DE BORST(EN)

Vrouwen met borstklachten zullen zich meestal in de eerste plaats tot hun huisarts wenden. Het kan voor vrouwen beangstigend zijn een afwijking in de borst te ontdekken en vervolgens de stap naar de huisarts te zetten. De angst voor borstkanker roept emoties op die verschillende effecten kunnen hebben: van ontkenning en uitstelgedrag tot ernstige ongerustheid (ook over goedaardige aandoeningen) en veelvuldig bezoek aan de huisarts.

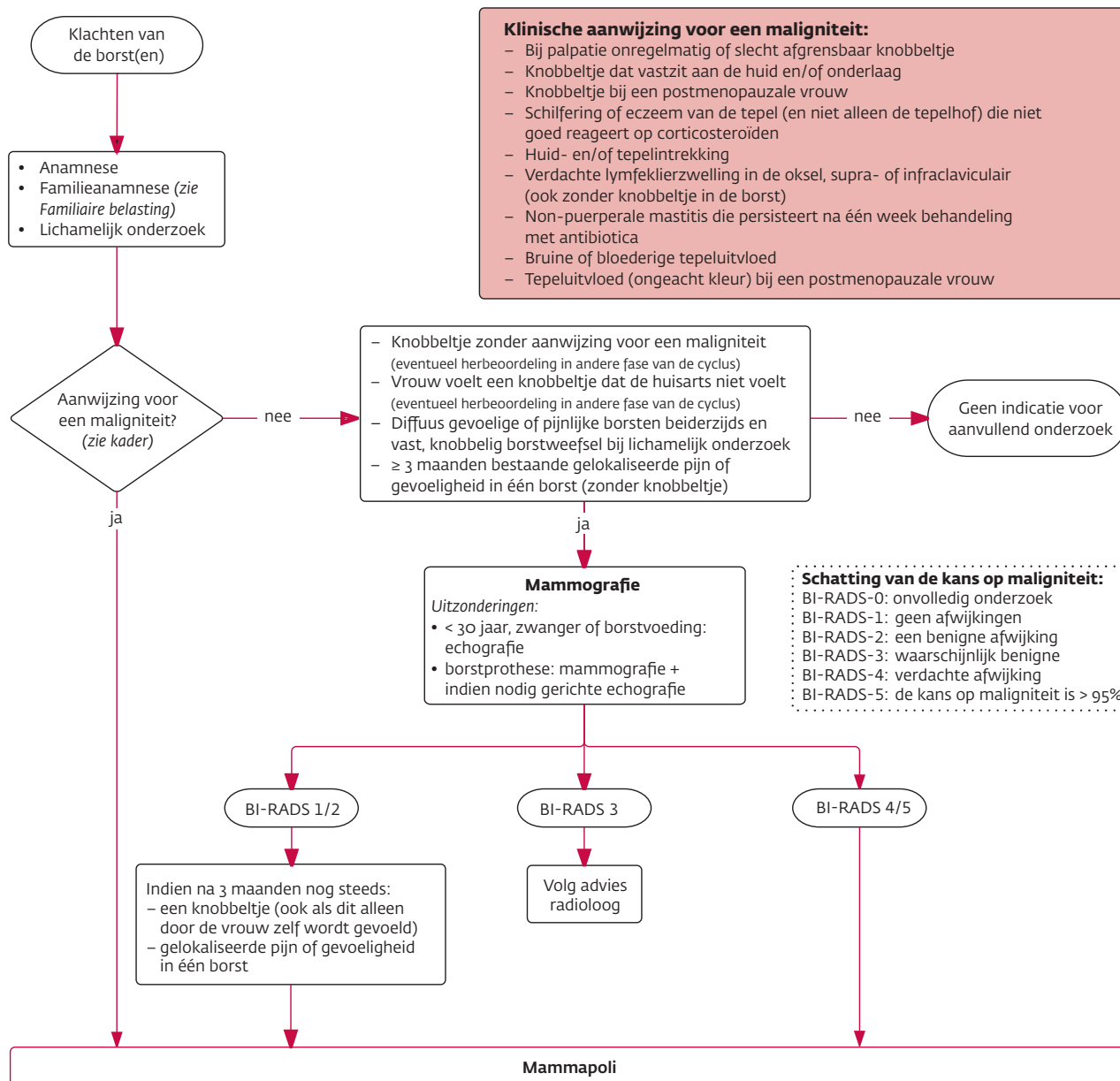
Een mammogram zonder afwijkingen (bevolkingsonderzoek of anderszins) sluit borstkanker niet uit.¹² Bij vrouwen met nieuwe, gelokaliseerde klachten is een recent als niet-afwijkend beoordeeld mammogram daarom geen reden om van de richtlijnen diagnostiek en beleid af te wijken. Zie voor een schematisch overzicht van de richtlijnen diagnostiek en het verwijlsbeleid [[stroomdiagram 1](#)].

Anamnese

De huisarts besteedt aandacht aan:

- de aard van de klacht of afwijking (pijn, knobbel of tepeluitvloed) en de lokalisatie;
- het tijdstip van ontdekking, invloed van de cyclus;
- de voorgeschiedenis van borstklachten of borstkanker;
- een eventuele thoraxbestraling (bijvoorbeeld voor Hodgkinlymfom);
- de familiale belasting: het voorkomen van borst-, eierstok-, eileider- en prostaatkanker bij eerste- en tweedegraads familieleden aan zowel ma-

Stroomdiagram 1 Diagnostiek en verwijsbeleid bij klachten van de borst(en)



ternale als paternale zijde, leeftijd ten tijde van diagnose en eventueel bilateraal of multifocaal karakter van de borstkanker (voor interpretatie en beleid zie *Familiaire belasting*; indicaties voor screening en verwijzing naar een klinisch geneticus);

- de emoties die de klacht bij de vrouw oproept.

Lichamelijk onderzoek

Het lichamelijk onderzoek (met steeds links-rechtsvergelijking):

- Inspecteer borsten, tepels en tepelhof terwijl de patiënt zit of staat, met de armen hangend langs het lichaam. Let daarbij op:
 - borsten: vorm, symmetrie, zwelling;
 - huid: kleur, versterkte unilaterale venetekening, intrekkingen, sinaasappelhuid (*peau d'orange*), ulceraties, ec-

zeem, verhevenheden;

- tepels en tepelhof: kleur, vorm, zwellingen, afscheiding, tekenen van ontsteking, lokale huidafwijkingen.

Laat de patiënt achtereenvolgens de armen naast het hoofd heffen en de handen onder aanspanning van de mm. *pectorales majores* in de zij plaatsen. Let daarbij op veranderingen in contouren en symmetrie van de borsten en op intrekkingen van huid en tepels.

Herhaal dit zo nodig, terwijl de patiënt op de rug ligt.

- Palpeer borsten, tepels en tepelhof, terwijl de patiënt ligt. Let daarbij op:
 - pijn;
 - consistentie van het borstweefsel;
 - tumoren: lokalisatie, grootte (geschat in centimeters), vorm, consistentie, oppervlak, afgrensbaarheid van omgeving, beweeglijkheid ten opzichte van huid en onderlaag;
 - tepeluitvloed bij circulaire druk op de tepelhof.

Vraag vrouwen met grote borsten de handen onder het hoofd te leggen bij palpatie van de buitenkwadranten.

- Onderzoek of er palpabele lymfeklieren zijn. Palpeer terwijl de patiënt zit of ligt, met de armen losjes tegen het lichaam, de:
 - supra- en infraclaviculaire ruimten;
 - okselholtes, palpeer met licht gekromde vingers de ribben en de intercostale ruimtes van boven naar beneden;
 - voorste en achterste okselplooi.
 Palpabele klieren worden beoordeeld op grootte, consistentie en beweeglijkheid.

Alarmsymptomen

Verwijs naar de mammapoli bij klinische aanwijzingen voor een maligniteit (zie [tabel 1]).¹²

Aanvullend onderzoek

Indicaties voor aanvullend onderzoek door de huisarts:

- Knobbeltje zonder aanwijzing voor een maligniteit (eventueel de vrouw eerst na twee of zes weken terugzien om te beoordelen of de afwijking in een andere fase van de cyclus spontaan is verdwenen).
- Vrouw voelt een knobbeltje dat de huisarts niet voelt (eventueel de vrouw eerst na twee of zes weken terugzien om te beoordelen of de afwijking in een andere fase van de cyclus spontaan is verdwenen).
- Diffuus gevoelige of pijnlijke borsten beiderzijds in combinatie met vast, knobbelig borstweefsel bij lichamelijk onderzoek.
- Langer dan drie maanden bestaande

Tabel 1 Klinische aanwijzingen voor een maligniteit

• Een bij palpatie onregelmatig of slecht afgrensbaar knobbeltje.
• Een knobbeltje dat vastzit aan de huid en/of onderlaag.
• Een knobbeltje bij een postmenopauzale vrouw.
• Schilfering of eczeem van de tepel (en niet alleen de tepelhof) die niet goed reageert op corticosteroiden. ¹⁰
• Huid- en/of tepelintrekking.
• Verdachte lymfeklierzwellings in de oksel, supra- of infraclaviculair (ook zonder knobbeltje in de borst).
• Non-puerperale mastitis die persisteert na één week behandeling met antibiotica. ¹¹
• Bruine of bloederige tepeluitvloed. ¹³
• Tepeluitvloed (ongeacht kleur) bij een postmenopauzale vrouw. ¹³

gelokaliseerde pijn of gevoeligheid in één borst (zonder knobbeltje).¹⁴ Als de pijnklachten cyclusafhankelijk zijn, kan het mammogram buiten de pijnlijke periode worden gemaakt.

Situaties waarin verwijzing of aanvullend onderzoek niet geïndiceerd is:

- Diffuus gevoelige of pijnlijke borsten beiderzijds en geen vast, knobbelig borstweefsel bij lichamelijk onderzoek: er is geen reden om aan borstkanker te denken.
- Premenopauzaal enkel- of dubbelzijdige, melkachtige of heldere tepeluitvloed. Er is geen reden voor ongerustheid over de aanwezigheid van borstkanker. Differentiaal diagnostisch houdt de huisarts rekening met een melkgangfistel uitmondend op de rand van de tepelhof⁵, een melkgangpapilloom of andere oorzaken, zoals hyperprolactinemie (zie de NHG-Standaard Amenorrhoe).

Aanvullend onderzoek van eerste keus:

- vrouwen ≥ 30 jaar: mammografie;¹⁶
- vrouwen < 30 jaar en vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven: echografie;^{16,17}
- vrouwen met siliconenprothesen: mammografie en indien nodig gerichte echografie.¹⁸

Vermeld op de aanvraag de klachten, de bevindingen bij lichamelijk onderzoek (vermeld duidelijk de locatie van een knobbeltje) en de familieanamnese. Als de bevindingen bij mammografie niet duidelijk zijn, beoordeelt de radioloog of aanvullend echografisch onderzoek en een punctie van de afwijking geïndiceerd zijn. De uitslag van het beeldvor-

mend onderzoek wordt gegeven aan de hand van de ACR BI-RADS-classificatie (zie [tabel 2]). De radioloog maakt een schatting van de kans op maligniteit en vermeldt de mate van densiteit van het borstweefsel.^{19,20} Het verslag van de radioloog wordt afgesloten met een advies over het te voeren vervolgbeleid.¹⁹

Evaluatie

- Er is sprake van een *hoge verdenking op maligniteit*. Verwijzing mammapoli is geïndiceerd bij:
 - klinische aanwijzingen voor een maligniteit (zie [tabel 1]);
 - BI-RADS 4 of 5.
- Er is een *lage verdenking op maligniteit* bij:
 - afwezigheid van een knobbeltje;
 - BI-RADS 1, 2 of 3.

De implicaties voor het beleid bij vrouwen met dens klierweefsel (ACR c of d) zijn nog niet duidelijk.

RICHTLIJNEN BELEID BIJ KLACHTEN VAN DE BORST(EN)

Voorlichting

- *Niet-afwijkend mammo-/echogram (BI-RADS 1 of 2)*: dit sluit de aanwezigheid van borstkanker niet uit. Adviseer om terug te komen op het spreekuur indien drie maanden na de uitslag BI-RADS 1 of 2 nog steeds sprake is van een knobbeltje of gelokaliseerde pijn of gevoeligheid in één borst. Benadruk dat het nodig blijft om ook nieuwe klachten of afwijkingen te melden.
- Stel een vrouw met diffuus pijnlijke of gevoelige borsten beiderzijds met een niet-afwijkend mammo-/echogram (BI-RADS 1 of 2) en mammografisch *weinig dicht klierweefsel* (ACR a of b) gerust. Er is geen reden om aan borst-

Tabel 2 ACR BI-RADS-classificatie (Bron: ACR BI-RADS® Atlas 2013)

Schatting van de kans op maligniteit:
BI-RADS-0: onvolledig onderzoek
BI-RADS-1: geen afwijkingen
BI-RADS-2: een benigne afwijking
BI-RADS-3: waarschijnlijk benigne
BI-RADS-4: verdachte afwijking
BI-RADS-5: de kans op maligniteit is groter dan 95%

Mate van densiteit van het borstweefsel:
ACR-a: voornamelijk vetweefsel, goed beoordeelbaar
ACR-b: verspreid gebieden met klierweefsel, goed beoordeelbaar
ACR-c: heterogeen dens klierweefsel, matig beoordeelbaar
ACR-d: zeer dens klierweefsel, slecht beoordeelbaar

kanker te denken. Uitleg over mastopathie en begrip voor de hinder die de patiënt kan ondervinden zijn daarbij van belang.²¹

- Leg een vrouw met diffuus pijnlijke of gevoelige borsten beiderzijds met een niet-afwijkend mammo-/echogram (BI-RADS 1 of 2) en mammografisch *dicht klierweefsel* (ACR c of d) uit dat door het dichte borstklierweefsel het mammo-/echogram lastiger te beoordelen is, maar dat er geen aanwijzingen zijn gevonden voor een afwijking die verder onderzoek vereist.
- *Periodiek borstzelfonderzoek*: periodiek borstzelfonderzoek leidt niet tot vermindering van de sterfte aan borstkanker of verbetering van de prognose. Het kan wel leiden tot overdiagnostiek.²² Raad periodiek borstzelfonderzoek bij vrouwen zonder borstkanker in de voorgeschiedenis dan ook niet actief aan. Adviseer de patiënt wel om bij klachten of veranderingen aan de borst die na de menstruatie niet verdwijnen contact met de huisarts op te nemen.
- *Tepeluitvloed*: massage van borsten of tepels kan tepeluitvloed onderhouden.

Consultatie en verwijzing

Verwijs naar de mammapoli:

- bij klinische aanwijzingen voor een maligniteit (zie [tabel 1]);
- bij BI-RADS 4 of 5;
- indien er drie maanden na een niet-afwijkend mammo-gram (BI-RADS 1 of 2) nog steeds sprake is van:
 - een knobbeltje (ook als dit alleen door de vrouw zelf wordt gevoeld);
 - gelokaliseerde pijn of gevoeligheid in één borst.

Volg bij een uitslag BI-RADS 3 het advies van de radioloog.

Het kan zijn dat een vrouw met *diffuus gevoelige of pijnlijke borsten* beiderzijds en een niet-afwijkend mammo- of echogram (BI-RADS 1 of 2) in combinatie met *mammografisch dicht borstklierweefsel* (ACR c of d) ongerust blijft en opnieuw met klachten van diffuus gevoelige of pijnlijke borsten op het spreekuur komt. Overleg dan met de radioloog of verwijs naar

de mammapoli (afhankelijk van lokale onderzoeksfaciliteiten en afspraken).

ROL HUISARTS BIJ VERWIJZING NAAR MAMMAPOLI

Aandachtspunten bij verwijzing zijn:

- bespreek met de patiënt of zij het wenselijk vindt om contact te houden tijdens het (verdere) diagnostische en behandeltraject;
- zo ja, vraag de patiënt een afspraak te maken voor een vervolgsconsult of telefonisch contact op te nemen bij een diagnose met belangrijke consequenties.

Dit vervolgscontact biedt de gelegenheid om in geval van borstkanker:

- samen stil te staan bij de ingrijpende en vaak plotselinge diagnose van kanker en de consequenties daarvan;
- de patiënt te wijzen op het bestaan van de Monitor Borstkankercare (monitorborstkankercare.nl) en voorlichtingsmateriaal (zie kader Informatieve websites);

Informatieve websites

Informeer vrouwen over het bestaan van een patiëntenvereniging en informatieve websites:

- Borstkankervereniging Nederland; vereniging voor borstkankerpatiënten en mensen met erfelijke aanleg voor borstkanker.

De vereniging onderhoudt verschillende websites:

- www.borstkanker.nl: website van Borstkankervereniging Nederland; informatie over borstkanker, erfelijke belasting en lotgenotencontact.
- www.b-bewust.nl: op deze website vinden borstkankerpatiënten hulp bij het voorbereiden van gesprekken met de huisarts en medisch specialisten.
- www.monitorborstkankercare.nl: de Monitor Borstkankercare combineert ervaringen van patiënten met informatie over het zorgaanbod van ziekenhuizen. Op basis van postcode en patiëntvoorkeuren kan een gemotiveerde keuze worden gemaakt voor een ziekenhuis.
- www.de-amazones.nl: website voor jonge vrouwen met borstkanker.
- www.brca.nl en www.oncogen.nl: website voor mensen die (mogelijk) belast zijn met erfelijke borst- en eierstokkanker.
- www.kanker.nl: informatie, ervaringskennis, lotgenotencontact en het ondersteuningsaanbod rond kanker; een initiatief van KWF Kankerbestrijding, Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) en IKNL (kenniscentrum voor zorgverleners in de oncologie).
- www.thuisarts.nl: patiëntinformatie op basis van de NHG-Standaard Borstkanker.
- www.mammarosa.nl: website en app met informatie over borstkanker voor migranten vrouwen en laaggeletterde vrouwen. Zij bieden voorlichtingsmateriaal in twaalf talen en lotgenotencontact.
- www.erfelijkheid.nl: informatie over erfelijkheid, erfelijke aandoeningen en genetisch onderzoek. Erfelijkheid.nl is een site van het Erfocentrum, het Nationaal Informatiecentrum Erfelijkheid.
- www.seksualiteit.nl (zoek op borstkanker), www.borstkanker.nl/seksualiteit, www.de-amazones.nl/seksualiteit-na-borstkanker: informatie over seksualiteit na borstkanker.
- www.kankersproken.nl: website voor kinderen en jongeren met een vader of moeder met kanker.

Voor psycho-oncologische ondersteuning en zorg kunnen patiënten en hun naasten terecht bij psycho-oncologische centra en inloophuizen. Zie www.ipso.nl en www.verwijsgidskanker.nl. Ook zijn er verschillende bedrijven gespecialiseerd in arbeidsreintegratie en kanker. Zie www.verwijsgidskanker.nl.

- na te gaan of de patiënt de informatie van het ziekenhuis heeft begrepen en desgewenst ondersteuning te bieden bij eventuele keuzes die gemaakt moeten worden, ingaand op de wensen, mogelijkheden en motivatie van de patiënt;
- desgewenst de patiënt te helpen bij haar voorbereiding op een vervolgsconsult met de specialist over het behandelplan (waarover de huisarts zich in overleg met de patiënt zo nodig nader informeert via de specialist). Wijs de patiënt eventueel op de B-bewustvragenlijsten op www.b-bewust.nl die speciaal zijn ontwikkeld ter voorbereiding op gesprekken met zorgverleners.

FOLLOW-UP NA BEHANDELING

De follow-up van patiënten behandeld voor borstkanker bestaat uit nacontroles en nazorg:

- *nacontrole* betreft het gepland medisch onderzoek om signalen van eventuele terugkeer of nieuwe vormen van kanker op te sporen;
- *nazorg* richt zich op het beperken van de ziektebelasting, revalidatie en het signaleren, begeleiden en behandelen van (late) gevolgen van (de behandeling van) kanker.

De nacontroles vinden in de tweede lijn plaats, maar in sommige situaties kan de patiënt voor de nacontroles worden terugverwezen naar de huisarts (zie paragraaf Nacontrole). De nazorg vindt zowel in de eerste als tweede lijn plaats.

Nacontrole

Na de behandeling voor borstkanker komen patiënten in een programma van follow-up door de tweede lijn.¹ Het belangrijkste doel is het vroegtijdig ontdekken van recidieven en tweede primaire tumoren om dan opnieuw een in opzet curatieve behandeling te kunnen starten.²³ Vrouwen met borstkanker in de voorgeschiedenis worden doorgaans geruime tijd begeleid en periodiek gecontroleerd in de tweede lijn.

Als er meer dan vijf jaar verstreken zijn na de primaire, in opzet curatieve, behandeling van de borstkanker en de patiënt inmiddels ouder is dan 60 jaar, is controle in de tweede lijn doorgaans niet

langer noodzakelijk. In dat geval kan de patiënt, afhankelijk van het type operatie, voor de verdere nacontrole worden terugverwezen naar het bevolkingsonderzoek of de huisarts.¹ Regionaal kunnen er afspraken worden gemaakt over (verdere) substitutie van de nacontroles van de tweede naar de eerste lijn indien overeenstemming wordt bereikt over de bijbehorende randvoorwaarden.

Terugverwijzing naar bevolkingsonderzoek of huisarts:

- Patiënten die een mastectomie hebben ondergaan en inmiddels ouder zijn dan 60 jaar, kunnen doorgaans vijf jaar na de primaire behandeling door de behandelend specialist terugverwezen worden naar het bevolkingsonderzoek.
- Patiënten die een borstsparende operatie hebben ondergaan en inmiddels ouder zijn dan 60 jaar, kunnen doorgaans vijf jaar na de primaire behandeling door de behandelend specialist worden terugverwezen naar de huisarts. De huisarts heeft dan de regie over de nacontrole. Deze bestaat uit jaarlijkse palpatie en om de twee jaar een mammogram. Dit mammogram wordt bij voorkeur gemaakt in het ziekenhuis waar de controles plaatsvonden. In tegenstelling tot screening bij vrouwen met een verhoogd risico zonder borstkanker in de voorgeschiedenis, wordt palpatie hier wel aanbevolen.²⁴

Meer dan de helft van de nieuwe, primaire borstkankers en lokale recidieven wordt door de vrouw zelf ontdekt. Borstzelfonderzoek wordt daarom bij vrouwen die behandeld zijn voor borstkanker wel aanbevolen.⁴

Nazorg

Vrouwen behandeld voor borstkanker bezoeken hun huisarts in de eerste jaren na de primaire behandeling vaker dan leeftijdsgenoten.²⁵ Klachten en vragen waarmee vrouwen naar het spreekuur komen zijn divers, en zowel van algemene aard als borstkankerspecifiek. Borstkankerspecifieke klachten zijn bijvoorbeeld lymfoedeem en schouderklachten, langetermijneffecten van (de behandeling van) borstkanker en bij-

werkingen van medicatie (bijvoorbeeld antihormonale therapie). Algemene kankergerelateerde klachten en vragen zijn bijvoorbeeld: psychosociale problemen (emotionele klachten, seksuele en relatieproblemen, bezorgdheid/angst), vermoeidheid (slaapproblemen, conditieproblemen) en vragen over de terugkeer naar werk.

In de tweede lijn wordt in samenwerking met de patiënt een nazorgplan opgesteld waarin onder meer staat welke behandeling(en) de patiënt heeft gehad en wat de patiënt in de toekomst kan verwachten ten aanzien van bijwerkingen van medicatie en late gevolgen van de (behandeling van) borstkanker en wat er dan kan worden gedaan. Dit nazorgplan wordt aan de huisarts gestuurd als overdracht en met de huisarts afgestemd.

Het is aan te bevelen regionale afspraken te maken ten aanzien van de terugkoppeling door de tweede lijn en de taakverdeling tussen eerste en tweede lijn rondom de nazorg.

Stem indien nodig onderstaand beleid af met de casemanager in de tweede lijn (meestal een verpleegkundig specialist of mammacareverpleegkundige).

Lymfoedeem en schouderklachten

Lymfoedeem en schouderklachten kunnen optreden na een borstoperatie, okselkliertoilet en/of bestraling van de borst of de oksellymfeklieren. Lymfoedeem kan voorkomen aan de arm, maar ook aan de borst/flank en rugzijde. De kans op lymfoedeem is afhankelijk van de behandeling: ongeveer 5% bij een schildwachtkliercprocedure, 25% bij een okselklierdissectie en ongeveer 15% bij radiotherapie van de oksel.²⁶ Meestal treedt lymfoedeem binnen twee jaar na de operatie op, maar het kan ook later nog ontstaan. Symptomen van lymfoedeem zijn een zwaar, gespannen of moe gevoel, zwelling, functieverlies of bewegingsbeperking, pijn en/of tintelingen. Postoperatieve of bestralingsschouderklachten uit zich vaak in bewegingsbeperking, functieverlies en pijn.

Beleid:

- Wees alert op een infectie (zie NHG-Standaard Bacteriële huidinfecties) of trombose.

- Indien er geen sprake is van een infectie of trombose:
 - Verwijs bij twijfel of het lymfoedeem wordt veroorzaakt door tumorrecidief naar de mammapoli.
 - Verwijs een patiënt met klachten van lymfoedeem naar een oedeemtherapeut (fysiotherapeut gespecialiseerd in oedeem of een huidtherapeut). De oedeemtherapeut zal het volumeverschil tussen links en rechts vaststellen en het stadium van oedeem/fibrosering. Oedeem(fysio)therapie bestaat uit manuele lymfedrainage, compressietherapie (zwachtelen, elastische kous of hemd), oefentherapie en voorlichting over een actieve leefstijl en een gezond gewicht.²⁷
 - Verwijs bij schouderklachten (postoperatief of na bestraling) naar een oncologie- of oedeemfysiotherapeut.

Zie de Digitale Verwijsgids Oncologie (www.verwijsgidskanker.nl) voor een oedeem(fysio)therapeut of oncologiefysiotherapeut in de buurt.

Bijwerkingen antihormonale therapie

Vrouwen met hormoongevoelige borstkanker starten tegen het einde van de primaire behandeling vaak met antihormonale therapie, zoals tamoxifen of een aromataseremmer (bijvoorbeeld anastrozol of letrozol). Deze adjuvante behandeling duurt meestal vijf jaar, maar er is een tendens naar langduriger behandeling tot wel tien jaar. Bij vrouwen die nog niet in de overgang zijn, wordt door de antihormonale therapie (en ook chemotherapie) door uitschakeling van de ovariële functie veelal de overgang in gang gezet.

Regelmatig voorkomende klachten bij antihormonale therapie:

- Opvlieters en andere overgangsklachten. Zie de NHG-Standaard De overgang.
- Gewrichtsklachten.
- Vooral aan het begin van de behandeling met tamoxifen: trombo-embolische complicaties (bij 1 tot 10% van de vrouwen). Zie de NHG-Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie. Overleg met of verwijs naar de behandelend specialist.

- Vaginale droogheid: dit kan lokaal behandeld worden met *zelfzorgmiddelen* zoals niet-hormonale vochtinbrengende crèmes en glijmiddel.
- Langdurig gebruik van tamoxifen geeft een licht verhoogde kans op baarmoederkanker. Wees daarom bij vrouwen die langdurig tamoxifen gebruiken alert bij vaginaal bloedverlies. Zie de NHG-Standaard Vaginaal bloedverlies.
- Osteoporose is een bijwerking van aromataseremmers.

Vermoeidheid

(Ernstige) vermoeidheid komt vaak voor na behandeling van borstkanker (met name na bestraling en systeemtherapie). In het eerste jaar na de behandelingen staat emotioneel en fysiek herstel centraal. Bij vrouwen die een jaar na de behandeling nog steeds moe zijn, is sprake van langdurige vermoeidheid. De vermoeidheid wordt vaak als extreem ervaren en lijkt op uitputting. Het is er plotseling, zonder waarschuwing, en meestal niet als gevolg van inspanning. De herstelperiode is langer dan bij normale vermoeidheid.

Wees bij vermoeidheid alert op hartklachten/-falen als mogelijke bijwerking van eerdere antracycline-bevattende chemotherapie en/of behandeling met immunotherapie. Behandeling van kankergerelateerde vermoeidheid die niet berust op andere oorzaken kan bestaan uit cognitieve gedragstherapie, bewegingstherapie of een combinatie van beide.²⁸

Zie voor behandelmogelijkheden in de buurt de Digitale Verwijsgids Oncologie (www.verwijsgidskanker.nl).

Gewichtstoename

Veel vrouwen komen in gewicht aan na de diagnose borstkanker. De meeste gewichtstoename treedt op in het eerste jaar na de diagnose, maar kan ook langer aanhouden. De oorzaak van deze gewichtsstijging en ongunstige lichaamssamenstelling (toename vetmassa en afname spiermassa bij gelijkblijvend gewicht) is niet geheel duidelijk. Leefstijlveranderingen (minder lichaamsbeweging en een hogere

energie-inname) en het intreden van de menopauze door antihormonale therapie of chemotherapie lijken een rol te spelen. Adviseer de patiënt zo goed mogelijk het normale leven weer op te pakken en lichamelijk actief te zijn door (weer) aan sport te doen en in beweging te zijn. Zie verder de NHG-Zorgmodules Leefstijl.

Zie voor beweegprogramma's of een diëtist in de buurt de Digitale Verwijsgids Oncologie (www.verwijsgidskanker.nl).

Hormoontherapie en anticonceptie

Bij vrouwen met borstkanker in de voorgeschiedenis wordt hormoontherapie voor overgangsklachten ontraden, aangezien het de kans op een recidief verhoogt.²⁹ Zie verder de NHG-Standaard De overgang.

Schrijf vrouwen met borstkanker in de voorgeschiedenis geen hormonale anticonceptie voor (zie de NHG-Standaard Anticonceptie). Bij hormoonreceptor negatieve tumoren kan eventueel in overleg met de internist-oncoloog een levonorgestrelhoudende spiraal worden overwogen.

Seksualiteit

Ongeveer een kwart van de vrouwen met borstkanker ervaart problemen met seksualiteit, zowel direct na de diagnose als vijf tot vijftien jaren erna. Veelvoorkomende problemen zijn, mede afhankelijk van de behandeling, verminderde seksuele interesse en opwindingsproblemen, dyspareunie en orgasmeproblemen. De huisarts kan vrouwen en hun partners helpen het onderwerp bespreekbaar te maken en voorlichting geven. Veelal zal (tijdelijke) aanpassing van de bestaande manier van vrijen nodig zijn.³⁰ Zie verder de NHG-Standaard Seksuele klachten en de diverse voorlichtingssites (zie kader Informatieve websites).

Terugkeer naar werk

Veel (ex-)kankerpatiënten ondervinden problemen met de terugkeer naar werk. Er zijn diverse mogelijkheden om arbeidsreïntegratie te ondersteunen:

- Sinds 2012 zijn er bedrijfsarts consulenten oncologie (BACO), bedrijfsart-

sen die gespecialiseerd zijn in de begeleiding van patiënten met kanker. Zij zijn onder meer werkzaam in oncologische centra, revalidatiecentra en bij arbodiensten. Zij kennen de verschillende therapeutische mogelijkheden voor (ex-)kankerpatiënten die beperkingen ervaren in hun werk. Zij adviseren de huisarts en andere zorgverleners in zowel de eerste als tweede lijn over de terugkeer naar werk en de optimale begeleiding van (ex-)kankerpatiënten. Zie voor een actueel overzicht van bedrijfsartsconsulenten oncologie de website <http://www.nvka.nl/baco>. Patiënten kunnen samen met de consultant bespreken wat in hun situatie het beste past.

- Daarnaast bestaan er ambassadeurs van de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK). Deze ervaringsdeskundigen bieden laagdrempelige ondersteuning wanneer een werknemer te maken krijgt met kanker en wil (blijven) werken. De ambassadeurs kunnen worden geconsulteerd door werknemers, werkgevers en zorgprofessionals. Zie <http://kankerenwerk.nl/coach/>.

FAMILIAIRE BELASTING: INDICATIES VOOR SCREENING EN VERWIJZING NAAR EEN KLINISCH GENETICUS

Indien een patiënt de huisarts bezoekt met klachten van de borst(en) of ongerustheid over het bestaan van borstkanker in de familie, wordt de familiale belasting in kaart gebracht. Ook kan het moment van inschrijving als nieuwe patiënt in de praktijk een goede gelegenheid zijn om de familiale belasting te inventariseren.

Risicoschatting op basis van familieanamnese

De huisarts informeert naar het voorkomen van borst-, eierstok-, eileider-, en prostaatkanker bij eerste- en tweedegraads familieleden aan maternale en paternale zijde, hun leeftijd ten tijde van de diagnose en het eventueel bilaterale of multifocale karakter van de borstkanker. Eerstegraads familieleden zijn: kinderen, ouders, broers en zussen.

Tweedegraads familieleden zijn: kinderen van broers en zussen, halfbroers en halfzussen, grootouders, ooms en tantes.

Het te volgen beleid bij een vrouw of man zonder borstkanker in de voorgeschiedenis volgt uit **[stroomdiagram 2]**.³¹ Maak in het HIS een episode met de ICPC-code A29.02 (mammacarcinoom in de familie) aan bij een patiënt met een indicatie voor screening buiten het bevolkingsonderzoek of een indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus. Personen van Asjkenazi Joodse afkomst hebben een kans van 1 op 40 om drager van een BRCA-genmutatie te zijn, waardoor deze groep in aanmerking komt voor verwijzing naar de klinisch geneticus, ook als niet aan alle voorwaarden in **[stroomdiagram 2]** is voldaan.³² Het kan zijn dat een vrouw familiair is belast via de paternale lijn en dat haar vader geen borstkanker heeft gekregen. In dat geval kan in **[stroomdiagram 2]** de vader worden overgeslagen bij de risicoschatting (voor de paternale lijn kan eerstegraads gelezen worden als tweedegraads).

Screening buiten het bevolkingsonderzoek

Indien er op basis van **[stroomdiagram 2]** een indicatie bestaat voor screening buiten het bevolkingsonderzoek, is de leeftijd van de vrouw van belang:

- Jonger dan 40 jaar: jaarlijkse mammografie is weinig zinvol. Geadviseerd wordt hiermee te wachten tot de leeftijd van 40 jaar is bereikt, tenzij de klinisch geneticus op basis van eerder familieonderzoek anders heeft geadviseerd.
- 40 tot 50 jaar: jaarlijkse mammografie via de huisarts.³³ Als er geen klachten van de borst(en) zijn, is het niet nodig om klinisch borstonderzoek uit te voeren, omdat dit nauwelijks tot geen toegevoegde waarde heeft.³⁴ Op basis van de codering in het HIS (ICPC-code A29.02) kan de huisarts de patiënten tussen de 40 en 50 jaar selecteren die in aanmerking komen voor een jaarlijks mammogram. De huisarts kan dan als service aanbieden om deze vrouwen een herinnering te sturen. De verantwoordelijkheid voor de uitvoer-

ring van de jaarlijkse screening ligt bij de patiënt, maar een actieve houding van de huisarts kan het screeningsadvies ondersteunen. Op de aanvraag van het mammogram noteert de huisarts de reden van het onderzoek (screening), eventuele bevindingen bij het lichamelijk onderzoek en de familieanamnese.

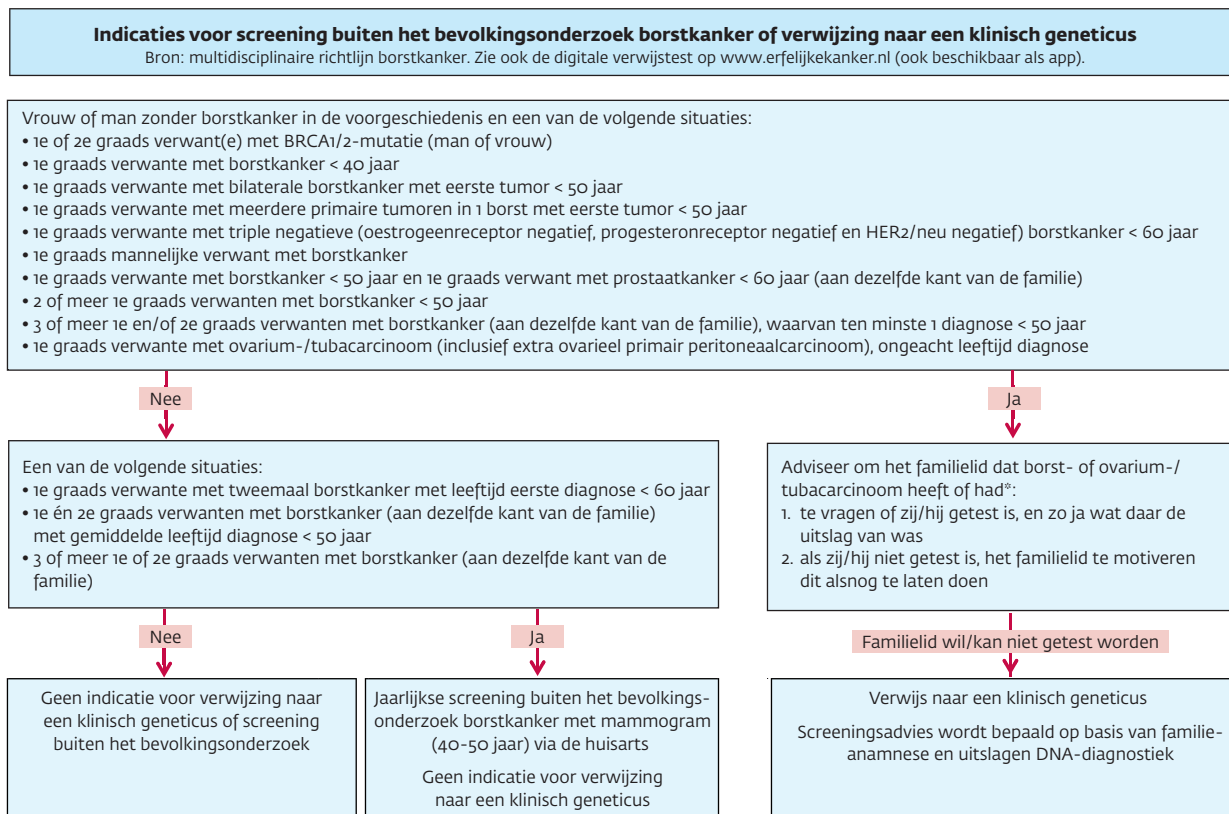
- 50 tot 75 jaar: tweemaaljaars mammogram via het bevolkingsonderzoek borstkanker.
- Vanaf 75 jaar: geen indicatie meer voor screening.

Verwijzing naar een klinisch geneticus

Indien er op basis van **[stroomdiagram 2]** een indicatie bestaat voor verwijzing naar een klinisch geneticus, bespreekt de huisarts de mogelijke implicaties van erfelijkheidsonderzoek. Genetisch onderzoek/DNA-diagnostiek kan binnen een familie duidelijk maken of en welke familieleden een verhoogd risico op kanker hebben.³⁵ Genmutatiedragers kan vervolgens gerichte zorg worden aangeboden; kennis over dragerschap betekent immers dat dragers moeten leren leven met een sterk verhoogd risico op kanker en te maken krijgen met periodieke controles en de mogelijkheid van preventieve chirurgie. Voor degenen zonder genmutatie kan dit onderzoek leiden tot het wegnemen van onnodige ongerustheid en het stopzetten van onnodig periodiek onderzoek.

Het is goed om ook rekening te houden met emotionele reacties bij familieleden (die hier niet altijd van willen weten). Sommige patiënten willen geen genetisch onderzoek, omdat zij bang zijn dat dit problemen geeft bij het afsluiten van verzekeringen. In de praktijk blijkt dit zelden voor te komen, onder meer omdat de verzekeraars in Nederland de afspraak hanteren dat onder bepaalde verzekeringsbedragen niet naar genetisch onderzoek gevraagd mag worden.

De huisarts gaat samen met de patiënt deze afwegingen na en biedt zo nodig een vervolgsconsult aan om dit verder te bespreken. Als de patiënt niet verwezen wil worden, kan de huisarts overleggen met de klinisch geneticus om

Stroomdiagram 2 Indicaties voor screening buiten het bevolkingsonderzoek borstkanker of voor verwijzing naar een klinisch geneticus¹

¹e graads: kinderen, ouders, broers en zussen

²e graads: kinderen van broers en zussen, halfbroers en halfzussen, grootouders, ooms en tantes

Wees alert op combinatie borstkanker in de familie en Asjkenazi Joodse afkomst in verband met een grotere kans op een BRCA1/2-mutatie.

³ Bij een 1e of 2e graads verwant(e) met BRCA1/2-mutatie kan deze stap worden overgeslagen, verwijs direct naar een klinisch geneticus.

een precieze risico-inschatting en bijbehorend screeningsadvies te krijgen.

De klinisch geneticus brengt de familieanamnese aan zowel maternale als paternale zijde in kaart en kan DNA-diagnostiek bij de familieleden met borst- en/of eierstok- of eileiderkanker inzetten. Indien een vrouw of man zonder borstkanker in de voorgeschiedenis wordt verwezen zal bij haar/hem pas DNA-onderzoek worden gedaan indien bij het familielid met borst- en/of eierstok- of eileiderkanker een genmutatie wordt aangetoond. In de regel zal bij een vrouw of man zonder borstkanker in de voorgeschiedenis daarom geen DNA-onderzoek worden gedaan. Bij ongeveer 10% van de families die verwezen wordt, wordt een mutatie gevonden. In circa 90% van de belaste families is (nog) geen genmutatie aantoonbaar.³⁵

Beleid indien genmutatie is aangetoond (of 50% kans op dragerschap)

De kans dat een vrouw met een mutatie in het BRCA1- of BRCA2-gen voor het 80e levensjaar borstkanker ontwikkelt, is ongeveer 60 tot 80%. De kans op eierstok- of eileiderkanker voor het 70e levensjaar is bij een BRCA1-mutatie 35 tot 45% en bij een BRCA2-mutatie 10 tot 20%.⁷ Vrouwen met een aangetoonde BRCA-mutatie komen vanaf de leeftijd van 25 jaar in aanmerking voor jaarlijkse screening van de borsten op een polikliniek erfelijke tumoren.^{8,36} Daar wordt ook de mogelijkheid van preventieve bilaterale mastectomie in combinatie met (directe) borstreconstructie besproken. Na preventieve bilaterale mastectomie is er geen indicatie meer voor screening.

Screening van de eierstokken en eileiders blijkt niet effectief om morbiditeit of mortaliteit te reduceren en wordt

daarom niet geadviseerd. In plaats daarvan wordt profylactische verwijdering van eierstokken plus eileiders geadviseerd: tussen 35 en 40 jaar voor BRCA1-mutatiedraagsters en tussen 40 en 45 jaar voor BRCA2-mutatiedraagsters.

Dochters van moeders of vaders met een mutatie in het BRCA1- of BRCA2-gen hebben 50% kans op dragerschap. Zij kunnen door DNA-diagnostiek uitsluitel krijgen over hun dragerschap. Zij kunnen om moverende redenen vooralsnog afzien van dragerschapsonderzoek. Zij komen in dat geval net als aangetoonde genmutatiedraagsters vanaf 25 jaar in aanmerking voor jaarlijkse screening van de borsten.⁸

Bij andere aangetoonde mutaties (bijvoorbeeld CHEK2, PTEN, TP53, NF1) geeft de klinisch geneticus een individueel screeningsadvies.

Zonen van moeders of vaders met

een mutatie in het BRCA1- of BRCA2-gen hebben eveneens 50% kans op drager-schap en kunnen de genmutatie doorgeven aan hun kinderen. De kans dat een man met een BRCA1-genmutatie voor het 80e levensjaar borstkanker ontwikkelt, is ongeveer 1%, bij een BRCA2-genmutatie is dat 7%.⁷ Mannen met een aangetoonde BRCA-mutatie komen niet in aanmerking voor screening.

Consulteer of verwijz naar een klinisch geneticus wanneer vrouwen of mannen met een aangetoonde genmutatie (of 50% kans hierop) vragen hebben over kindwens, het informeren van familieleden en/of psychosociale ondersteuning.

Beleid indien genmutatie niet is aangetoond

Wanneer geen genmutatie kan worden aangetoond, maakt de klinisch geneticus een inschatting van het risico op borstkanker op basis van de familie-anamnese en adviseert dan over het algemeen:

- bij een matig verhoogd risico: terugverwijzing naar de huisarts (zie Screening buiten het bevolkingsonderzoek)
- bij sterk verhoogd risico:
 - van 35 tot 60 jaar: verwijzing naar specialist voor jaarlijkse mammografie en lichamelijk onderzoek;
 - van 60 tot 75 jaar: deelname aan het bevolkingsonderzoek borstkanker;
 - vanaf 75 jaar: geen indicatie meer voor screening.

Heroverweging verwijzing naar een klinisch geneticus

Bij personen zonder borstkanker in de voorgeschiedenis, maar ook bij patiënten die borstkanker hebben gehad, kan de familiale belasting in de loop van de tijd veranderen. Daardoor kan er een indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus ontstaan, terwijl die indicatie eerder niet bestond. Adviseer daarom om terug te komen op het spreekuur als een eerste- of tweedegraads familielid borstkanker (jonger dan 50 jaar), eierstok-/eileiderkanker (ongeacht leeftijd) of prostaatkanker (jonger dan 60 jaar) krijgt. Zie [stroomdiagram 2] voor de verwijzingsindicaties voor vrouwen

en mannen zonder borstkanker in de voorgeschiedenis en zie noot 37 voor de verwijzingsindicaties voor patiënten die borstkanker hebben gehad.³⁷

De mogelijkheden van DNA-diagnostiek nemen snel toe. Als een patiënt uit een sterk belaste familie komt maar er bij eerder DNA-onderzoek geen genmutatie is aangetoond, kan in overleg met de klinisch geneticus worden besloten om de patiënt nogmaals te verwijzen voor erfelijkheidsonderzoek.

Meer informatie over genetica: www.huisartsengenetica.nl.

BEVOLKINGSONDERZOEK BORSTKANKER

Het bevolkingsonderzoek borstkanker in Nederland is gericht op vrouwen tussen de 50 en 75 jaar oud. Elke twee jaar worden vrouwen in deze leeftijdsgroep uitgenodigd om een mammogram te laten maken. De landelijke regie van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker wordt verzorgd door het RIVM. De regionale uitvoering en coördinatie van de borstkankerscreening is in handen van vijf regionale screeningsorganisaties.³⁸ Sinds juni 2010 worden er in het kader van het bevolkingsonderzoek uitsluitend digitale mammogrammen gemaakt.³⁹

In 2012 was de deelnamegraad 80%; er werden iets meer dan één miljoen vrouwen gescreend. Het totale detectiecijfer voor invasieve borstkanker en ductaal carcinoom in situ (DCIS) samen was 6,6 per 1000 gescreende vrouwen.⁴⁰ Hiervan was ongeveer 20% een DCIS, de rest een invasief carcinoom. De huisarts ontvangt alleen de uitslagen van de vrouwen die verwezen moeten worden (ongeveer 2% van het totaal aantal uitslagen). Deze uitslagen zijn globaal als volgt verdeeld: 50% BI-RADS 0 (onvolledig onderzoek), 40% BI-RADS 4 en 10% BI-RADS 5. De kans op borstkanker bij een uitslag BI-RADS 0 in het bevolkingsonderzoek is ongeveer 10%; bij BI-RADS 4 is de kans ongeveer 40% en bij BI-RADS 5 is de kans ongeveer 95%.⁴¹

De sensitiviteit van het screeningsmammogram in het bevolkingsonderzoek wordt geschat op 71%. Dit betekent dat zeven van de tien gevallen van borst-

kanker worden ontdekt via het bevolkingsonderzoek.⁴⁰ De overige tumoren worden ontdekt tussen twee screeningsrondes in (zogenaamde intervalcarcinomen). Het gaat hierbij om gemiste borstkankers en snelle groeiers. Deze intervalcarcinomen worden vooral ontdekt doordat vrouwen met klachten van de borst(en) zich melden bij de huisarts.

Hoewel de borstkankersterfte sinds de invoering van het bevolkingsonderzoek daalt, is deze daling niet alleen toe te schrijven aan het bevolkingsonderzoek. Ook een toegenomen kankerbewustzijn en verbeterde behandelingsmogelijkheden spelen hierbij een rol.⁴²

Screening van vrouwen van 75 jaar en ouder wordt niet geadviseerd.⁴³ Op basis van de hoge prevalentie van comorbiditeit en daaraan gerelateerde sterfte voldoet screening in deze groep niet aan de eis van een belangrijke sterftereductie met behoud van een redelijke balans tussen de voor- en nadelen. Screening van vrouwen tussen de 40 en 50 jaar wordt op dit moment evenmin geadviseerd.⁴⁴ Ondanks een trend naar sterftereductie is er teveel onzekerheid over de nadelige effecten, zoals onterechte geruuststelling, fout-positieve onderzoeksuitslagen en tumorinductie door straling.^{45,46}

Er is internationaal discussie over het bevolkingsonderzoek borstkanker. Wijs vrouwen met vragen over de voor- en nadelen van het bevolkingsonderzoek borstkanker op de situatie 'Ik ben uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek borstkanker' op Thuisarts.nl.

De rol van de huisarts bij het bevolkingsonderzoek borstkanker

De vrouw ontvangt de uitslag binnen tien werkdagen na het maken van het mammogram. De uitslag wordt weergegeven via de BI-RADS-classificatie (zie [tabel 2]). Als vervolgonderzoek is aangewezen, ontvangt de huisarts de uitslag eerder dan de vrouw, tenzij de vrouw daartegen van tevoren bezwaar heeft gemaakt. Dit geeft de huisarts de gelegenheid het initiatief te nemen om de uitslag persoonlijk met de vrouw te bespreken. Voor vrouwen met een uit-

slag BI-RADS 4/5 is in de uitslagbrief informatie opgenomen over de Monitor Borstkankerzorg. De vrouw en de huisarts kunnen gebruikmaken van de informatie op deze website om te beslissen naar welk ziekenhuis de vrouw gaat voor vervolgonderzoek. Het ziekenhuis heeft digitaal toegang tot de mammogrammen uit het bevolkingsonderzoek.

Verantwoordelijkheden van de huisarts bij een afwijking op het mammogram (BI-RADS 4 of 5) of bij onvolledig onderzoek (BI-RADS 0):

- contact opnemen met de vrouw, bij voorkeur voordat zij de uitslagbrief ontvangt;
- de vrouw voorlichten over de uitslag en de te volgen procedure;
- bij een uitslag BI-RADS 0 (onvolledig onderzoek): zorgdragen voor verwijzing naar een afdeling radiologie van een ziekenhuis waar ook een mammopoli is. Daar wordt een echo gemaakt, en de mammografie eventueel uitgebreid (vermeld in de verwijsbrief relevante anamnestiche gegevens en voeg een kopie van de uitslagbrief toe). Leg de vrouw uit dat bij een uitslag BI-RADS 0 aanvullend beeldvormend onderzoek nodig is en dat de uitslag niet betekent dat er een afwijking is

gevonden. De radioloog communiceert de uitslag aan de patiënt. Indien een (vermoeden van een) afwijking wordt gevonden, zal de radioloog direct doorverwijzen naar de mammopoli;

- bij een uitslag BI-RADS 4 of 5 (verdachte of zeer verdachte afwijking): zorg dragen voor verwijzing naar een mammopoli (vermeld in de verwijsbrief relevante anamnestiche gegevens en voeg een kopie van de uitslagbrief toe);
- de verwijzing (zowel BI-RADS 0 als BI-RADS 4 of 5) melden aan de screeningsorganisatie;
- bespreek met de patiënt of zij het wenselijk vindt om contact te houden tijdens het (verdere) diagnostische en behandeltraject (zie Rol huisarts bij verwijzing naar mammopoli).

Bijzondere situaties

Vrouwen die vanwege een lichamelijke handicap eventueel niet in de mobiele units van het bevolkingsonderzoek kunnen worden gescreend, kunnen terecht op de vaste units van de screeningsorganisaties en bij uitzondering op de röntgenafdelingen van ziekenhuizen.

Vrouwen met borstprothesen kunnen deelnemen aan het bevolkings-

onderzoek. Ondanks het grote aantal borstvergrotingsoperaties wereldwijd zijn er in de literatuur nauwelijks recente gevallen beschreven van het scheuren van een prothese door mammografie. Desgewenst kan de laborante de mate van compressie aanpassen. Bijna altijd is een goede beoordeling mogelijk omdat er voldoende borstweefsel wordt afgebeeld. Mocht dit niet zo zijn, dan krijgen de vrouw en haar huisarts een brief waarin staat dat de röntgenfoto's te weinig borstweefsel laten zien om deze goed te kunnen beoordelen. Preventief beeldvormend onderzoek met MRI of echografie wordt niet geadviseerd.

Vrouwen met een implanteerbare cardioverter defibrillator (ICD), pacemaker, hartritmemonitor of een porta-cath kunnen meedoen aan het bevolkingsonderzoek. Ook vrouwen met een subcutane ICD (S-ICD) kunnen meedoen, maar niet in een mobiele of vaste unit van de screeningsorganisatie. Door de locatie van de elektrode vlak onder de huid kan de S-ICD beschadigen bij het maken van een mammogram. Na de mammografie moet de S-ICD daarom gecontroleerd kunnen worden. Binnen de units van de screeningsorganisatie kan dit niet. Vrouwen met een S-ICD ontvangen daarom een brief waarin wordt geadviseerd een afspraak te maken voor een mammogram in het ziekenhuis waar de S-ICD is geplaatst of in een ander ziekenhuis met S-ICD specialisatie.⁴⁷

TOTSTANDKOMING EN METHODEN

Zie voor het document Totstandkoming en methoden de webversie van deze standaard op www.nhg.org.

© 2016 Nederlands Huisartsen Genootschap

Erratum NHG-Standaard Kinderen met koorts

In de tekst van de herziene NHG-Standaard Kinderen met koorts die vorige maand in H&W verscheen, is bij de evaluatie een stukje tekst weggevalen op pagina 487, middelste kolom. In de webversie is dit inmiddels gecorrigeerd.

De juiste tekst is:

Zeer hoog risico op een onderliggende ernstige infectie of gecompliceerd beloop

- alle kinderen met alarmsymptomen (zie kader Alarmsymptomen) of met uitval of instabiele ABCDE;
- alle kinderen jonger dan één maand met koorts: symptomen die wijzen op een ernstige infectie zijn bij deze kinderen specifiek of ontbreken. Omdat de vaccinaties bij kinderen jonger dan drie maanden nog onvoldoende bescherming bieden, is het risico op bacteriële verwekkers, zoals Haemophilus influenzae en de pneumokok, verhoogd. Door het immature immuunsysteem is de kans op een gecompliceerd beloop verhoogd;
- alle kinderen jonger dan drie maanden met koorts zonder focus.

NHG-Werkgroep Kinderen met koorts. NHG-Standaard Kinderen met koorts (derde herziening). Huisarts Wet 2016;59(11):484-91.

NOTEN

1 Multidisciplinaire richtlijn borstkanker

De multidisciplinaire richtlijn borstkanker is gepubliceerd in 2012. Sindsdien wordt deze richtlijn modulair herzien. Alle modulaire aanvullingen tot maart 2016 zijn meegenomen in de NHG-Standaard [NABON 2012]. Daarnaast zijn in overleg met de multidisciplinaire werkgroep de indicaties voor screening buiten het bevolkingsonderzoek borstkanker of voor verwijzing naar een klinisch geneticus (zie **stroomdiagram 2**) opgenomen. De definitieve versie van het stroomdiagram wordt in 2017 gepubliceerd in de multidisciplinaire richtlijn borstkanker en is dan te vinden via [http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker/flowcharts_klinische_genetica.html].

2 Voorkomen van borstkanker in Nederland

In Nederland werd in 2015 bij 14.449 vrouwen (85%) invasief borstkanker en bij 2542 vrouwen (15%) ductaal carcinoma in situ (DCIS) vastgesteld. In datzelfde jaar werd bij 102 mannen (94%) invasief borstkanker en bij 6 mannen (6%) DCIS vastgesteld. De incidentie van zowel invasief borstkanker (in 2015: 1,7/1000 vrouwen) als van DCIS (in 2015: 0,3/1000 vrouwen) stijgt met de leeftijd. Van de 16.991 vrouwen die in 2013 de diagnose invasief borstkanker of DCIS kregen, was 4% jonger dan 40 jaar, 16% tussen de 40 en 50, 26% tussen de 50 en 60 en de overige 54% ouder dan 60 jaar [IKNL 2016].

Voor de eerstgeneratie migranten is de gestandaardiseerde incidentieratio voor borstkanker in Noordwest-Nederland statistisch significant lager dan voor autochtone vrouwen en voor vrouwen geboren in Suriname (0,56), Turkije (0,29) en Marokko (0,22) [Visser 2004].

In de periode 1989 tot 2011 is het absolute aantal vrouwen dat invasieve borstkanker kreeg, gestegen van circa 7900 tot circa 14.100 per jaar [Visser 2003, RIVM 2015]. Deze toename is vooral toe te schrijven aan de vergrijzing van de bevolking en het veranderen van risicofactoren in ongunstige zin [KWF 2011]. De verwachting is dat de absolute incidentie zal toenemen van 12.843 vrouwen met invasieve borstkanker in 2007 tot ongeveer 17.500 in 2020 [KWF 2011]. Als gevolg van de toenemende incidentie en de verbeterde overleving (door eerdere ontdekking door het bevolkingsonderzoek naar borstkanker en verbeterde behandeling) valt ook een sterke toename van de prevalentie van borstkanker te verwachten [RIVM 2015].

Het aantal vrouwen met invasieve borstkanker in de voorgeschiedenis bedroeg in 2013 circa 18 per 1000 vrouwen (absoluut 153.872). Het betreft hier de twintigjaarsprevalentie. Dit is het aantal vrouwen dat in de 20 jaar voorafgaand aan de peildatum (1 januari 2013) invasieve borstkanker heeft gekregen en op de peildatum nog in leven was [IKNL 2016]. Omgerekend betekent dit dat in een normpraktijk van 2168 patiënten gemiddeld 1,8 patiënten per jaar de diagnose invasieve borstkanker krijgen en dat het aantal vrouwen met de diagnose invasieve borstkanker in de voorgeschiedenis ongeveer 20 bedraagt. Als wij ook de vrouwen met DCIS meenemen, is de schatting voor een normpraktijk 2 patiënten per jaar met de diagnose invasief borstkanker of DCIS en 23 patiënten met een van beide diagnoses in de voorgeschiedenis.

In 2010 waren er 14.570 ziekenhuisopnamen (exclusief dagopnamen) voor borstkanker, waarvan 7 voor mannen. De gemiddelde opnameduur was voor vrouwen 4 dagen [RIVM 2015].

3 Overleving borstkanker

Per jaar sterven in Nederland ongeveer 3200 mensen aan borstkanker (in 2013 betrof het 3161 vrouwen en 21 mannen). De relatieve tienjaarsoverleving voor patiënten gediagnosticeerd met borstkanker tussen 2004 en 2007 is 77% [IKNL 2016].

4 Risico op recidief bij borstkanker in de voorgeschiedenis

Nacontrole bij borstkanker richt zich op het detecteren van lokale of regionale recidieven of tweede

primaire tumoren. De kans op een locoregionaal recidief binnen 5 jaar na de operatie is afhankelijk van het tumorstadium van de primaire tumor en of er lymfeklieren zijn aangedaan en varieert van 3 tot 13%. De kans op een tweede primaire tumor binnen 5 jaar varieert in verschillende publicaties van 2 tot 6% [Witteveen 2015]. Op basis van data uit de Nederlandse kankerregistratie blijkt dat van de 37.278 patiënten die in de periode 2003 tot 2006 in opzet curatief werden geopereerd voor een eerste primaire tumor (geen metastasen, geen neoadjuvante systemische therapie) er 1787 (4,8%) een locoregionaal recidief of tweede primaire tumor kregen. Hiervan was 33% een lokaal recidief, 13% een regionaal recidief, 4% zowel een lokaal als een regionaal recidief en 50% een tweede primaire borsttumor [Witteveen 2015].

Het risico om een lokaal recidief te krijgen is de afgelopen jaren sterk gedaald. In een onderzoek met data uit de Nederlandse kankerregistratie (2003 tot 2006) werd gekeken bij hoeveel van de 40.892 patiënten (primaire tumor T1-3, al dan niet positieve lymfeklieren, geen metastasen) een lokaal recidief optrad. Het vijftiaars lokaal-recidiefpercentage na operatie voor borstkanker was 2,85% (95%-BI 2,68 tot 3,03). De kans op een recidief was lager bij een borstsparende operatie in vergelijking met mastectomie (2,38 respectievelijk 3,45; $p < 0,001$) [Van der Heiden-Van der Loo 2015].

Zestig procent van de recidieven of nieuwe primaire borsttumoren wordt gevonden buiten de routinecontrole [De Bock 2004].

5 Presentatie van klachten omtrent de borsten in de huisartsenpraktijk

De in de hoofdstuktekst vermelde incidentiecijfers uit 2014 zijn afkomstig uit de NIVEL Zorgregistraties eerste lijn [Nielen 2014]. In het Transitieproject (looptijd van 1985 tot 2003) werd de relatie gelegd tussen klachten en uiteindelijke diagnoses. Tijdens het Transitieproject hebben 58 Nederlandse huisartsen per patiënt de reden voor de komst naar het spreekuur en de uiteindelijke diagnose geregistreerd. Van de 84.285 vrouwelijke, actieve patiënten (gedefinieerd als een geregistreerde patiënt met tenminste één consult in het afgelopen jaar) had 3% een aan de borst gerelateerde klacht. Bij 81 van de 2503 vrouwen met een aan de borst gerelateerde klacht (3,2%) werd de diagnose borstkanker gesteld. De kans op borstkanker voor vrouwen met een knobbel in de borst was 8 tot 9%. Voor de andere klachten was de kans op borstkanker lager (pijn 1%; klacht van de tepel 2%; angst voor kanker 1 tot 4%) [Okkes 2005, Eberl 2008].

In een eerstelijns-onderzoek in het Verenigd Koninkrijk werden 3994 vrouwen ouder dan 40 jaar met borstkanker in de periode 2000 tot 2009 vergeleken met 16.873 controles (gemaakt voor leeftijd, geslacht en praktijk). Vier symptomen bleken in de multivariate analyse significant geassocieerd met borstkanker: knobbel in de borst (OR 110; 95%-BI 88 tot 150), tepelintrekking (OR 26; 95%-BI 10 tot 64), tepeluitvloed (OR 19; 95%-BI 8,6 tot 41) en pijn aan de borst (OR 4,2; 95%-BI 3,0 tot 6,0). In het jaar voorafgaande aan de diagnose hadden 1762 patiënten (44%) een knobbel in de borst vergeleken met 132 controles (0,8%). De kans op borstkanker steeg bij alle vier de symptomen met de leeftijd. Zo was de positief voorspellende waarde van een knobbel in de borst 4,8% voor vrouwen van 40 tot 49 jaar; dit steeg tot 48% voor vrouwen ouder dan 70 jaar. De positief voorspellende waarde was lager voor vrouwen die naast een knobbel ook pijn aan de borst hadden in plaats van alleen een knobbel in de borst. Bij klachten van de tepel (tepeluitvloed, verandering van de tepel) was de kans op een maligniteit kleiner (1 tot 4%), behalve op hogere leeftijd. Voor 70-plussers was de kans op een maligniteit bij tepeluitvloed 23% en bij tepelintrekking 12% [Walker 2014].

Op basis van een lers prospectief cohortonderzoek is een klinische predictieriegel ontwikkeld. In dat onderzoek werden een knobbel in de borst, veranderingen aan de tepel, tepeluitvloed en een stijgende leeftijd als onafhankelijke risicofactoren

voor borstkanker gezien. Pijn aan de borst(en) en een positieve familieanamnese (niet nader gespecificeerd) waren geen onafhankelijke voorspellers van borstkanker [Galvin 2014].

Conclusie: de kans op borstkanker stijgt met de leeftijd. Vooral bij de klacht 'knobbel in de borst' moet worden gedacht aan een maligniteit (kans op maligniteit 8 tot 9%). Bij klachten van de tepel (tepeluitvloed, verandering van de tepel) is de kans op een maligniteit kleiner (1 tot 4%), behalve op hogere leeftijd (70%). Bij pijnklachten (1%) en angst voor borstkanker (1 tot 4%) is voor alle leeftijdsgroepen de kans op een maligniteit klein.

6 Risicofactoren voor borstkanker

Diverse factoren zijn in verband gebracht met de kans op het krijgen van borstkanker [Dumitrescu 2005, Key 2001, McPherson 2000, Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2012]. Voor twee risicofactoren, toegenomen leeftijd boven het 50e jaar en vrouwelijk geslacht, wordt gescreend in het bevolkingsonderzoek naar borstkanker.

- Een late menarche en een vroege menopauze zijn geassocieerd met een enigszins verlaagde kans op borstkanker [White 1988]. Voor elk jaar dat de menarche later valt, daalt het risico op borstkanker met ongeveer 5%. Elk jaar dat de menopauze later intreedt, stijgt het risico op borstkanker met ongeveer 3%. De beschermende werking van een vroege menopauze kan worden toegeschreven aan het beïnvloeden van de functie van de eierstokken. Vrouwen bij wie op jonge leeftijd de eierstokken zijn weggehaald, hebben ook decennia na de operatie nog een verlaagde kans op borstkanker.
- Bij vrouwen die geen kinderen hebben en vrouwen die relatief laat een eerste voldragen zwanerschap doormaakt, is een verhoogde kans op het krijgen van borstkanker waargenomen. Bij vrouwen met een eerste kind tussen het 20e en 25e levensjaar bedraagt het relatief risico 1,3 in vergelijking met vrouwen met een eerste kind voor hun 20e. Bij vrouwen met een eerste kind tussen het 25e en 30e levensjaar is het relatief risico 1,6 en bij een eerste kind na het 30e is de kans op borstkanker bijna tweemaal zo hoog als vrouwen met een eerste kind voor hun 20e [White 1987].
- In een review van 39 onderzoeken (ten minste 200 vrouwen per onderzoek) naar de relatie tussen borstvoeding en de kans op borstkanker wordt een licht beschermend effect van borstvoeding gevonden [Lipworth 2000]. Het relatieve risico wordt geschat op 0,54 tot 1,0 en is lager als er langer dan een jaar per kind borstvoeding is gegeven. Dit komt in Nederland zeer weinig voor.
- In een meta-analyse (53.297 vrouwen met borstkanker en 100.239 vrouwen zonder borstkanker) over de relatie tussen het slikken van de pil en de kans op het krijgen van borstkanker werd een verband gevonden tussen pilgebruik en de incidentie van borstkanker [Anonymus 1996]. Het relatieve risico werd geschat op 1,24 (95%-BI 1,15 tot 1,33) voor pilgebruikers, 1,16 (95%-BI 1,08 tot 1,23) in de periode van 1 tot 4 jaar na het stoppen met de pil en 1,07 (95%-BI 1,02 tot 1,13) in de periode van 5 tot 9 jaar na het stoppen met de pil. Een recentere review geeft aan dat het risico na 5 tot 10 jaar na het stoppen van de pil verdwenen is [Cibula 2010].
- In een meta-analyse naar de relatie tussen hormonale substitutietherapie en de kans op borstkanker (52.705 vrouwen met borstkanker en 108.411 vrouwen zonder borstkanker) verhoogde hormoongebruik de kans op borstkanker [Anonymus 1997]. Het relatieve risico werd geschat op 1,023 (95%-BI 1,011 tot 1,036) voor elk jaar dat de vrouw hormonen gebruikte. Het relatieve risico voor vrouwen die langer dan 5 jaar (gemiddeld 11 jaar) hormoonsubstitutietherapie gebruikten was 1,35 (95%-BI 1,21 tot 1,49). Vijf jaar na het stoppen van het hormoongebruik was dit effect verdwenen.

- In een meta-analyse (58.515 vrouwen met borstkanker en 95.067 vrouwen zonder borstkanker) naar de relatie tussen alcoholgebruik, roken en de kans op het krijgen van borstkanker werd een verband vastgesteld tussen alcoholgebruik en de incidentie van borstkanker [Hamajima 2002]. Het relatieve risico werd geschat op 1,32 (95%-BI 1,19 tot 1,45) bij dagelijkse consumptie van vier eenheden alcohol en 1,46 (95%-BI 1,33 tot 1,61) bij een hogere dagelijkse consumptie. Voor roken werd een vergelijkbaar verband gevonden, maar dit verband was er niet langer wanneer de analyse werd beperkt tot vrouwen die wel roken en niet drinken.
- Vrouwen die regelmatig lichamelijke actief zijn, hebben naar schatting 20 tot 40% minder kans op borstkanker dan vrouwen die weinig lichamelijke actief zijn [Friedenreich 1998]. Deze schatting is gebaseerd op de resultaten van zowel cohortonderzoeken als casuscontroleonderzoeken naar het effect van lichamelijke activiteit op het risico van borstkanker. Dit effect is gelijk voor vrouwen met en zonder overgewicht.
- Bij vrouwen na de menopauze is overgewicht een risicofactor. Het relatieve risico op borstkanker van vrouwen met een BMI hoger dan 30 na de menopauze wordt geschat op 1,5 ten opzichte van vrouwen met een BMI lager dan 20 [Hunter 1993]. Vóór de menopauze is dit risico niet verhoogd.

7 Risico op borstkanker bij een genmutatie

Er is een groot aantal genen bekend dat, indien gemuteerd, predisponeren voor borstkanker: BRCA1, BRCA2, CHEK2, P53, PTEN en NF1. Mutaties in BRCA1 of BRCA2 zijn geassocieerd met een verhoogde kans op borst-, eierstok- en eileiderkanker. Een vrouw met een CHEK2-mutatie heeft 35 tot 55% kans op borstkanker [CHEK2 Breast Cancer Case-Control Consortium 2004, Bernstein 2006, Weischer 2007, Adank 2015]. Sinds september 2014 wordt, bij een indicatie voor BRCA1- en BRCA2-onderzoek, ook onderzoek verricht naar het CHEK2-gen.

Kiembaanmutaties in P53 predisponeren voor het li-fraumenisyndroom (sarcomen, borstkanker, bijniertumoren en hersentumoren op jonge leeftijd). Mutaties in PTEN zijn verantwoordelijk voor het PTEN Hamartoom Tumorsyndroom (cowdensyndroom); patiënten met dit syndroom hebben 65 tot 85% kans op borstkanker [Bubien 2012, Nieuwenhuis 2014, Tan 2012]. Mutaties in NF1 predisponeren voor neurofibromatose type 1; patiënten met NF1 hebben vooral voor het 50e jaar een verhoogde kans op borstkanker (vijfmaal hoger dan vrouwen uit dezelfde leeftijdscategorie uit de algemene bevolking) [Sharif 2007].

De meest voorkomende kiembaanmutaties zijn die in de twee 'Breast CAncer'-genen BRCA1 en BRCA2, die geassocieerd zijn met borst-, eierstok- en eileiderkanker. Ongeveer 5 tot 10% van alle borstkankers kan met een dergelijke mutatie in verband worden gebracht. In Nederland zijn meer dan 3500 families geïdentificeerd met een mutatie in een van deze genen. Een mutatie in het BRCA1-gen komt viermaal zo vaak voor als een mutatie in het BRCA2-gen. Een meta-analyse uit 2007 stelde, op basis van gepoolde schattingen, de kans om vóór het 70e levensjaar borstkanker te ontwikkelen voor een vrouw met een BRCA1-mutatie op 57% (95%-BI 47 tot 66%) en voor een vrouw met een BRCA2-mutatie op 49% (95%-BI 40 tot 57%) [Chen 2007]. Een eerder gepubliceerde meta-analyse gaf vergelijkbare schattingen: respectievelijk 65% (95%-BI 44 tot 78%) bij een BRCA1-mutatie en 45% (95%-BI 31 tot 56%) bij een BRCA2-mutatie [Antonou 2003]. In een recent Nederlands onderzoek bij 582 BRCA1- en 176 BRCA2-families was de kans om vóór het 70e levensjaar borstkanker te ontwikkelen voor een vrouw met een BRCA1-mutatie 45% (95%-BI 36 tot 52%) en voor een vrouw met een BRCA2-mutatie 27% (95%-BI 14 tot 38%). Deze cijfers zijn lager dan tot dusver gerapporteerd [Brohet 2014].

In de praktijk van de klinische genetica communiceert men op dit moment de volgende schattingen

voor het ontwikkelen van borstkanker voor het 80e levensjaar: 60 tot 80% voor zowel BRCA1 als BRCA2-mutaties. Het belangrijkste argument hiervoor is dat klinisch genetica vooral geconsulteerd worden door patiënten uit hoogrisicofamilies [STOET/VKGN 2010]. Voor de kans om gedurende het leven eierstok- of eileiderkanker te ontwikkelen worden de volgende getallen gecommuniceerd: 35 tot 45% voor een vrouw met een BRCA1-mutatie en 10 tot 20% voor een vrouw met een BRCA2-mutatie (zie Richtlijn erfelijk en familiair ovariumcarcinoom [IKNL 2015]).

8 Screening bij BRCA1- of BRCA2-mutatie

Bij vrouwen met een aangetoonde BRCA1- of BRCA2-mutatie en bij vrouwen met 50% kans op dragerschap, wordt aanbevolen de controles te laten uitvoeren door een multidisciplinair team op een polikliniek Erfelijke Tumoren. Daarbij geldt het volgende beleid [NABON 2012]:

- Vanaf 25 tot 60 jaar: jaarlijks MRI + jaarlijks klinisch borstsonderzoek;
- Vanaf 30 tot 75 jaar: jaarlijks mammografie. Afhankelijk van de beoordeelbaarheid van het mammogram volstaat vanaf 60 tot 75 jaar tweemaal jaarlijks mammografie in het ziekenhuis waar de vrouw gecontroleerd wordt of via het bevolkingsonderzoek borstkanker;
- Na preventieve profylactische (bilaterale) mastectomie: geen indicatie voor controle.

9 Screening bij thoraxbestraling in de voorgeschiedenis

Vrouwen met een thoraxbestraling in de voorgeschiedenis, bijvoorbeeld voor Hodgkinlymfom, hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van borstkanker. Dit geldt met name als zij voor het jaar 2000 mantelveldbestraling hebben gehad. In een Nederlands onderzoek (1965 tot 1995) werd een cohort van 1122 vrouwelijke vijfjaarsoverlevers van Hodgkinlymfom gevolgd (mediane leeftijd eerste behandeling 26,3 jaar; range 5 tot 50 jaar). Het cumulatieve risico op borstkanker 30 jaar na de eerste behandeling was 25% (95%-BI 20 tot 30%). Vergeleken met de algemene populatie hadden vrouwen behandeld voor Hodgkinlymfom een 5,6 maal (95%-BI 4,6 tot 6,8) verhoogd risico op borstkanker [De Bruin 2009].

Voor vrouwen die thoraxbestraling ondergingen op een leeftijd ouder dan 40 jaar kan screening worden gestart 10 jaar na de radiotherapie. Dit betekent dat bij deze vrouwen het bevolkingsonderzoek borstkanker volstaat. Bij radiotherapie voor het 40e levensjaar, zie www.skion.nl.

10 Eczeem van de tepel

Eczeem van de tepel kan worden verward met de ziekte van Paget (intraductale borstkanker). De ziekte van Paget komt zelden voor (3% van alle borstkankers) en is een in situ of invasief carcinoom, uitgaande van cellen met een adenoidifferentiatie afkomstig van de afvoergang van de borstklier [Ashikari 1970]. Het carcinoom kan vanuit de tepel uitbreiden naar de huid (epidermale invasie van melkklier-carcinomecellen) en er dan uitzien als eczeem: meestal eenzijdig gelokaliseerde erythematosquameuze of erosief-crusteuzelaesie(s) van de tepel; soms zonder bijkomende symptomen, soms gepaard gaand met tepeluitvloei, pijn, jeuk en een ingetrokken tepel. Bij een derde tot de helft van de patiënten is een tumor palpabel [Ashikari 1970, Dalberg 2008]. Bij een in situ carcinoom is de tienjaarsoverleving ongeveer 87%, bij een invasief carcinoom ongeveer 67% [Dalberg 2008].

Aanbeveling: schilfering of eczeem van de tepel (en niet alleen tepelhof) die niet goed reageert op corticosteroiden is een indicatie om te verwijzen naar een mammapoli.

11 Mastitis buiten kraamperiode

In een dwarsdoersnedeaanpak in Egypte werden 197 vrouwen met een mastitis verwezen naar het ziekenhuis (leeftijd 14 tot 67 jaar, gemiddeld 39,8 jaar). Echografie werd uitgevoerd bij alle vrouwen

met mastitis. Elf vrouwen (5,6%) bleken een maligniteit te hebben; 9 vrouwen (4,6%) hadden inflammatoire borstkanker en 2 vrouwen (1%) een maligne borstbast. Alle 11 vrouwen waren ouder dan 40 jaar en gaven op dat moment geen borstvoeding [Kamal 2009].

Inflammatoire borstkanker (ook wel mastitis carcinomatosa genoemd) is zeldzaam (ongeveer 2% van alle tumoren) maar is een zeer agressieve vorm van invasief carcinoom met een slechte prognose [Hance 2005]. De vijfjaarsoverleving van inflammatoire borstkanker bedraagt slechts 30 tot 40% [Cristofanilli 2007]. Kenmerkend voor inflammatoire borstkanker is een pijnlijke, gespannen en opgezette borst. De huid vertoont diffuse induratie (*peau d'orange*) met een erysipelasachtig aspect. Een palpabele afwijking is vaak afwezig [Van Uden 2014]. Het beeld lijkt op een ontsteking (rood, warm, gezwollen), maar koorts ontbreekt en antibiotica hebben meestal weinig tot geen effect.

Aanbeveling: verwijz naar een mammapoli, als non-puerperale mastitis na één week behandeling met antibiotica persisteert.

12 Verwijzen bij aanwijzingen voor maligniteit

De sensitiviteit van het mammogram bij klachten wordt geschat op 80 tot 85%, waardoor een vijfde van de maligne afwijkingen niet als zodanig wordt herkend en er in die gevallen dus delay kan optreden [Moss 1999, Barlow 2002]. Bij één of meer klinische aanwijzingen voor maligniteit wordt daarom geadviseerd de vrouw direct te verwijzen naar een mammapoli. Het mammapoliteam zal aanvullende diagnostiek inzetten om de klacht van de vrouw verder uit te zoeken.

13 Tepeluitvloed

In de vorige versie van de standaard (2008) was bloederige tepeluitvloed een reden voor verwijzing naar de mammapoli. De vraag was nu of ook heldere of gekleurde tepeluitvloed reden zou moeten zijn voor verwijzing.

Uit verschillende onderzoeken komt naar voren dat tepeluitvloed een licht verhoogde kans geeft op een maligniteit [Eberl 2008, Walker 2014, Galvin 2014]. De positief voorspellende waarde van tepeluitvloed was 1,2% voor vrouwen van 40 tot 49 jaar, 2,1% voor vrouwen van 50 tot 59 jaar en 2,3% voor vrouwen van 60 tot 69 jaar. Voor vrouwen ouder dan 70 jaar was de positief voorspellende waarde 23%. De kleur van de tepeluitvloed is in deze onderzoeken echter niet gespecificeerd [Walker 2014].

In een meta-analyse van matige kwaliteit (8 onderzoeken, 3110 patiënten) werden 3 groepen vergeleken: bloederige tepeluitvloed (n = 1632), heldere/serieuze tepeluitvloed en gekleurde tepeluitvloed (melkachtig, groen, andere kleuren). De laatste 2 groepen vormen samen de groep niet-bloederige tepeluitvloed (n = 1478). De incidentie van borstkanker in de totale patiëntengroep was 19% (583 van 3110 patiënten). Patiënten met bloederige tepeluitvloed hadden een hoger risico op borstkanker dan de patiënten met niet-bloederige tepeluitvloed (OR = 2,27; 95%-BI 1,32 tot 3,89; p < 0,001) [Chen 2012].

Aanbeveling: verwijz patiënten met bruine of bloederige tepeluitvloed naar de mammapoli. Enkel- of dubbelzijdige, melkachtige of heldere tepeluitvloed is bij premenopauzale vrouwen geen reden voor ongerustheid over de aanwezigheid van borstkanker en dus ook geen indicatie voor mammografie en/of verwijzing naar een mammapoli. Bij postmenopauzale vrouwen is de kans op borstkanker bij alle soorten tepeluitvloed groter en is verwijzing naar de mammapoli geïndiceerd.

14 Kans op maligniteit bij lokale pijnklachten

Bij pijnklachten in de borst (zonder aanwezigheid van een palpabele tumor) is de kans op een maligniteit klein (zie ook noot 5). Dit wordt bevestigd in diverse publicaties. In een observatieonderzoek werd bij 987 vrouwen met pijnklachten (lokaal of diffuus) in één borst (76% of beide borsten (24%) een mammogram vervaardigd. Bij 4 vrouwen (0,4%) vonden de onderzoekers radiologisch een maligniteit, die in alle gevallen histologisch bevestigd

werd. Het percentage vrouwen met een maligniteit was niet hoger dan in een even grote groep asymptomatische vrouwen [Duijm 1998]. In een ander onderzoek onder 86 vrouwen met gelokaliseerde pijnklachten in de borst werden met behulp van mammografie en echografie 4 borsttumoren aangetroffen, waarvan 2 geen relatie hadden met de lokalisatie van de pijnklachten. Van 51 vrouwen zonder maligniteit waren de follow-upgegevens beschikbaar. De uitvallers kwamen niet voor in de kankerregistratie. Na een gemiddelde follow-up van 26 maanden werd in de groep van 51 vrouwen geen nieuwe tumor gevonden. De onderzoekers concludeerden dat de negatief voorspellende waarde van beeldvormend onderzoek onder vrouwen met gelokaliseerde pijnklachten 100% is [Tumyan 2005].

In een Amerikaans retrospectief onderzoek waren 617 vrouwen (gemiddelde leeftijd 49 jaar, range 23 tot 88 jaar) verwezen voor borstsonderzoek voor pijn aan de borst zonder aanwezigheid van andere klachten of symptomen, zoals een knobbel, tepeluitvloed, tepelintrekking of huidveranderingen. 81% van de vrouwen had unilaterale pijn en 19% bilaterale pijn. 49% van de vrouwen had focale pijn, 46% niet-focale pijn en bij 5% van de vrouwen was de focaliteit niet vastgesteld. De gemiddelde follow-upduur was 51 maanden (range 0,5 tot 80,2). Borstkanker in de pijnlijke borst werd gediagnosticeerd bij 11 van de 617 vrouwen (1,8%); bij 2 van de 11 (18%) direct na het initiële mammogram en bij 9 van de 11 (82%) gedurende de follow-upperiode (diagnose gemiddeld na 26 maanden gesteld, range 5 tot 52 maanden). 9 van de 11 tumoren hadden een invasieve component, 2 tumoren waren DCIS. Unilaterale focale pijn was de meest voorkomende presentatie (9 van de 11, 82%). Eén patiënt (9%) rapporteerde bilaterale focale pijn; zij had eenzijdig een invasief ductaal carcinoom in hetzelfde kwadrant als de pijn, maar in de contralaterale borst werden geen afwijkingen gevonden. Eén andere patiënt (9%) rapporteerde unilaterale diffuse pijn. Borstkanker in de niet-pijnlijke borst werd gediagnosticeerd bij 3 van de 617 patiënten (0,5%) gedurende de follow-upperiode (gemiddeld na 65 maanden, range 61 tot 68). Van de in totaal 14 tumoren waren er 11 (79%) in de pijnlijke borst en 3 (21%) in de niet-pijnlijke borst. Dit verschil was niet statistisch significant. Negen van de 14 tumoren (64%) werden gevonden in hetzelfde kwadrant als de pijnklachten. 63 van de 617 vrouwen (10%) werd gediagnosticeerd met een goedaardige aandoening: 52 (83%) bij de initiële mammografie en 11 (17%) gedurende de follow-upperiode (gemiddeld na 28 maanden, range 8 tot 52 maanden). Wat opvalt is dat de meerderheid van de kwaadaardige tumoren (9 van de 11, 82%) werd gediagnosticeerd tijdens de follow-upperiode (na 5 tot 52 maanden), terwijl de meerderheid van de goedaardige aandoeningen (52 van de 63, 83%) werd gediagnosticeerd bij de initiële mammografie. De initiële diagnostische mammografie had een negatief voorspellende waarde van 99,8% (95%-BI 99,1 tot 100%), specificiteit van 98,5% (95%-BI 97,2 tot 99,3%) en een sensitiviteit van 66,7% (95%-BI 11,6 tot 94,5%) [Noroozian 2015].

Conclusie: bij gelokaliseerde pijn of gevoeligheid in de borst zonder aanwezigheid van andere klachten of symptomen, zoals een palpabele tumor, is de kans op een maligniteit klein (0 tot 3%).

Aanbeveling: spreek bij gelokaliseerde pijn of gevoeligheid in één borst (zonder knobbelletje) een controle af na drie maanden. Indien er bij controle nog steeds pijnklachten zijn, is er een indicatie voor mammografie/echografie. Als de pijnklachten cyclusafhankelijk zijn, kan het mammogram buiten de pijnlijke periode worden gemaakt.

15 Melkgangfistel

Een melkgangfistel wordt gekenmerkt door een chronisch recidiverende ontsteking, met afscheiding van soms bloederige pus. De retroareolaire ontsteking die ten grondslag ligt aan de melkgangfistel kan door infiltraatvorming gemakkelijk aanzien worden voor een maligniteit, zeker

als men niet let op fistelopeningen. De behandeling bestaat uit een wigexcisie van de fistelgang [Tinnemans 2004].

16 Beeldvormend onderzoek bij jonge vrouwen

Bij symptotische vrouwen vanaf 30 jaar is mammografie de basis van de beeldvormende diagnostiek. De sensitiviteit van diagnostische mammografie bedroeg in een groot retrospectief onderzoek gemiddeld 85% en de specificiteit 88%. De sensitiviteit is hoger naarmate het klierweefsel minder dicht is [Barlow 2002]. Vanwege de genoemde sensitiviteit is bij een negatieve uitslag van het mammogram geregeld aanvullend echografisch onderzoek noodzakelijk. De radioloog beoordeelt of dit nodig is.

De prevalentie van borstkanker neemt bij vrouwen met een palpabele afwijking met de leeftijd sterk toe. Daarom is de positief en negatief voorspellende waarde van het mammogram bij jongere vrouwen bij wie het klierweefsel dichter is, dusdanig laag dat echografie de voorkeur heeft bij vrouwen jonger dan 30 jaar [Kerlikowske 2003].

17 Indicaties echografie

Echografisch onderzoek is geïndiceerd als het mammogram onvoldoende uitsluitsel geeft over de aard van de laesie. Wat op het mammogram als ronde afwijking wordt gezien, kan echografisch worden gedifferentieerd als cyste of solide afwijking. Bij palpabele afwijkingen die op het mammogram aspectief of niet zichtbaar zijn, kan echografie nader uitsluitsel geven. Dit is in het bijzonder het geval bij jonge vrouwen, die vaak dicht en daardoor slecht beoordeelbaar klierweefsel hebben. Vaak kan bij hen met echografie worden volstaan. Daarnaast wordt echografie gebruikt bij puncties en biopsies, en bij lokalisatieprocedures [Zonderland 2000].

Indicaties echografie [NABON 2012]:

- onderzoek van eerste keuze bij symptotische vrouwen < 30 jaar;
- onderzoek van eerste keuze bij symptotische vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven;
- additioneel onderzoek bij mammografisch gevonden afwijking;
- additioneel onderzoek bij een palpabele afwijking;
- additioneel onderzoek bij een op MRI gevonden afwijking;
- ten behoeve van echogeleide punctie of biopsie.

18 Beeldvormend onderzoek bij vrouwen met borstprothesen

Bij vrouwen met een borstprothese en symptomatologie bestaat het beeldvormend onderzoek uit een combinatie van mammografie en (gerichte) echografie [Eklund 1988, Uematsu 2008, NABON 2012]. De sensitiviteit van beide methoden is mogelijk iets lager dan bij vrouwen zonder borstprothese [Handel 2007, McIntosh 2008]. Voor het screenen van vrouwen met borstprothesen met MRI is voorsnog onvoldoende evidence. Dit wordt daarom niet aanbevolen [McIntosh 2008].

19 Verslaggeving na mammogram of echografie

Bij ontvangst van de uitslag van een mammogram of echografie mag de huisarts verwachten dat het verslag van de radioloog wordt afgesloten met een conclusie waaruit blijkt wat de meest waarschijnlijke diagnose is, gevolgd door een classificatie volgens de ACR BI-RADS® Atlas [D'Orsi 2013] en een advies over het te voeren vervolgbeleid.

Het verslag bevat idealiter de volgende gegevens [NABON 2012]:

- Vermelding van de indicatie van het onderzoek.
- Beschrijving van de mate van densiteit van het borstweefsel op semi-quantitatieve wijze:
 - a. voornamelijk vetweefsel, goed beoordeelbaar;
 - b. verspreid gebieden met klierweefsel, goed beoordeelbaar;
 - c. heterogeen dens klierweefsel, matig beoordeelbaar;
 - d. zeer dens klierweefsel, slecht beoordeelbaar.

- Beschrijving van nieuwe bevinding of verandering ten opzichte van vorige onderzoeken, inclusief grootte, en lokalisatie en correlatie met de symptomatologie.
- Concluderende beschrijving gevolgd door een BI-RADS eindcategorie (zie [tabel 2]), die de mate van verdenking weergeeft.
- Beleidsadvies met aanbevelingen ten aanzien van controle of aanvullende diagnostiek.

Als er gegevens ontbreken die van belang zijn voor de bepaling van het verdere beleid, neemt de huisarts contact op met de radioloog.

20 Dicht borstklierweefsel

De dichtheid (ook wel densiteit) van de borst is evenredig met de hoeveelheid stralingabsorberend fibroglandulair weefsel in de borst. Op de uitslag van het beeldvormend onderzoek vermeldt de radioloog de mate van dichtheid van het borstklierweefsel. Er zijn vier categorieën, zie [tabel 2] in de hoofdstekst.

Hogere dichtheid van het borstklierweefsel verlaagt de sensitiviteit van het mammogram [Carney 2003]. In de *Digital Mammographic Imaging Screening Trial* (DMIST) werd van 42.760 asymptomatische vrouwen (gemiddelde leeftijd 55 jaar) een screeningsmammogram gemaakt. Bij deze vrouwen was de dichtheid van het borstklierweefsel als volgt verdeeld: 10% voornamelijk vetweefsel, 43% verspreid gebieden met klierweefsel, 39% heterogeen dens klierweefsel en 7% zeer dens klierweefsel [Pisano 2005]. Vrouwen met zeer dens klierweefsel hebben een viermaal verhoogde kans op borstkanker vergeleken met vrouwen met borsten die voornamelijk uit vetweefsel bestaan [McCormack 2006, Cummings 2009]. In vergelijking met vrouwen met een gemiddelde dichtheid van borstklierweefsel (verspreid gebieden met borstklierweefsel) hebben vrouwen met zeer dens klierweefsel een tweemaal verhoogd risico [Bertrand 2013].

Er zijn aanwijzingen dat een hogere densiteit een grotere kans geeft op een lokaal recidief of een tweede primaire borsttumor [Cil 2009, Maskarinec 2013]. In twee grote retrospectieve onderzoeken werd echter geen associatie gevonden tussen hogere densiteit en een slechtere kans op overleving, mogelijk door de verbeterde/effectievere behandelingsmogelijkheden [Maskarinec 2013, Gierach 2012].

21 Mastopathie

Mastopathie is een verzamelnaam voor allerlei goedaardige klachten van de borsten. De borsten zijn pijnlijk en gespannen, kunnen stug en onregelmatig aanvoelen en er kan vocht uit de tepels komen. De klachten zijn vaak vlak voor de menstruatie het ergst.

22 Periodiek borstzelfonderzoek bij vrouwen zonder borstkanker in de voorgeschiedenis

De tot nu toe uitgevoerde onderzoeken naar de waarde van periodiek borstzelfonderzoek bij vrouwen zonder borstkanker in de voorgeschiedenis, waaronder gerandomiseerd prospectief onderzoek, laten geen afname van de sterfte zien, zelfs niet als er instructie voor borstzelfonderzoek heeft plaatsgevonden. In een meta-analyse van het effect van regelmatig borstzelfonderzoek op sterfte werden 20 observatieonderzoeken en 3 gerandomiseerde prospectieve klinische onderzoeken geanalyseerd [Hackshaw 2003]. De effecten van periodiek borstzelfonderzoek op sterfte die uit de observatieonderzoeken naar voren kwamen, konden worden toegeschreven aan bias en confounding. Geen van de gerandomiseerde onderzoeken liet een effect op sterfte zien (gepoold RR 1,01; 95%-BI 0,92 tot 1,12). De conclusie van de auteurs is dat borstzelfonderzoek leidt tot een toename van medische consumptie en geen effectieve methode is om de sterfte aan borstkanker te verlagen [Hackshaw 2003].

Dat periodiek borstzelfonderzoek niet effectief is, kan als volgt worden verklaard. Er blijken twee

soorten carcinomen te zijn: carcinomen die snel uitzaaien (1 van de 3) en carcinomen die dat veel langzamer doen (2 van de 3). De snel uitzaaiende tumoren kunnen al uitzaaien vanaf een diameter van 5 mm en bij toenemende grootte van de tumor wordt dit risico snel groter. Als deze tumoren ongeveer 15 mm zijn, heeft al meer dan 25% van de patiënten, onafhankelijk van aanwezige lymfekliermetastasen, kans op hematogene uitzaaiingen binnen 10 jaar na de primaire behandeling. Juist voor deze tumoren is vroegdiagnostiek van belang. Maar veel vrouwen voelen een knobbelte pas bij 15 mm. Bij de langzamer uitzaaiende tumoren is ook bij een grootte kleiner dan 2 cm de kans op uitzaaiingen minder dan 10% in de eerste 10 jaar na de behandeling. De patiënt heeft in beide situaties een relatief gunstige prognose, onafhankelijk of deze carcinomen bij mammografie of bij zelfonderzoek zijn ontdekt [Kaas 2008].

Aanbeveling: de huisarts raadt periodiek borst-zelfonderzoek bij vrouwen zonder borstkanker in de voorgeschiedenis niet actief aan. Adviseer de patiënt wel om bij klachten of veranderingen aan de borst die niet verdwijnen na de menstruatie contact op te nemen.

23 Vroegtijdige detectie van recidieven

Dat vroegtijdige opsporing van een locoregionaal recidief of een tweede primaire tumor effect heeft op de overleving van patiënten met borstkanker in de voorgeschiedenis wordt alleen zichtbaar wanneer deze separaat worden beschouwd. Onderzoeken die metastasen op afstand, locoregionaal recidief en een tweede primaire tumor als één gecombineerde uitkomstmaat beschouwen, rapporteren geen statistisch significante verschillen in overleving tussen asymptomatische of mammografisch vastgestelde recidieven enerzijds, en recidieven die op basis van klachten zijn vastgesteld anderzijds [Moto 1998, Rosselli 1994, Palli 1999]. Onderzoeken waarin het locoregionaal recidief als separate uitkomstmaat wordt beschouwd, rapporteren een statistisch significant verschil in totale overleving ten gunste van die gevallen die asymptomatisch zijn gediagnosticeerd [De Bock 2004, Lu 2009]. Onderzoeken waarin een tweede primaire tumor separaat wordt beschouwd, komen tot vergelijkbare conclusies [Hussian 1995, Wagman 1991]. Omdat metastasen veel frequenter voorkomen dan locoregionaal recidief en een tweede primaire tumor zijn deze verschillen niet zichtbaar wanneer men de drie fenomenen als één gecombineerde uitkomstmaat beschouwt.

Conclusie: een vroegtijdige opsporing van een locoregionaal recidief of een tweede primaire tumor bij patiënten met borstkanker in de voorgeschiedenis hangt samen met een betere overleving.

24 Waarde van palpatie bij vrouwen met een voorgeschiedenis van borstkanker

In een meta-analyse (12 onderzoeken, 7617 patiënten met curatief behandelde borstkanker) werd in de onderzoeken gepubliceerd na 2000 (4 onderzoeken, $n = 5308$) 40% van de recidieven ontdekt door mammografie, 15% door periodiek lichamenlijk onderzoek, 37% door de patiënt zelf en van de resterende 8% was de detectiemethode onbekend [Montgomery 2007]. In een Nederlands retrospectief cohortonderzoek (1989 tot 2003) werden de medische dossiers van 669 vrouwen met curatief behandelde borstkanker bekeken. Van deze 669 vrouwen hadden er 127 contralaterale borstkanker en 51 vrouwen kregen in totaal 58 locoregionale recidieven. Door lichamenlijk onderzoek alleen werden 7 (6%) van de 127 contralaterale borstkankers en 13 (22%) van 58 locoregionale recidieven gevonden, de rest werd door mammografie alleen, de combinatie van lichamenlijk onderzoek en mammografie, of door de patiënt zelf gedetecteerd. Verder lijkt lichamenlijk onderzoek bij vrouwen jonger dan 60 jaar mogelijk meer bij te dragen aan de detectie van contralaterale borstkanker (9%, 5 van de 57) en locoregionale recidieven (28%, 8 van de 29) dan bij vrouwen van 60 jaar en ouder (3%, 2 van de 70 respectievelijk 17%, 5 van de 29; $p = 0,079$). Het onderzoek is geba-

seerd op gegevens tot 2003, waarbij de mammografische technieken mogelijk nog van mindere kwaliteit waren [Lu 2011].

Overige overwegingen: het aandeel van periodiek lichamenlijk onderzoek in de detectie van contralaterale borstkanker en locoregionale recidieven bij vrouwen met curatief behandelde borstkanker is in de loop der jaren minder geworden door verbeterde mammografische technieken. Vooral nog blijft jaarlijkse palpatie echter deel uitmaken van de follow-up, omdat er toch nog contralaterale borstkanker en recidieven mee worden gedetecteerd.

Aanbeveling: bij vrouwen met een voorgeschiedenis van borstkanker bestaat de nacontrole uit mammografie en palpatie.

25 Frequentie huisartsconsulten na behandeling voor borstkanker

In een Nederlands patiëntcontroleonderzoek (1998-2007), gebaseerd op gegevens van het Registratie Netwerk Groningen (RNG; netwerk bestaande uit 3 huisartsenpraktijken), werden 336 vrouwen behandeld voor borstkanker met curatieve intentie vergeleken met 983 controles zonder borstkanker in de voorgeschiedenis (gematcht voor geboortjaar en huisarts). De follow-upperiode startte 1 jaar na de diagnose borstkanker (gemiddeld follow-up 3,8 jaar (range 0,1 tot 10,0)). Het gemiddeld aantal (spreekuur-)consulten (4,0 versus 3,2 per jaar), recepten (12,3 versus 8,4 per jaar) en verwijzingen (0,4 versus 0,3 per jaar) was hoger in de patiëntgroep dan in de controlegroep ($p < 0,001$) [Roorda 2013]. In een onderzoek van het NIVEL op basis van gegevens uit de LINH-database (2001 tot 2009) werden 1256 patiënten met een voorgeschiedenis van borstkanker vergeleken met 2512 controles (gematcht voor leeftijd, geslacht en huisartsenpraktijk). De patiëntgroep had 2 tot 5 jaar na de diagnose gemiddeld 24% (6,13 versus 4,96 per jaar; $p < 0,001$) vaker contact met hun huisarts (via spreekuur, telefonisch consult of visite) dan de controlegroep [Heins 2013].

26 Incidentie lymfoedeem

De kans op lymfoedeem is afhankelijk van de behandeling: de tweejaars incidentie van arm-lymfoedeem is ongeveer 5% bij een schildwachtklierprocedure en 20% bij een okselklierdissectie [DiSipio 2013]. In de AMAROS trial ($n = 1425$ patiënten met een tumor van 5 cm of kleiner en een positieve schildwachtklier) was de prevalentie van lymfoedeem 3 jaar na de operatie 23% na een okselklierdissectie en 14% na radiotherapie van de oksel [Donker 2014].

27 Oedeemtherapie

Devoogdt onderzocht in een systematisch literatuuronderzoek (15 onderzoeken, $n = 656$) het effect van gecombineerde decongestieve therapie (CDT), de combinatietherapie van manuele lymfedrainage, compressietherapie, oefentherapie en huidzorg [Devoogdt 2010]. Er werd één gerandomiseerde RCT gevonden ($n = 53$, gemiddelde leeftijd 58 jaar, range 31 tot 76 jaar) waarin CDT ($n = 27$) werd vergeleken met een fysiotherapieprogramma bestaande uit zwachtelen, het hoog leggen van de aangedane arm, hoofd- en schouderoefeningen, en huidzorg ($n = 26$). Alle 53 patiënten (allen met lymfoedeem gedurende langer dan 1 jaar na operatie (gemiddeld 3 jaar)) werd aanbevolen om thuis de aangedane arm te masseren, te zwachtelen en te wandelen. De gemiddelde reductie van het (oedeem)volumen was na 4 weken in de CDT-groep 56% en in de controlegroep 36% ($p < 0,05$) [Didem 2005].

28 Behandeling langdurige vermoeidheid na kanker

Een meta-analyse naar het effect van oefenprogramma's op kankergerelateerde vermoeidheid includeerde 27 onderzoeken ($n = 1646$) naar het effect van oefenprogramma's na de kankerbehandeling. De oefenprogramma's verminderden de kankergerelateerde vermoeidheid (gemiddeld verschil 0,38, 95%-BI 0,21 tot 0,54, $p < 0,0001$) [Puetz 2012]. In een Nederlands onderzoek werden 112 overlevers

van kanker gerandomiseerd in een cognitieve gedragstherapiegroep en in een wachtlijstgroep. Na 6 maanden gaven 27 patiënten uit de cognitieve gedragstherapiegroep (54%) aan dat het beter ging met de vermoeidheid tegenover 2 van de wachtlijstgroep (4%) [Gielissen 2006].

Conclusie: de behandeling van langdurige vermoeidheid na kanker kan bestaan uit oefenprogramma's, cognitieve gedragstherapie, of een combinatie van beide.

29 Hormoonsubstitutietherapie verhoogt kans op recidief borstkanker

In een gerandomiseerd niet-placebocontroleerde *non-inferiority* trial ($n = 447$ vrouwen; mediane follow-upduur van 4 jaar) kregen 39 van de 221 vrouwen in de hormoonsubstitutietherapiegroep en 17 van de 221 vrouwen in de controlegroep opnieuw borstkanker (HR 2,4; 95%-BI 1,3 tot 4,2) [Holmberg 2008].

30 Seksualiteit

Veel vrouwen met borstkanker ervaren problemen met seksualiteit (23 tot 25%), zowel direct na de diagnose als 5 tot 15 jaren later [Jansen 2012, Zegers 2010]. Bij vrouwen jonger dan 49 jaar die een behandeling ondergaan heeft 64% een seksuele disfunctie, bij vrouwen die hun behandeling hebben voltooid 45% [Kedde 2013].

31 Risico op borstkanker bij familiale belasting

Een vrouw met één eerstegraads familielid en één tweedegraads familielid bij wie borstkanker is geconstateerd voor het 50e levensjaar heeft een ongeveer tweemaal verhoogd risico op het ontwikkelen van borstkanker. Voor vrouwen die twee eerstegraads familieleden hebben met borstkanker voor het 50e levensjaar is het risico drie- tot viermaal verhoogd [Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2001]. Het risico is nog hoger voor vrouwen die familieleden hebben die op jonge leeftijd borstkanker kregen in beide borsten [Stankovic 1998, Easton 1999, Peto 1999].

32 BRCA-mutaties in Asjkenazi Joodse populatie

De prevalentie van BRCA1/2-mutaties in een (ongeselecteerde) Asjkenazi Joodse populatie was in een meta-analyse (3 onderzoeken, $n = 8577$) 2,5% (95%-BI 2,1 tot 2,8) [Nelson 2013].

33 Frequentie van screening

Uit een meta-analyse komt naar voren dat voor vrouwen van 50 jaar en ouder screening eens in de 18 tot 33 maanden dezelfde sterftereductie geeft als screening eens in de 12 maanden [Kerlikowske 1995]. De belangrijkste verklaring hiervoor is dat de groeisnelheid van tumoren afneemt met het stijgen van de leeftijd. Voor vrouwen van 50 tot 69 jaar wordt de 'sojourn time' (de tijd dat een tumor preklinisch is, maar met mammografie wel detecteerbaar) geschat op gemiddeld 3,5 jaar [Tabar 1992, Moskowitz 1986, Tabar 1987]. Vaker dan tweemaal screenen zal de kosten wel doen stijgen, maar de sterfte niet doen verminderen. Voor vrouwen tussen de 35 en 50 jaar wordt de 'sojourn time' echter geschat op gemiddeld 1,25 jaar [Tabar 1992, Moskowitz 1986, Tabar 1987]. De oorzaak is dat tumoren bij jongere vrouwen sneller groeien en mammografie minder goed in staat is geringe afwijkingen te detecteren. Daarom wordt geadviseerd vrouwen jonger dan 50 jaar met een verhoogd risico jaarlijks te screenen.

34 Diagnostische waarde van klinisch borstsonderzoek bij vrouwen met een familiair verhoogd risico op borstkanker

In een systematisch literatuuronderzoek (7 prospectieve onderzoeken, 4639 vrouwen) werd de toegevoegde waarde onderzocht van het klinisch borstsonderzoek (palpatie) voor de diagnostiek van borstkanker bij vrouwen met een familiair/familiaal risico op borstkanker, in aanvulling op mammografie [Roeko 2014]. De 7 onderzoeken waren heterogeen qua onderzoekspopzet, onderzoekspopulatie, de te bepalen uitkomstmaat en kwaliteit.

Twee van de 7 onderzoeken lieten een toegevoegde waarde zien van klinisch borstsonderzoek in aanvulling op mammografie (3 respectievelijk 5% van het aantal gevonden tumoren). De auteurs concluderen dat de toegevoegde waarde van klinisch borstsonderzoek minimaal of afwezig is.

Aanbeveling: bij vrouwen van 40 tot 50 jaar met een familiair verhoogd risico op borstkanker die voor screening buiten het bevolkingsonderzoek borstkanker in aanmerking komen, hoeft de huisarts geen klinisch borstsonderzoek uit te voeren.

35 Erfelijkheidsonderzoek

Na verwijzing naar de klinisch geneticus wordt de familieanamnese in kaart gebracht om vast te stellen of er aanwijzingen zijn voor een erfelijke aanleg. Er wordt voorlichting gegeven over erfelijkheid en kanker en de implicaties van eventuele DNA-diagnostiek. Als er voldoende aanwijzingen zijn voor een erfelijke vorm van kanker in de familie, kan er DNA-onderzoek worden gedaan. Bij voorkeur gebeurt dit bij een persoon die borst- of eierstokkanker heeft (gehad), de indexpersoon. Wanneer deze is overleden, kan geprobeerd worden DNA-diagnostiek op bewaard gebleven tumorweefsel te doen. Het heeft dus de sterke voorkeur het onderzoek te starten op het DNA van een aangedane persoon. Als dat niet mogelijk is en er een sterke verdenking is op erfelijke borst- en eierstokkanker, kan ook DNA-diagnostiek worden verricht bij gezonde eerstegraads verwanten (eerstegraads verwantenonderzoek).

Bij ongeveer 10% van de families die verwezen wordt, wordt een mutatie gevonden [NABON 2012].

Soms zal ook informatie uit de medische dossiers van familieleden opgevraagd moeten worden. Om dit te kunnen doen, is toestemming van de betreffende familieleden nodig. De patiënt zal de materie zelf ter sprake moeten brengen bij familieleden. Het verzamelen van de gegevens kan spanning en zorgen opleveren voor de persoon die om advies vraagt, maar ook voor de familieleden die benaderd worden. Het kan herinneringen oproepen aan moeilijke en verdrietige situaties. En de uitslag van het erfelijkheidsonderzoek heeft in veel gevallen ook gevolgen voor familieleden.

Wanneer bij de indexpatiënt een mutatie wordt gevonden, kunnen de overige leden van de familie ook op deze mutatie worden getest. De indexpatiënt wordt gevraagd de familieleden hierover zelf te informeren, maar kan daarbij ondersteund worden door de klinisch geneticus, genetisch consultant, psycholoog of medisch maatschappelijk werker van de afdeling genetica. Zie ook de Richtlijn het informeren van familieleden bij erfelijke aanleg voor kanker [VKGN 2012]. Als er geen mutatie wordt gevonden bij de indexpatiënt, maar er wel een aanzienlijke familiaire belasting is, kunnen aan de indexpatiënt en aan haar eerstegraads familieleden toch controleadviezen gegeven worden. Het bloed van de leden van deze families blijft bewaard, zodat het opnieuw kan worden geanalyseerd als er nieuwe 'borstkankergenen' worden gevonden [Van Sprundel 2007].

36 Screening met MRI

Toevoeging van MRI aan de screening wordt momenteel alleen aanbevolen voor vrouwen met een sterk verhoogd risico op basis van familiaire belasting of dragerschap van een BRCA1- of BRCA2-mutatie [NABON 2012]. In een meta-analyse van 11 prospectieve onderzoeken naar de toegevoegde waarde van MRI aan het mammogram in hoogrisicogroepen bleek de negatieve likelihood ratio (LR) 0,70 (95%-BI 0,59 tot 0,82) voor alleen mammografie en 0,14 (95%-BI 0,05 tot 0,42) voor de combinatie van MRI en mammografie. Dit betekent dat men door toevoeging van MRI verdachte laesies beter kan uitsluiten [Warner 2008]. Omdat de meta-analyse vrijwel alleen patiënten bevatte met een verhoogd risico op basis van familiaire belasting wordt een MRI voorslagnog niet geadviseerd bij andere groepen met een verhoogd risico, zoals vrouwen met borstkanker in de voorgeschiedenis.

37 Indicaties verwijzing naar een klinisch geneticus bij een vrouw met borstkanker en/of eierstok-/eileiderkanker

In overleg met de multidisciplinaire werkgroep borstkanker zijn onderstaande vernieuwde verwijscriteria in de standaard opgenomen. De definitieve versie van de verwijscriteria wordt in 2017 gepubliceerd in de multidisciplinaire richtlijn borstkanker en is dan te vinden via http://richtlijnen-database.nl/richtlijn/borstkanker/flowcharts_klinische_genetica.html.

Bij een vrouw met borst-, eierstok- of eileiderkanker of een man met borstkanker en/of prostaatkanker is er een indicatie voor verwijzing naar een klinisch geneticus in de volgende situaties (zie ook de digitale verwijstest op www.erfelijkkekanker.nl):

- Vrouw met borstkanker < 40 jaar;
- Vrouw met bilaterale borstkanker met eerste tumor < 50 jaar;
- Vrouw met meerdere primaire tumoren in 1 borst, met eerste tumor < 50 jaar;
- Vrouw met triple negatieve borstkanker < 60 jaar;
- Vrouw met borstkanker < 50 jaar en 1 of meer eerstegraads verwanten met borstkanker < 50 jaar
- Vrouw met borstkanker < 50 jaar en eerstegraads verwant met prostaatkanker < 60 jaar;
- Vrouw met borstkanker en 2 of meer eerste- en tweedegraads verwanten met borstkanker, waarvan ten minste 1 < 50 jaar (aan dezelfde kant van de familie);
- Vrouw met borstkanker en eerste- of tweedegraads verwante met eierstok-/eileiderkanker (inclusief extra ovarieel primair peritoneaalcarcinoom), ongeacht leeftijd diagnose;
- Vrouw met eierstok-/eileiderkanker (inclusief extra ovarieel primair peritoneaalcarcinoom), ongeacht leeftijd diagnose;
- Man met borstkanker, ongeacht leeftijd diagnose;
- Man met prostaatkanker < 60 jaar en eerstegraads verwante met borstkanker < 50 jaar.

38 Organisatie bevolkingsonderzoek naar borstkanker

In 1998 was de screening van vrouwen in de leeftijdsgroep 50 tot 69 jaar in het kader van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker voor het eerst landelijk dekkend. In datzelfde jaar maakte men ook een begin met het bevolkingsonderzoek voor vrouwen van 70 tot 75 jaar. Het Nederlandse bevolkingsonderzoek naar borstkanker wordt vanaf 2006 landelijk gecoördineerd door het RIVM. De (medisch-technische) kwaliteitsbewaking is in handen van het Landelijk Referentiecentrum voor Bevolkingsonderzoek (LRCB) te Nijmegen. Het Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB) is met de (effect)evaluatie belast. De uitvoering en regionale coördinatie van de borstkankerscreening is sinds 2010 in handen van vijf regionale private stichtingen. Deze regionale organisaties voor kankerscreening zijn ook verantwoordelijk voor de uitvoering van het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker ('cervixscreening') en, vanaf 2014, voor de uitvoering van het bevolkingsonderzoek naar darmkanker ('colonscreening'). De screeningsorganisaties moeten in het bezit zijn van een vergunning volgens de Wet op het Bevolkingsonderzoek (WBO). Informatie over kankers die in Nederland worden gediagnosticeerd wordt bijgehouden via de kankerregistratie van het Integraal Kankercentrum Nederland [IKNL 2016].

39 Digitale mammografie

Sinds juni 2010 worden er binnen het bevolkingsonderzoek uitsluitend digitale mammogrammen gemaakt. Ook in de Nederlandse ziekenhuizen en eerstelijns diagnostische centra is het conventionele filmmammogram bijna overal vervangen door het digitale mammogram. Sommige ziekenhuizen maken gebruik van digitale borsttomosynthese (3D-mammografie). De hoeveelheid straling

ten gevolge van een mammografisch onderzoek wordt uitgedrukt in een *average glandular dose* (AGD), de dosis bij een compressedikte van 4,2 cm en een borst die voor 50% uit vet en voor 50% uit klierweefsel bestaat. De eenheid van AGD is de mili Gray, of mGy. De gemiddelde AGD bij conventionele film-mammografie was ongeveer 1,6 mGy per opname. Met de introductie van digitale mammografie is de AGD gedaald naar een gemiddelde AGD van 1,16 mGy per opname [Yaffe 2013]. Standaard worden er bij mammografie twee opnames gemaakt, een craniocaudaal en een mediolateraal oblique. De dosis is afhankelijk van de grootte van de borst, de AGD neemt toe met de compressedikte. Er lijkt geen correlatie te zijn tussen de AGD en de dichtheid van de borst [Shin 2015].

Het Landelijk Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB) onderzocht de gevolgen van de transitie naar digitale mammografie. Het detectiecijfer was gedurende de gehele onderzoeksperiode (2004 tot 2010) hoger in de digitale groep dan in de analoge groep (5,9 per 1000 respectievelijk 5,0 per 1000, $p < 0,001$) ten koste van een hoger verwijscijfer (2,0% respectievelijk 1,6%, $p < 0,001$) en een lagere positief voorspellende waarde van verwijzen (31,2% respectievelijk 34,2%, $p < 0,001$). Het hogere detectiecijfer in de digitale groep kan voornamelijk worden verklaard doordat er significant meer ductaal carcinoom in situ werd gevonden, met name bij vrouwen in de jongste leeftijdscategorie (49 tot 55 jaar). Ook werden er significant meer kleinere invasieve tumoren (T1a) gevonden [Van Luijt 2013, Bluekens 2012].

Er zijn geen onderzoeken gevonden naar het verschil tussen digitale en conventionele mammografie voor symptomatische vrouwen. Wel is er een Nederlands onderzoek naar automatische patroonherkenning op mammogrammen ('computer aided diagnosis', CAD). In dit onderzoek werden de digitale mammogrammen van 1048 vrouwen (gemiddelde leeftijd 51 jaar, range 20 tot 90 jaar) die naar het ziekenhuis werden verwezen voor een mammogram vergeleken zonder en met het gebruik van de CAD-software. De sensitiviteit en specificiteit van digitale mammografie, zonder CAD-software, was respectievelijk 84 en 94%. Toevoeging van de CAD-software liet geen verbetering zien van deze sensitiviteit of specificiteit [Van den Biggelaar 2009].

40 Opbrengst en sensitiviteit van het bevolkingsonderzoek

De vermelde gegevens in de hoofdstuk over deelnamegraad en de sensitiviteit van het screeningsmammogram in het bevolkingsonderzoek borstkanker zijn ontleend aan de dertiende landelijke evaluatie van het bevolkingsonderzoek en de Monitor 2012 van het landelijk bevolkingsonderzoek naar borstkanker [LETB 2014a, LETB 2014b].

Het eerste screeningsonderzoek betreft de aller-eerste keer dat een vrouw naar het bevolkingsonderzoek gaat; de reguliere vervolgscreening betreft de screening in de daaropvolgende jaren met een tweejaarlijkse interval. Per 1000 vrouwen met een eerste screeningsonderzoek werden er in 2012 ongeveer 56 verwezen naar de mammopoli; per 1000 verwezen vrouwen werd bij 135 vrouwen de diagnose borstkanker gesteld. Per 1000 vrouwen met een reguliere vervolgscreening werden er in 2012 ongeveer 19 verwezen naar de mammopoli; per 1000 verwezen vrouwen werd bij 333 vrouwen de diagnose borstkanker gesteld. Bij de eerste screeningsronde zijn er dus meer verwijzingen en fout-positieve uitslagen dan bij de vervolgscreeningsrondes.

41 Kans op maligniteit bij uitslag BI-RADS 0, 4 of 5 uitslag bevolkingsonderzoek

De huisarts ontvangt alleen de uitslagen van de vrouwen die verwezen moeten worden (ongeveer 2% van het totaal aantal uitslagen), deze uitslagen zijn globaal als volgt verdeeld: 50% BI-RADS 0 (onvolledig onderzoek), 40% BI-RADS 4 en 10% BI-RADS 5. De kans op borstkanker bij een uitslag BI-RADS 0 in het bevolkingsonderzoek is ongeveer

10%; bij BI-RADS 4 is de kans ongeveer 40% en bij BI-RADS 5 is de kans ongeveer 95% [LETB 2015]. In de uitslagbrieven van het bevolkingsonderzoek borstkanker krijgen vrouwen met BI-RADS 4 of BI-RADS 5 dezelfde brief; in de brief wordt een kans op borstkanker van 50% gecommuniceerd, het gemiddelde van beide groepen.

42 Screening: effect op borstkankersterfte

In Nederland daalde na 1986/1988 de borstkankersterfte (European standardized rate) met 34% naar 62 per 100.000 vrouwen van 50 tot 74 jaar in 2012. Hoeveel van deze daling op het conto van het bevolkingsonderzoek geschreven mag worden, is moeilijk te meten [Gezondheidsraad 2014].

De expertgroep van de International Agency for Research on Cancer (IARC) heeft alle RCT's en observationele onderzoeken over de effectiviteit van mammografische screening bij vrouwen van 50 tot 69 jaar tot 2014 geëvalueerd. De IARC concludeert op basis van onderzoeken uit Europa, Verenigde Staten, Canada en Australië (20 cohort- en 20 casuscontroleonderzoeken) dat vrouwen van 50 tot 69 jaar die uitgenodigd zijn voor mammografische screening gemiddeld 23% minder kans hebben om te overlijden aan borstkanker dan vrouwen die niet voor screening waren uitgenodigd. Voor vrouwen die ook daadwerkelijk deelnamen aan de screening was de geschatte risicoreductie 40% [Lauby-Secretan 2015]. Een significante risicoreductie werd ook gezien voor vrouwen van 70 tot 74 jaar die uitgenodigd werden voor of deelnamen aan mammografische screening [Van Dijk 1997, Jonsson 2003, Coldman 2014]. De risicoreductie was minder groot voor vrouwen van 40 tot 44 of 45 tot 49 jaar [Coldman 2014, Van Schoor 2010, Broeders 2002, Roder 2008, Palli 1989, Elmore 2005, Norman 2007]. Een groot incidence-based mortality cohortonderzoek van goede kwaliteit uit Zweden liet een risicoreductie van 17% zien voor vrouwen van 40 tot 44 jaar en 32% voor vrouwen van 45 tot 49 jaar [Hellquist 2011].

43 Geen screening bij vrouwen van 75 jaar en ouder

De meeste screeningsprogramma's screenen vrouwen tot de leeftijd van 70 jaar. Alleen in Engeland, Frankrijk, Nederland en Zweden geldt een hogere bovengrens van 73, 74 of 75 jaar. Vrouwen boven de 75 jaar hebben een kortere levensverwachting dan jongere vrouwen en een grotere kans om aan andere ziekten te overlijden. Bovendien groeien borsttumoren bij oudere vrouwen langzamer waardoor er een kleinere kans is dat zij aan hun borstkanker zullen overlijden. De Gezondheidsraad concludeert dat er geen goede wetenschappelijke argumenten zijn om de leeftijdsgrens van 75 jaar te verhogen [Gezondheidsraad 2014].

44 Discussie over screening voor het 50e levensjaar

In de meeste screeningsprogramma's worden vrouwen vanaf de leeftijd van 50 jaar gescreend. Er is veel discussie over de verhouding tussen de voor- en nadelen bij verlagening van de screeningsleeftijd naar 40 jaar. In 2006 werden de resultaten gepubliceerd van een trial uitgevoerd in Engeland, Wales en Schotland. 161.000 vrouwen van 40 of 41 jaar werden in een verhouding van 1:2 gerandomiseerd voor jaarlijkse mammografie versus gewone zorg. Na een gemiddelde follow-up van 10,7 jaar werd in de mammografiegroep een niet-significante stertereductie van 17% gevonden [Moss 2006]. Het begeleidende redactionele commentaar stelt dat het artikel de trend naar stertereductie door verlagening van de screeningsleeftijd weliswaar bevestigt, maar dat er te veel onzekerheid is over de nadelige effecten, zoals onterechte geruststelling, fout-positieve uitslagen en tumorinductie door straling [Djulgogovic 2006]. De Gezondheidsraad concludeert dat er op dit moment onvoldoende bewijskracht is voor leeftijdsverlagening [Gezondheidsraad 2014].

45 Screening: nadelige effecten

De belangrijkste nadelige effecten van vroege detectie van borstkanker door mammografische

screening zijn fout-positieve onderzoeksuitslagen, overdiagnostiek en mogelijke tumorinductie door straling. Op basis van kwalitatief goede Europese onderzoeken wordt overdiagnostiek voor gescreende vrouwen geschat op 6,5% (range 1 tot 10%) [Paci 2012]. Het (gemodelleerd) cumulatieve risico op een fout-positieve onderzoeksuitslag voor een vrouw met 10 screeningsrondes tussen de leeftijd van 50 en 70 jaar is 20%. Minder dan 5% van de fout-positieve onderzoeksuitslagen resulteerde in een invasieve procedure (naaldbiopsie of operatie) [Hofvind 2012]. Onderzoeken laten zien dat een fout-positieve onderzoeksuitslag negatieve psychologische consequenties kan hebben op de korte termijn voor sommige vrouwen [Bond 2013]. Het geschatte cumulatieve risico op sterfte door straling geïnduceerd borstkanker als gevolg van mammografische screening is 1 tot 10 per 100.000 vrouwen, afhankelijk van leeftijd en frequentie en duur van de screening. Dit risico is minstens 100 keer kleiner dan de geschatte borstkankersterfte die wordt voorkomen door mammografische screening [HPA 2011].

46 Tumorinductie door straling

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 onderzoeken. Zo'n carcinoom is niet te onderscheiden van de 'gewone' carcinoomen, waardoor het zeer moeilijk is het risico goed in te schatten. Het lifetime risico (LTR) om stralingsgeïnduceerde borstkanker 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 [NABON 2012, NHSBSP 2003, Berrington de Gonzalez 2005].

47 Ziekenhuizen met S-ICD specialisatie

Zie voor een overzicht van ziekenhuizen met een S-ICD specialisatie <https://www.nvvc.nl/richtlijnen/witte-lijsten>.

LITERATUURLIJST

Bij verwijzing naar NHG-producten: zie www.nhg.org.

ACR BI-RADS® Atlas 2013. Zie D'Orsi 2013.

Adank MA, Hes FJ, Van Zelst-Stams WAG, Van den Tol MP, Seynaeve C, Oosterwijk JC. CHEK2-mutatie in Nederlandse borstkankerfamilies. Uitbreiding van de genetische diagnostiek op borstkanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 2015;159:A8910.

Anonymus. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996;347:1713-27.

Anonymus. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.

Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72:1117-30.

Ashikari R, Park K, Huvoos AG, Urban JA. Paget's disease of the breast. *Cancer* 1970;26:680-5.

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.

Bernstein JL, Teraoka SN, John EM, Andrulis IL, Knight JA, Lapinski R, et al. The CHEK2*1100delC allelic variant and risk of breast cancer: screening results from the Breast Cancer Family Registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:348-52.

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. Bertrand KA, Tamimi RM, Scott CG, Jensen MR, Pankratz V, Visscher D, et al. Mammographic density and risk of breast cancer by age and tumor characteristics. *Breast Cancer Res* 2013;15:R104.

Bond M, Pavey T, Welch K, et al. Systematic review of the psychological conse-

quences of false-positive screening mammograms. *Health Technol Assess* 2013;17:1-170.

Broeders MJ, Verbeek AL, Straatman H, et al. Repeated mammographic screening reduces breast cancer mortality along the continuum of age. *J Med Screen* 2002;9:163-7.

Brohet RM, Velthuisen ME, Hogervorst FB, Meijers-Heijboer HE, Seynaeve C, Collée MJ, et al. Breast and ovarian cancer risks in a large series of clinically ascertained families with a high proportion of BRCA1 and BRCA2 Dutch founder mutations. *J Med Genet* 2014;51:98-107.

Bubien V, Bonnet F, Brouste V, et al. French Cowden Disease Network. *J Med Genet* 2013;50:255-63.

Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 2003;138:168-75.

CHEK2 Breast Cancer Case-Control Consortium. CHEK2*1100 del C and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. *Am J Hum Genet* 2004;74:1175-82.

Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25:1329-33.

Chen L, Zhou WB, Zhao Y, Liu XA, Ding Q, Zha XM, et al. Bloody nipple discharge is a predictor of breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132:9-14.

Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010;16:631-50.

Cil T, Fishell E, Hanna W, Sun P, Rawlinson E, Narod SA, et al. Mammographic density and the risk of breast cancer recurrence after breast-conserving surgery. *Cancer* 2009;115:5780-7.

Coldman A, Phillips N, Wilson C, et al. Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:261.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58209 women with breast cancer and 101986 women

- without breast cancer. *Lancet* 2001;358:1389-99.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012;13:1141-51.
- Cristofanilli M, Valero V, Buzdar AU, Kau SW, Broglio KR, Gonzalez-Angulo AM, et al. Inflammatory breast cancer (IBC) and patterns of recurrence: understanding the biology of a unique disease. *Cancer* 2007;110:1436-44.
- Cummings SR, Tice JA, Bauer S, Browner WS, Cuzick J, Ziv E, et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:384-98.
- Dalberg K, Hellborg H, Wärnberg F. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:313-9.
- De Bock GH, Bonnema J, Van der Hage JA, Kievit J, Van de Velde CJH. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *J Clin Oncol* 2004;22:4010-8.
- De Bock GH, Van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, Van de Velde CJH. 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.
- De Bruin ML, Sparidans J, Van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MW, Zijlstra JM, et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol* 2009;27:4239-46.
- Devoogdt N, Van Kampen M, Geraerts J, Coremans T, Christiaens MR. Different physical treatment modalities for lymphoedema developing after axillary lymph node dissection for breast cancer: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;149:3-9.
- Didem K, Ufuk YS, Serdar S, and Zumre A. The comparison of two different physiotherapy methods in treatment of lymphedema after breast surgery. *Breast Cancer Res Treat* 2005;93:49-54.
- DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14:500-15.
- Djulbegovic B, Lyman GH. Screening mammography at 40-49 years: regret or no regret? *Lancet* 2006;368:2035-7.
- Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1303-10.
- D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA, et al. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology; 2013.
- Duijijm LEM, Guit GL. Value of breast imaging in women with painful breasts: observational follow up study. *BMJ* 1998;317:1492-5.
- Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk: where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med* 2005;9:208-21.
- Eberl MM, Phillips RL Jr, Lamberts H, Okkes I, Mahoney MC. Characterizing breast symptoms in family practice. *Ann Fam Med* 2008;6:528-33.
- Easton DF. How many more breast cancer predisposition genes are there? *Breast Cancer Res* 1999;1:14-7.
- Eklund GW, Busby RC, Miller SH, Job JS. Improved imaging of the augmented breast. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:469-73.
- Elmore JG, Reisch LM, Barton MB, et al. Efficacy of breast cancer screening in the community according to risk level. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1035-43.
- Friedenreich CM, Thune I, Brinton LA, Albanes D. Epidemiologic issues related to the association between physical activity and breast cancer. *Cancer* 1998;83:600-10.
- Galvin R, Joyce D, Downey E, Boland F, Fahey T, Hill AK. Development and validation of a clinical prediction rule to identify suspected breast cancer: a prospective cohort study. *BMC Cancer* 2014;14:743.
- Gezondheidsraad. Bevolkingsonderzoek naar borstkanker: verwachtingen en ontwikkelingen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2014, publicatienr. 2014/01.
- Gielissen MFM, Verhagen S, Witjes F, Bleijenberg G. Effects of cognitive behavior therapy in severely fatigued disease-free cancer patients compared with patients waiting for cognitive behavior therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2006;24:4882-7.
- Gierach GL, Ichikawa L, Kerlikowske K, Brinton LA, Farhat GN, Vacek PM, et al. Relationship between mammographic density and breast cancer death in the breast cancer surveillance consortium. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1218-27.
- Hackshaw AK, Paul EA. Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:1047-53.
- Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002;87:1234-45.
- Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the national cancer institute. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:966-75.
- Handel N. The effect of silicone implants on the diagnosis, prognosis, and treatment of breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:81-93.
- Heins MJ, Korevaar JC, Rijken PM, Schellevis FG. For which health problems do cancer survivors visit their general practitioner? *Eur J Cancer* 2013;49:211-8.
- Hellquist BN, Duffy SW, Abdsaleh S, et al. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: evaluation of the swedish mammography screening in young women (SCRY) cohort. *Cancer* 2011;117:714-22.
- Hofvind S, Ponti A, Patnick J, et al. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. *J Med Screen* 2012;19:57-66.
- Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, et al. HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:475-82.
- HPA. Risk of solid cancers following radiation exposure: estimates for the UK population. Health Protection Agency. Radiation, Chemical and Environmental Hazards, 2011;RCE-19.
- Hunter DJ, Willett WC. Diet, body size, and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:110-32.
- 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.
- Lauby-Secretan B, Scocciati C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, et al. Breast-cancer screening-viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2015;372:2353-8. http://assets.krebisliga.ch/downloads/breast_cancer_screening___viewpoint_of_the_iarc_working_group.pdf
- IKNL. Richtlijn erfelijk en familiair Ovariumcarcinoom (2015). <http://www.oncoline.nl/erfelijk-en-familiair-ovariumcarcinoom>.
- IKNL. Nederlandse Kankerregistratie. Cijfers over kanker (geraadpleegd 2016). <http://www.cijfersoverkanker.nl>.
- 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.
- Jansen D, Spreuwenberg P, Heijmans M. Ontwikkelingen in de zorg voor chronisch zieken. Rapportage 2012. Utrecht: NIVEL, 2012.
- Jonsson H, Tornberg S, Nystrom L, Lenner P. Service screening with mammography of women aged 70-74 years in Sweden. Effects on breast cancer mortality. *Cancer Detect Prev* 2003;27:360-9.
- Kaas R, Rutgers E.J.Th. Systematisch borstzelfonderzoek is geen nuttige screening, behalve bij genetisch of familiair verhoogd risico op borstkanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:2317-8.
- Kamal RM, Hamed ST, Salem DS. Classification of inflammatory breast disorders and step by step diagnosis. *Breast J* 2009;15:367-80.
- Kedde H, van de Wiel HB, Weijmar Schultz WC, Wijnen C. Sexual dysfunction in young women with breast cancer. *Support Care Cancer* 2013;21:271-80.
- Kelsey JL, Berkowitz GS. Breast cancer epidemiology. *Cancer Res* 1988;48:5615-23.
- Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273:149-54.
- 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.
- Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001;2:133-40.
- KWF Kankerbestrijding. Kanker in Nederland tot 2020 (2011). <http://www.kwf.nl/SiteCollectionDocuments/rapport-Kanker-in-Nederland-tot-2020.pdf>.
- LETB, Landelijke Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker. Landelijke evaluatie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nederland 1990-2011/2012, het dertiende evaluatierapport (XIII). Rotterdam: Erasmus MC, 2014a.
- LETB, Landelijke Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker. Monitor 2012. Landelijk bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Resultaten 1990-2012. Rotterdam: Erasmus MC, 2014b.
- LETB, Landelijke Evaluatie Team voor bevolkingsonderzoek naar Borstkanker. Screeningsresultaten naar BI-RADS 2010-2013 - Landelijke gegevensset. Rotterdam: Erasmus MC, 2015.
- Lipworth L, Bailly LR, Trichopoulos DM. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:302-12.
- Lu WL, Jansen L, Post WJ, Bonnema J, Van de Velde JC, De Bock GH. Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114:403-12.
- Lu W, de Bock GH, Schaapveld M, Baas PC, Wiggers T, Jansen L. The value of routine physical examination in the follow up of women with a history of early breast cancer. *Eur J Cancer* 2011;47:676-82.
- Maskarinec G, Pagano IS, Little MA, Conroy SM, Park SY, Kolonel LN. Mammographic density as a predictor of breast cancer survival: the Multiethnic Cohort. *Breast Cancer Res* 2013;15:7.
- 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.
- McIntosh SA, Horgan K. Augmentation mammoplasty: effect on diagnosis of breast cancer. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008;61:124-9.

- McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000;321:624-8.
- Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG. Follow-up in breast cancer: does routine clinical examination improve outcome? A systematic review of the literature. *Br J Cancer* 2007;97:1632-41.
- Moskowitz M. Breast cancer: age-specific growth rates and screening strategies. *Radiology* 1986;161:37-41.
- 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.
- 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;368:2053-60.
- NABON. Richtlijn borstkanker 2012, met modulaire updates tot maart 2016. <http://www.oncoline.nl/mammacarcinoom>.
- Nelson HD, Fu R, Goddard K, Mitchell JP, Okinaka-Hu L, Pappas M, Zakher B. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Evidence Synthesis No. 101. AHRQ Publication No. 12-05164-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013. Zie http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179201/pdf/Bookshelf_NBK179201.pdf.
- NHSBSP Publication No 54. Review of radiation risk in breast screening. 2003. [www.cancerscreening.nhs.uk/Nielsen/MMJ_Spronk_I_Davids_R_Zwaanswijk_M_Verheij_RA_Korevaar_JC_Incidentie_en_prevalentie_van_gezondheidsproblemen_in_de_Nederlandse_huisartsenpraktijk_in_2014_Uit_NIVEL_Zorgregistraties_eerste_lijn_\(internet\).2014;www.nivel.nl/node/4096](http://www.cancerscreening.nhs.uk/Nielsen/MMJ_Spronk_I_Davids_R_Zwaanswijk_M_Verheij_RA_Korevaar_JC_Incidentie_en_prevalentie_van_gezondheidsproblemen_in_de_Nederlandse_huisartsenpraktijk_in_2014_Uit_NIVEL_Zorgregistraties_eerste_lijn_(internet).2014;www.nivel.nl/node/4096).
- Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan M, et al. Cancer risk and genotype-phenotype correlations in PTEN hamartoma tumor syndrome. *Fam Cancer* 2014;13:57-63.
- Norman SA, Russell LA, Weber AL, et al. Protection of mammography screening against death from breast cancer in women aged 40-64 years. *Cancer Causes Control* 2007;18:909-18.
- Noroziyan M, Stein LF, Gaetke-Udager K, Helvie MA. Long-term clinical outcomes in women with breast pain in the absence of additional clinical findings: mammography remains indicated. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149:417-24.
- Okkes I, Oskam S, Van Boven K, Lamberts H. EFP: episodes of care in family practice. Epidemiological data based on the routine use of the international classification of primary care (ICPC) in the transition project of the university of Amsterdam (1985-2003) (CD-rom). Amsterdam: AMC, 2005.
- Paci E, Euroscreen Working Group. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen* 2012;19:5-13.
- Palli D, Rosselli Del Turco M, Buiatti E, Ciatto S, Crocetti E, Paci E. Time interval since last test in a breast cancer screening programme: a case-control study in Italy. *J Epidemiol Community Health* 1989;43:241-8.
- Palli D, Russo A, Saieva C, Ciatto S, Rosselli Del TM, Distanti 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 followup. *JAMA* 1999;281:1586.
- Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Warren W, Rahman N, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:943-9.
- 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-cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353:1773-83.
- Puetz TW, Herring MP. Differential effects of exercise on cancer-related fatigue during and following treatment: A meta-analysis. *Am J Prev Med* 2012;43:e1-e24.
- RIVM. Feiten en cijfers over volksgezondheid en zorg (2015). <https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/borstkanker>.
- Roder D, Houssami N, Farshid G, et al. Population screening and intensity of screening are associated with reduced breast cancer mortality: evidence of efficacy of mammography screening in Australia. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108:409-416.
- Roekel T, Van Bommel AC, Gaillard-Hemmink MP, Hartgrink HH, Mesker WE, Tollenaar RA. The additional cancer yield of clinical breast examination in screening of women at hereditary increased risk of breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147:15-23.
- Roorda C, Berendsen AJ, Groenhof F, Van der Meer K, De Bock GH. Increased primary healthcare utilisation among women with a history of breast cancer. *Support Care Cancer* 2013;21:941-9.
- Rosselli Del TM, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distanti 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.
- Sharif S, Moran A, Huson SM, Iddenden R, Shenton A, Howard E, Evans DG. Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. *J Med Genet* 2007;44:481-4.
- Shin SU, Chang JM, Bae MS, Lee SH, Cho N, Seo M, et al. Comparative evaluation of average glandular dose and breast cancer detection between single-view digital breast tomosynthesis (DBT) plus single-view digital mammography (DM) and two-view DM: correlation with breast thickness and density. *Eur Radiol* 2015;25:1-8.
- Stankovic T, Kidd AM, Sutcliffe A, McGuire GM, Robinson P, Weber P, et al. ATM mutations and phenotypes in ataxiatelangiectasia families in the British Isles: expression of mutant ATM and the risk of leukemia, lymphoma, and breast cancer. *Am J Hum Genet* 1998;62:334-45.
- STOET/VKGN. Erfelijke tumoren. Richtlijnen voor diagnostiek en preventie. Utrecht: Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (STOET) en Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN), 2010. <http://stoet.nl/uploads/richtlijnenboekje.pdf>.
- Tabar L, Faberberg G, Day NE, Holmberg L. What is the optimum interval between mammographic screening examinations? An analysis based on the latest results of the Swedish two-county breast cancer screening trial. *Br J Cancer* 1987;55:547-51.
- Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE, Gad A, Grontoft O. Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clin North Am* 1992;30:187-210.
- Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 2012;18:400-7.
- Tinmemans JGM, Van Lanschot JJB. De melkgangfistel: een hardnekkig probleem dat adequaat te behandelen is. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:405-8.
- Tumyan L, Hoyt AC, Bassett LW. Negative predictive value of sonography and mammography in patients with focal breast pain. *Breast J* 2005;11:333-7.
- Uematsu T. Screening and diagnosis of breast cancer in augmented women. *Breast Cancer* 2008;15:159-64.
- Van den Biggelaar FJ, Kessels AG, Van Engelshoven JM, Flobbe K. Strategies for digital mammography interpretation in a clinical patient population. *Int J Cancer* 2009;125:2923-9.
- Van der Heiden-van der Loo M, Siesling S, Wouters MW, Van Dalen T, Rutgers EJ, Peeters PH. The Value of Ipsilateral Breast Tumor Recurrence as a Quality Indicator: Hospital Variation in the Netherlands. *Ann Surg Oncol* 2015;22:522-8.
- Van Dijk JA, Broeders MJ, Verbeek AL. Mammographic screening in older women. Is it worthwhile? *Drugs Aging* 1997;10:69-79.
- Van Schoor G, Moss SM, Otten JD, et al. Effective biennial mammographic screening in women aged 40-49. *Eur J Cancer* 2010;46:3137-40.
- Van Sprundel TC, Tollenaar RAEM. Familiaire belasting. In: *Handboek Mammacarcinoom*. Utrecht: De Tijdstroom, 2007.
- Van Uden DJ, Westenbergh AH, Van Laarhoven HW, Meijer JW, De Wilt JH, Blanken-Peters CF. Mastitis als uiting van een maligniteit. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014;158:A7591.
- Visser O, Siesling S, Van Dijk JAAM. Incidence of cancer in the Netherlands 1999/2000. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2003.
- Visser O, Van der Kooy K, Van Peppen AM, Ory FG, Van Leeuwen FE. Breast cancer risk among first-generation migrants in the Netherlands. *Br J Cancer* 2004;90:2135-7.
- VKGN. Richtlijn het informeren van familieleden bij erfelijke aanleg voor kanker (2012). <http://www.vkgn.org/index.php/vakinformatie/richtlijnen-en-protocolen/erfelijke-tumoren/178-concept-richtlijn-informeren-familieleden-bij-erfelijke-kanker/file>.
- 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.
- Walker S, Hyde C, Hamilton W. Risk of breast cancer in symptomatic women in primary care: a case-control study using electronic records. *Br J Gen Pract* 2014;64:788-93.
- Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 2008;148:671-9.
- Weischer M, Bojesen SE, Ellervik C, et al. CHEK2*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: Meta-analysis of 26,000 patient cases and 27,000 controls. *J Clin Oncol* 2008;26:542-8.
- White E. Projected changes in breast cancer incidence due to the trend toward delayed childbearing. *Am J Public Health* 1987;77:495-7.
- Witteveen A, Kwast AB, Sonke GS, IJzerman MJ, Siesling. Survival after locoregional recurrence or second primary breast cancer: impact of the disease-free interval. *PLoS One* 2015;10:e0120832.
- Yaffe MJ, Bloomquist AK, Hunter DM, Mawdsley GE, Chiarelli AM, Muradali D, et al. Comparative performance of modern digital mammography systems in a large breast screening program. *Med Phys* 2013;40:121915.
- Zegers M, Heijmans M, Rijken M. Ondersteuningsbehoeften van (ex-)kankerpatiënten en de rol van de huisarts. *Huisarts Wet* 2010;53:415.
- Zonderland HM. The role of ultrasound in the diagnosis of breast cancer [Proefschrift]. Leiden: Rijksuniversiteit Leiden, 2000.