Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland
Zorg
Advies Pakket en Kwaliteit

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. I.B. de Groot
T +31 (0)6 221 637 60

2022036336

Datum 13 december 2022
Betreft Standpunt Ductoscopie bij pathologische tepeluitvloed

Onze referentie
2022036336

Geachte heer Kuipers,

Hierbij zenden wij u het standpunt 'Ductoscopie bij pathologische tepeluitvloed'.

Wij concluderen dat ductoscopie bij pathologische tepeluitvloed die langer dan drie maanden persisteert zonder verdenking op maligniteit op basis van mammografie of echografie vergoed kan worden uit het basispakket van de zorgverzekering. Om in aanmerking te komen voor vergoeding moeten patiënten voldoen aan strikte criteria. Deze staan beschreven in het waarborgendocument. Bij deze patiënten is de inzet van ductoscopie te verzekeren zorg (basisverzekering).

De effectiviteit van ductoscopie hangt onder meer af van de ervaring die behandelaren hebben met het toepassen van de test. In het kader van passende zorg is een waarborgendocument met kwaliteitscriteria van belang. De beroepsgroep heeft dit waarborgendocument in samenwerking met ZN opgesteld en op 1-12-2022 aangeleverd aan het Zorginstituut.

Op basis van dit waarborgendocument kunnen zorgverzekeraars de zorg inkopen en weten patiënten welke kwaliteit van zorg ze van zorgprofessionals mogen verwachten. Het Zorginstituut gebruikt het waarborgendocument als basis om de toepassing van ductoscopie in de praktijk te monitoren. Dit doen we om de kwaliteit van de geleverde zorg hoog te houden en te zorgen voor passende zorg bij ductoscopie bij pathologische tepeluitvloed.

Dit standpunt heeft als ingangsdatum 13 december 2022.

We vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Ductoscopie bij pathologische tepeluitvloed

Standpunt Zvw

Datum 13 december 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2019006052
Volgnummer	2021017742

Auteur(s)	Ir. Dr. D. Welten Dr. I. de Groot Mr. B. Blekkenhorst J. Heymans, arts beleid en advies, MPH L.P. van Amesfoort, BEc
Afdeling	Zorg
Team	Pakket en kwaliteit

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—7
1.1 Aanleiding—7
1.2 Centrale vraag—7

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?—9
2.1 De procedure in vogelvlucht—9
2.1.1 Beoordeling geneeskundige zorg—9
2.1.2 Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'—9
2.1.3 Toetsing diagnostische test—10
2.1.4 Beoordelingsstappen—10
2.1.5 Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?—10

3 De te beoordelen interventie en indicatie—13
3.1 Achtergronden—13
3.1.1 Aandoening en indicatiegebied—13
3.1.2 Prevalentie en incidentie—13
3.1.3 Oorzaak en risicofactoren borstkanker—13
3.1.4 Spontaan beloop—14
3.1.5 Overleving—14
3.1.6 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling—14
3.2 De te beoordelen (nieuwe) interventie—15
3.2.1 Korte beschrijving/werkingsmechanisme—15
3.2.2 Claim—15
3.2.3 Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling—15
3.3 Beschrijving in (Nederlandse) richtlijnen—16

4 Methode systematisch literatuuronderzoek—19
4.1 Opstellen PICO en onderzoeksprofiel—19
4.1.1 PICOT—19
4.2 Zoeken en selecteren van de evidence—20
4.3 Samenvatten van de evidence—20
4.4 Beoordelen van methodologische kwaliteit—21
4.5 Vergelijkend analyseraam—21

5 Resultaten systematisch literatuuronderzoek—22
5.1 Resultaten zoekactie—22
5.2 Kenmerken geïncludeerde studies—22
5.2.1 Systematische reviews—22
5.2.2 Geïncludeerde studies—23
5.2.3 Kwaliteit van geïncludeerde studies—23
5.3 Effecten interventie—24
5.3.1 Resultaten klinisch nut—24
5.3.2 Resultaten diagnostische accuratesse—24
5.3.3 Complicaties—25
5.3.4 Resultaten mbt belangrijke uitkomstmaat aanhoudende tepeluitvloed—27
5.3.5 Vergelijkend analyseraam—28

5.4 Lopende studies—34

6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'—36
6.1 Bespreking relevante aspecten—36
6.1.1 Beschrijving werkingsmechanisme—36
6.1.2 Positionering en claim—36
6.1.3 Passend onderzoek—36
6.1.3.1 Effecten van de test-plus-behandelingsstrategie—36
6.1.4 Overige overwegingen—37
6.1.5 Afweging relevante aspecten—40
6.2 Conclusie—42

7 Beoordelingsproces en standpunt—43
7.1 Raadpleging partijen—43
7.1.1 Voortraject—43
7.1.2 Consultatie conceptstandpunt—43
7.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)—45
7.3 Standpunt Zorginstituut Nederland—45

8 Consequenties voor de praktijk—49
8.1 Zorgactiviteiten en aanspraakcodes—49
8.2 Zorgverzekeraars—49
8.3 Financiële paragraaf—49
8.4 Evaluatie en monitoring—51
8.5 Ingangsdatum standpunt—51

9 Referenties—53

Bijlage 1 – Wet– en regelgeving—55

Bijlage 2 - Zoekstrategie—57

Bijlage 3 - Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies—59

Bijlage 4 – Uitgesloten studies—63

Bijlage 5 – Kenmerken geïncludeerde studies—77

Bijlage 6 - Beoordeling risico op bias—85

Bijlage 7 – Waarborgendocument voor passende zorg—101

Bijlage 8 – Reacties van partijen op conceptstandpunt—109

Samenvatting

Standpunt ductoscopie bij pathologische tepeluitvloed

In dit standpunt beoordeelt het Zorginstituut of ductoscopie klinisch nut heeft bij patiënten met pathologische tepeluitvloed die langer dan drie maanden persisteert zonder verdenking op maligniteit op basis van mammografie of echografie. Onze conclusie is dat het klinisch nut van ductoscopie voldoende is aangetoond voor deze patiëntengroep. Ductoscopie voldoet daarmee aan het wettelijk criterium "de stand van de wetenschap en praktijk" en kan worden toegelaten tot het basispakket.

De stand van de wetenschap en praktijk
De belangrijkste taak van het Zorginstituut is het verduidelijken van de aard, inhoud en omvang van het basispakket van de zorgverzekering. Om zorg voor iedere burger te garanderen, gaan we nauwkeurig te werk bij het vaststellen van wat wel of geen verzekerde zorg is. De belangrijkste vraag daarbij is of de behandeling of het medicijn écht werkt. In de wet heet dit: of de zorg voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Dit wordt beoordeeld aan de hand van gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek van goede kwaliteit. Daarnaast luisteren we naar argumenten van betrokken beroeps- en patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars, en wegen die mee in ons uiteindelijke besluit.

Uitleg over Ductoscopie
Ductoscopie is een micro-endoscopische techniek waarmee via de tepel de melkgangen van de mamma kunnen worden geïnspecteerd. De scoop heeft een spoelkanaal zodat met fysiologisch zout het ductale systeem gespoeld en gedilateerd kan worden. Op deze manier kunnen afwijkingen zichtbaar worden gemaakt. Dit kan soms ook al leiden tot het stoppen van de klachten. Daarnaast is het mogelijk om via het werkkanaal een vangnetje (endobasket) op te voeren waarmee een biopt kan worden genomen, dat histopathologisch kan worden onderzocht. Ook kan met behulp van de endobasket de gehele intraductale laesie weggenomen worden. Dit is een therapeutische behandeling die poliklinisch uitgevoerd kan worden.

Uitleg over ons onderzoek naar klinisch nut
Bij voorkeur baseren we een uitspraak over de stand van de wetenschap en praktijk op rechtstreeks bewijs uit *randomized controlled trial* (RCT's) omdat dit de sterkste bewijslast oplevert. Maar omdat er geen RCT's over het klinisch nut van ductoscopie zijn gevonden, zijn we in dit standpunt uitgegaan van een indirecte benadering op basis van een vergelijkend analyseraam en consequentietabel. De informatie die we hiervoor hebben gebruikt komt uit de systematische review van ZIN, richtlijnen en bepaalde aannames die zijn geconsulteerd.

We zien dat bij de inzet van ductoscopie een afname van 50% van onterechte operaties onder narcose te verwachten is en dat het aantal maligniteiten dat gemist wordt laag is. We zien ook dat 50% van de vrouwen achteraf geen baat heeft bij de inzet van ductoscopie omdat ze alsnog geopereerd worden. Daarnaast is het aantal complicaties laag, net als bij het huidige behandelbeleid. De belasting van microdochectomie is wel iets groter omdat deze onder narcose plaatsvindt.

Waarborgen voor passende zorg
De effectiviteit van ductoscopie hangt onder meer af van de ervaring die behandelaren hebben met het toepassen van de test. Het Zorginstituut heeft

daarom gevraagd om een waarborgendocument met kwaliteitsafspraken om passende zorg te garanderen.

Daarnaast vinden we dat de vrouw en behandelaar samen moeten beslissen of inzetten van ductoscopie passend voor haar is omdat vrouwen de positieve en negatieve consequenties van het inzetten van ductoscopie versus direct opereren anders kunnen waarderen. Het is daarbij van groot belang voor het gepast gebruik van zorg dat vrouwen hierbij goed geïnformeerd worden. Daarom verwachten we van de beroepsgroep dat zij patiënteninformatie en een shared decision tool ontwikkelen en inzetten in de praktijk.

Over de standpunten van het Zorginstituut
Patiënten, zorgverleners en zorgverzekeraars hebben inspraak tijdens het opstellen van een standpunt. Zij kunnen aangeven welke vragen zij belangrijk vinden om mee te nemen bij de beoordeling. Ook kunnen zij op het conceptstandpunt reageren voordat het Zorginstituut dit vaststelt. Uiteindelijk worden alle standpunten van het Zorginstituut zorgvuldig gelezen en besproken door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). Hierin zitten onafhankelijke methodologen, apothekers, artsen en gezondheidseconomen. Samen geven zij adviezen over het standpunt. Pas na hun advies kan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport informeren. Die informatie gaat dan ook naar patiënten, zorgverleners en zorgverzekeraars. Zo krijgt iedereen duidelijkheid en bewaken we met elkaar dat het basispakket zorg van goede kwaliteit bevat. Iedereen moet immers kunnen rekenen op goede en betaalbare zorg, nu en in de toekomst.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Ductoscopie is een minimaal invasieve micro-endoscopische techniek waarmee via de tepel de melkgangen van de borst kunnen worden geïnspecteerd en soms weefsel via een endobasket kan worden verkregen voor histopathologisch onderzoek. Ductoscopie wordt ingezet bij vrouwen met enkelzijdige pathologische tepeluitvloed uit één melkgang zonder verdenking op maligniteit na mammografie en echografie. Bij veruit de meeste van deze patiënten wordt de uitvloed uiteindelijk veroorzaakt door een goedaardige afwijking in de melkgangen, terwijl bij een klein deel van de patiënten de oorzaak een kwaadaardige afwijking is van het intraductale epitheel. Bij pathologische tepeluitvloed wordt nu vaak na 3 maanden besloten tot "blinde" chirurgische excisie pro diagnosi. Het gaat hier dan in principe om microdochectomie waarbij onder algehele narcose één melkgang wordt verwijderd. Sinds 2017 bestaat er een rode aanspraakcode voor zorgactiviteiten Therapeutische ductoscopie en Diagnostische ductoscopie. Dit betekent dat de zorg niet wordt vergoed uit het basispakket. Deze kleuring is op geleide van een advies van de Medisch Wetenschappelijke Advies Raad (MWAR) van de NZa tot stand gekomen. Aangezien er sindsdien meerdere nieuwe publicaties zijn verschenen, heeft het UMC Utrecht bij het Zorginstituut een verzoek tot een beoordeling van de stand van wetenschap en praktijk ingediend.

Nu er nieuwe resultaten gepubliceerd zijn, beoordeelt het Zorginstituut het klinisch nut van deze test. Dit rapport beschrijft de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk van ductoscopie bij pathologische tepeluitvloed die langer dan drie maanden persisteert zonder duidelijke afwijkingen of verdenking op maligniteit op basis van mammografie of echografie.

1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of ductoscopie bij pathologische tepeluitvloed die langer dan drie maanden persisteert zonder verdenking op maligniteit op basis van mammografie of echografie klinisch nut heeft, in vergelijking met de huidige werkwijze, en daarmee voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Is dit het geval, dan valt de interventie bij de genoemde indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet.

2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland?

Een wettelijke taak van het Zorginstituut is om – op eigen initiatief of op verzoek – op basis van de regelgeving te verduidelijken of zorg al dan niet tot het te verzekeren basispakket van de Zorgverzekeringswet behoort. Het maken van deze standpunten noemen wij 'duiding van zorg'.

In dit geval gaat het om een standpunt over de vraag of de te beoordelen interventie (behandel- of diagnostische interventie) te scharen is onder de omschrijving van geneeskundige zorg, zoals medisch-specialisten die plegen te bieden. Verder moet worden getoetst of de interventie voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Voor de relevante wet- en regelgeving verwijzen wij naar bijlage 1.

2.1 De procedure in vogelvlucht

2.1.1 Beoordeling geneeskundige zorg

Wij stellen allereerst vast of de te beoordelen interventie valt onder de omschrijving 'geneeskundige zorg'; is de interventie 'zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden'? Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het er om welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. Met andere woorden: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied.[1]

Toetsing aan 'het plegen te bieden-criterium' speelt in de beoordeling in de regel een ondergeschikte rol, omdat meestal duidelijk is resp. buiten twijfel staat dat de te beoordelen interventie tot het domein van één van de in de in het Besluit zorgverzekering genoemde beroepsgroepen behoort. Ook bij de beoordeling die in dit rapport aan bod komt, is dat het geval.

2.1.2 Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'

Het draait in dit geval om de vraag of de interventie voldoet aan het andere vereiste, namelijk of het zorg is conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Kan de interventie bij de betreffende indicatie(s) als effectief worden beschouwd?

Om dit te bepalen gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). Anders gezegd: vinden wij de 'netto-toevoeging' van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

Onze werkwijze om 'de stand van de wetenschap en praktijk' te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (ZIN 2015).[2]

[1] Daarbij gaat het om het soort zorg en wat globaal het behandelaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk 'de stand van de wetenschap en praktijk'.
[2] Dit rapport is te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl.

2.1.3 Toetsing diagnostische test

In deze beoordeling toetsen we of de diagnostische test Ductoscopie voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Het toenmalige College voor zorgverzekeringen (nu Zorginstituut Nederland) heeft in 2011 de toetsing van medische tests aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' nader vorm gegeven en uitgewerkt in haar rapport 'Medische tests (beoordeling stand van de wetenschap en praktijk)'. Bij een medische test gaat het er om dat de test ook werkelijk datgene meet wat de test geacht wordt te meten: in hoeverre is de test in staat de ziekte aan te tonen of uit te sluiten? Deze eigenschappen van de test worden ook wel de diagnostische accuratesse genoemd. Een acceptabele diagnostische accuratesse is echter meestal niet genoeg om aan te tonen dat toepassen van een test klinisch nuttig is. Indien een test niet aannemelijk maakt dat toepassing van de test leidt tot gezondheidswinst voor de patiënt, voldoet de test niet aan het criterium de stand van de wetenschap en praktijk en kunnen de kosten van de test niet ten laste van de basisverzekering worden gebracht. Het Zorginstituut heeft in haar rapport 'Medische tests' (Zorginstituut, 2011) bepaald dat een medische test alleen beschouwd kan worden als zorg conform 'de stand van de wetenschap en praktijk' als aangetoond of aannemelijk gemaakt is dat toepassing van de test de behandeling zodanig beïnvloedt dat dit tot gezondheidswinst voor de patiënt leidt.[3]

Beoordeling van de diagnostische test Ductoscopie dient dus te gebeuren op het niveau van klinisch nut. Om te bepalen of sprake is van gezondheidswinst bij ductoscopie is het uitgangspunt dat het klinisch nut van de 'test plus behandeling' aannemelijk dient te zijn in vergelijking met de standaard zorg.

2.1.4 Beoordelingsstappen

De beoordeling is gebaseerd op de principes van Evidence Based Medicine (EBM) en kent de volgende stappen:

- Formuleren van de relevante vergelijking door het opstellen van een PICO;
- Zoeken en selecteren van de evidence;
- Samenvatten van de beschikbare gegevens uit literatuuronderzoek (de evidence) en beoordelen van de kwaliteit van de evidence;
- Vaststellen eindbeoordeling.

2.1.5 Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces?

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. In beginsel worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.[4]

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft ons instituut een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in het leven geroepen. Deze is multidisciplinair samengesteld en bestaat uit externe, onafhankelijke leden met deskundigheid en ervaring op het terrein van assessment vraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van ons instituut op basis van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en van de overige overwegingen/argumenten die naar zijn inzicht een rol in de beoordeling spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en

[3] Dit rapport is te vinden op onze website: www.zorginstituutnederland.nl.

[4] Zo nodig – afhankelijk van de te beoordelen interventie – zullen wij ook (koepels van) geneesmiddelen- en hulpmiddelenfabrikanten bij de beoordeling betrekken.

formuleert op basis daarvan een standpunt over ‘de stand van de wetenschap en praktijk’.

3 De te beoordelen interventie en indicatie

3.1 Achtergronden

3.1.1 Aandoening en indicatiegebied

Vrouwen met pathologische tepeluitvloed hebben een bloederige, bruine of sereuze uitvloed uit één melkgang (unifocaal) in één borst (enkelzijdig) die spontaan optreedt. Bij veruit de meeste van deze patiënten wordt de uitvloed veroorzaakt door een benigne afwijking in de melkgangen. Het gaat dan vaak om een (melkgang)papilloom of een verwijding van de melkgang (ductectasie). Echter bij een klein deel van deze patiënten is de oorzaak van de klachten een (pre)maligne afwijking van het intraductale epitheel. In dat geval gaat het meestal om een ductaal carcinoom in situ (DCIS)[5], een voorstadium van borstkanker, en soms om een invasieve tumor (stadium T1[6]). Dit standpunt heeft betrekking op vrouwen met pathologische tepeluitvloed langer dan drie maanden persisterend bij wie mammografie en echografie geen aanwijzingen voor een maligniteit lieten zien.

3.1.2 Prevalentie en incidentie

In Nederland presenteren zich volgens de Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie (NVCO) bij een mammateam of mammapoli naar schatting jaarlijks tussen de 3.500 en 5.000 nieuwe patiënten met pathologische tepeluitvloed. Het aantal patiënten dat uiteindelijk in aanmerking komt voor ductoscopie zal lager zijn omdat bij een deel van deze vrouwen de tepelvloed vanzelf binnen drie maanden stopt. Uit de gegevens die tijdens de scoping van de PICOT zijn verkregen, blijkt dat de prevalentie van een maligniteit in deze patiëntenpopulatie 3-10% is (Wong 2016, King 2000, Galvin 2014, Lesitidi 2017).

3.1.3 Oorzaak en risicofactoren borstkanker

Meerdere factoren samen kunnen een hogere kans op borstkanker geven. Genoemde risicofactoren van borstkanker zijn[7]:

<u>Erfelijke/familiaire aanleg voor borstkanker</u>
Vrouwen en ook mannen met een erfelijke/familiare aanleg voor borstkanker hebben een grotere kans om deze ziekte te krijgen.

<u>Eerdere borstaandoening</u>
Als een vrouw eerder borstkanker heeft gehad, is er een grotere kans dat zij een tweede keer borstkanker krijgt. Bij 15 tot 20% van de genezen patiënten komt de ziekte binnen twintig jaar terug.

<u>Vrouwelijke hormonen</u>
Hoe langer borsten blootgesteld worden aan de vrouwelijke hormonen oestrogeen en progesteron, hoe hoger het risico op borstkanker. Dit is het geval bij vrouwen die:

- voor het 12e jaar voor het eerst menstrueren. Dit risico is nog groter in combinatie met een late overgang (na 55 jaar).
- geen of weinig zwangerschappen hebben gehad
- na hun 35e hun eerste kind krijgen
- geen of kort borstvoeding hebben gegeven
- overgewicht hebben
- de anticonceptiepil slikken

[5] In 2021 kregen 2.430 vrouwen de diagnose DCIS.
https://www.kanker.nl/kankersoorten/borstkanker/algemeen/cijfers-over-dcis
[6] T1 tumor 2 cm of kleiner in grootste dimensie.
[7] <u>Risicofactoren van borstkanker / Mammacarcinoom en www.borstkanker.nl (website van Borstkankervereniging Nederland)</u>

- hormoonpreparaten gebruiken vanwege overgangsklachten
- DES-moeder zijn

Dicht borstklierweefsel
Vrouwen met zeer dicht borstklierweefsel hebben een hoger risico op borstkanker dan vrouwen met gewoon borstklierweefsel. Het borstweefsel bestaat uit melkklieren en vetweefsel. Als dit borstweefsel meer melkklieren en minder vetweefsel bevat, heet dit dicht borstklierweefsel.[8,9]

3.1.4 Spontaan beloop

Bij het merendeel van de vrouwen is de tepeluitvloed een 'self limiting' aandoening omdat de pathologische tepeluitvloed bij hen spontaan verdwijnt binnen een periode van 3 maanden.

3.1.5 Overleving

Ductaal carcinoom in situ (DCIS) is een niet-invasieve vorm van borstkanker.[10] Bij DCIS zitten er kwaadaardige cellen in de melkbuisjes (melkgangen) van de borst. De cellen zitten nog op één plek ('in situ'). Ze groeien niet in het omliggende weefsel. Uit DCIS kan na verloop van tijd wel een invasieve tumor ontstaan (invasief ductaal carcinoom). Zo'n tumor kan in omliggende weefsels binnendringen en kan ook uitzaaien. De kans dat een DCIS overgaat in invasieve borstkanker is klein: ongeveer 1 tot 2% per jaar. En als er uit DCIS een invasieve tumor ontstaat, is de prognose meestal heel goed. De overleving van borstkanker verschilt per stadium. Van de vrouwen met stadium 1 borstkanker zijn er 5 jaar na de diagnose nog 99 van de 100 in leven.[11]

3.1.6 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Vrouwen met pathologische tepeluitvloed worden door de huisarts doorverwezen naar een mammateam of mammapoli. Daar krijgen ze een mammografie en echografie. Wanneer sprake is van een matig/slecht beoordeelbaar mammogram kan eerst worden gekozen voor een MRI. Deze onderzoeken zijn weinig belastend voor de vrouw en de kans op complicaties is minimaal.[12] Wanneer bij deze onderzoeken geen oorzaak van de tepeluitvloed wordt gevonden, wordt conform de richtlijn voor een conservatief beleid met poliklinische follow-up gekozen.
Wanneer de pathologische tepeluitvloed tenminste drie maanden aanhoudt, is het common practice als vervolgstap een chirurgische excisie pro diagnosi te verrichten om mogelijke maligniteiten niet te missen. Een operatieve ingreep betreft in nagenoeg alle gevallen microdochectomie waarbij er één (of enkele) melkgang wordt verwijderd. Het betreft een ingreep onder algehele narcose waarbij de chirurg zonder een diagnose "blind" weefsel wegsnijdt in de hoop daarmee de oorzaak van de tepeluitvloed te hebben verwijderd. Algehele narcose gaat gepaard met een kleine kans op complicaties.[13] Het weggenomen weefsel wordt histopathologisch

[8] Kanker.nl

[9] https://www.rivm.nl/bevolkingsonderzoek-borstkanker/over-borstkanker/kans-op-borstkanker

[10] Een andere carcinoma in situ is de lobulair carcinoma in situ (LCIS). Dit ontstaat in de melkkliertjes.

[11] https://www.kanker.nl/kankersoorten/borstkanker/algemeen/cijfers-over-dcis

[12] Bij een mammografie wordt komt er minimale straling vrij. Straling kan kanker veroorzaken, maar dat risico is bij deze hoeveelheid heel erg klein. Echografie is stralings-'vrij' en compressie-loos onderzoek. De magnetische velden van een MRI-scan zijn niet gevaarlijk voor de gezondheid. Met een infuusnaald wordt contrastvloeistof toegediend. Dit kan een vervelend gevoel geven. https://www.rivm.nl/bevolkingsonderzoek-borstkanker/mammografie/straling-en-borstonderzoek Echografie is stralings-'vrij' en compressie-loos onderzoek en https://www.radiologen.nl/system/files/bestanden/publicaties/memorad_2013-21.pdf

[13] Complicaties die onder andere kunnen optreden ten gevolge van algehele narcose zijn: een suf en slaperig gevoel, keelpijn/heesheid, concentratie- en slaapproblemen hebben, of minder eetlust. Het risico dat een patiënt overlijdt ten gevolge van de narcose is uiterst klein. Het hangt samen met de algemene gezondheidstoestand van de patiënt, de aard van de operatie en de eventuele complicaties die zich tijdens de operaties voordoen.

onderzocht op maligniteiten. Na de operatie kan een ontsierend litteken, verminderde sensibiliteit van de tepel en een verminderde kans op ongecompliceerde borstvoeding ontstaan.

3.2 De te beoordelen (nieuwe) interventie

3.2.1 Korte beschrijving/werkingsmechanisme

In vergelijking met de nu standaard gangbare techniek (microdochectomie) is ductoscopie een minder invasieve ingreep. Het is een micro-endoscopische techniek waarmee via de tepel de melkgangen van de mamma kunnen worden geïnspecteerd. De scoop heeft een spoelkanaal zodat met fysiologisch zout het ductale systeem gespoeld en gedilateerd kan worden. Op deze manier kunnen afwijkingen direct zichtbaar worden gemaakt. Dit kan soms ook al leiden tot het stoppen van de klachten.
Sinds enkele jaren heeft er een verbreding van de toepasbaarheid van de ductoscoop plaatsgevonden. Via het werkkanaal kan een vangnetje (endobasket) worden opgevoerd waarmee een biopt kan worden genomen. Het weggenomen weefsel wordt histopathologisch onderzocht op maligniteiten (diagnostische inzet van ductoscopie). Het is echter niet altijd mogelijk om een biopt te verkrijgen via de endobasket, bijvoorbeeld wanneer de basket een obstruerende afwijking niet kan passeren of een oppervlakkige laesie van de epitheelwand niet kan 'vangen'. Daarnaast kan m.b.v. de endobasket de gehele intraductale laesie weggenomen worden. Dit is een therapeutische behandeling die poliklinisch uitgevoerd kan worden. Ductoscopisch extractie is echter nog maar beperkt mogelijk en bij verdenking op een maligniteit wordt basketextractie überhaupt niet toegepast (Bender 2009, Kamali 2014).

3.2.2 Claim

Tijdens het schrijven van het conceptrapport is de claim verder aangescherpt. De claim is nu als volgt:

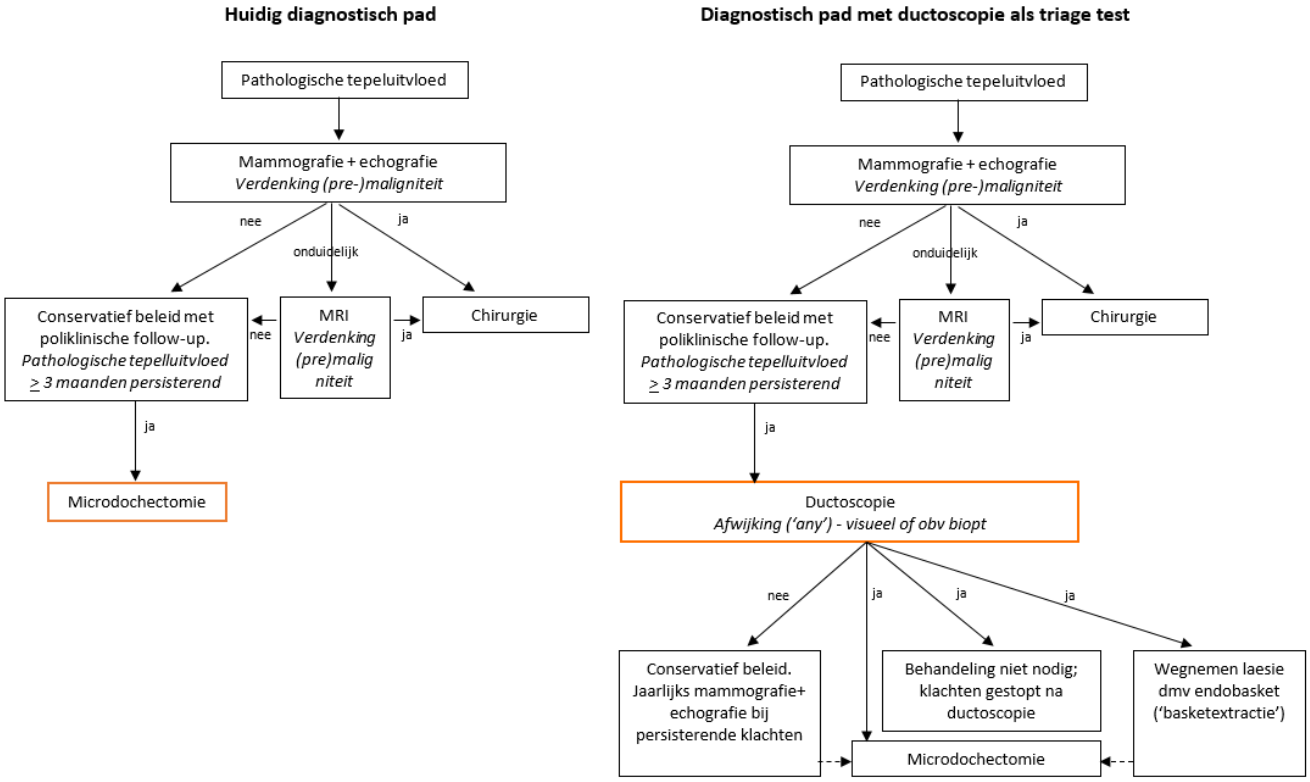
Claim: Indien ductoscopie wordt ingezet als triage test dan zal dit leiden tot aanzienlijk minder *onterechte* operaties, minder complicaties, en een betere kwaliteit van leven, terwijl de hoeveelheid maligniteiten die gemist wordt beperkt is.

3.2.3 Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling

Ductoscopie kan worden ingezet als triage instrument in het diagnostische proces bij patiënten met pathologische tepeluitvloed die langer dan drie maanden persisteert zonder afwijkingen bij mammografie of echografie. Wanneer bij ductoscopie geen afwijking zichtbaar is, volgt klinische follow-up. Indien de pathologische tepeluitvloed aanhoudt of terugkeert, kan microdochectomie alsnog overwogen worden. Wanneer via de ductoscoop wel een afwijking zichtbaar is in de melkgang, vindt in principe microdochectomie plaats, behalve als de tepeluitvloed is gestopt. Indien mogelijk wordt de endobasket ingezet om een biopt van de afwijking te nemen. In sommige gevallen is het ook mogelijk om de afwijking volledig weg te nemen met de endobasket. Wanneer dit niet lukt kan alsnog microdochectomie worden gedaan. Ductoscopie komt dus niet in plaats van microdochectomie, maar voorkomt in een deel van de patiënten deze ingreep. Onderstaande figuur 1 toont het huidige diagnostische pad en het pad met ductoscopie.[14]

[14] De pathways zijn voornamelijk gebaseerd op input van partijen tijdens scoping van de PICOT.

Figuur 1 huidige diagnostische pad en diagnostisch pad met met ductoscopie als triage-instrument



N.B. verduidelijking bij figuur 1 n.a.v opmerking NVCO (zie bijlage 8):

- Bij een negatieve testuitslag en aanhoudende klachten kan op verzoek van de vrouw een microdochectomie worden uitgevoerd.
- Wanneer een afwijking wordt gevonden die niet kan worden gebiopteerd en de tepeluitvloed aanhoudt, dan wordt een microdochectomie uitgevoerd.
- Als een ductoscopisch onderzoek niet lukt en de tepeluitvloed aanhoudt, dan volgt een microdochectomie.

3.3 Beschrijving in (Nederlandse) richtlijnen

In de richtlijn Borstkanker[15] geïniteerd door het Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON) is een module Ductoscopie opgenomen. In een disclaimer staat dat deze module nog niet voldoet aan alle kwaliteitseisen die aan deze publicatie wordt gesteld en daarom als pdf-bestand is geplaatst. De module Ductoscopie zal worden geactualiseerd in volgende onderhoudsronden.

In het pdf-bestand wordt de volgende aanbeveling gedaan over ductoscopie bij pathologische tepeluitvloed: Bij persisterende pathologische tepeluitvloed (bloederig, bruin of sereus van aard) > 3 maanden bestaand en zonder duidelijke verklaring (op mammografie, echografie of MRI) dient interventie ductoscopie of chirurgische excisie pro diagnosi (microdochectomie en/of conus excisie) met de patiënt te worden besproken.

De volgende conclusies worden gerapporteerd over ductoscopie:

[15] https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/borstkanker/

- Het is aannemelijk dat een diagnostische chirurgische excisie veilig kan worden weggelaten wanneer er bij interventie ductoscopie geen (verdachte) intraductale laesies worden gevonden.
- (Interventie) ductoscopie is veilig (i.e. laag complicatie percentage met slechts milde complicaties) en kan onder lokale anesthesie in een poliklinische setting worden verricht.

4 Methode systematisch literatuuronderzoek

4.1 Opstellen PICO en onderzoeksprofiel

De centrale vraag in dit standpunt is of ductoscopie bij pathologische tepeluitvloed voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

De centrale vraag wordt beantwoord aan de hand van de resultaten van een systematisch literatuur onderzoek. Hiervoor wordt allereerst een PICOT opgesteld, passend bij de centrale vraag, waarbij:

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie, waarbij ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
- Intervention = de te beoordelen test-interventie combinatie;
- Comparison = bestaande test-interventie combinatie;
- Outcome = de cruciale uitkomsten;
- Time = de follow-up periode per uitkomst.

Daarnaast wordt bepaald:
- De klinische relevantie grens per uitkomst (het minimale verschil tussen de interventie en controlegroep om van een klinisch relevant verschil te kunnen spreken);
- Het passend onderzoeksprofiel.

4.1.1 PICOT

We hebben de concept PICOT voorgelegd aan relevante partijen (zorgprofessionals, patiënten en zorgverzekeraars). Na de scoping is een definitieve PICOT vastgesteld, welke we hieronder weergeven. Vervolgens hebben we een systematische review uitgevoerd naar het klinisch nut van ductoscopie bij patiënten met pathologische tepeluitvloed. Cochrane Nederland heeft een adviserende/begeleidende rol gehad bij het uitvoeren van de systematische review. Tijdens het schrijven van het conceptrapport is de PICOT aangescherpt.

Tabel 1 PICOT

Patiënt:	Vrouwen met pathologische tepeluitvloed zonder radiologische verdenking op een maligniteit maar met aanhoudende klachten > 3 maanden. De uitvloed is enkelzijdig en afkomstig uit één melkgang.
Interventie	Nieuwe strategie (test en behandeling) waarbij ductoscopie wordt ingezet. Hierbij worden studies meegenomen die gebruik maken van ductoscopie met en zonder intraductaal biopsie device.
Controle-interventie	Standaard strategie (test en behandeling)
Uitkomstmaten:	Cruciaal: • diagnostische accuratesse[16] • operatie (microdochectomie): Terecht geopereerd, onterecht geopeerd, terecht niet geopereerd, onterecht niet geopeerd • kwaliteit van leven (SF36, Breast Q), • lange termijn complicaties (ernst van het litteken, verminderde sensibiliteit van de tepel en verminderde kans op ongecompliceerde borstvoeding) • korte termijn complicaties (infecties, pijn, perforatie) Belangrijk: • tepeluitvloed

[16] Zie toelichting onder tabel.

Time	De duur van de follow-up periode is minimaal 2 jaar. Voor korte termijn complicaties hanteren we een follow-up duur van 3 maanden
Passend onderzoeksprofiel	De ideale studieopzet voor het bepalen van het klinisch nut is een RCT van test-plus-behandelingsstrategie. Deze studieopzet levert rechtstreeks vergelijkend bewijs voor het klinisch nut van tests. Voor het vaststellen van de complicaties kan er gebruik gemaakt worden van observationele (vergelijkende) studies of prospectieve registraties. Indien er geen RCT's beschikbaar zijn, wordt een vergelijkend analyseraam opgesteld voor een analyse o.b.v. het beschikbare niet rechtstreekse bewijs. Hiervoor zullen studies naar diagnostische accuratesse worden meegenomen.
Klinische relevantie-grenzen	In geval van rechtstreeks bewijs (RCT's) hanteren we de GRADE default waarden voor de (cruciale) uitkomstmaten.

Hieronder volgt een toelichting op de diagnostische accuratesse:
In dit standpunt is sprake van een positieve testuitslag bij de indextest (ductoscopie) wanneer een laesie (maligne of benigne) wordt waargenomen in de melkgang. Er is sprake van een positieve testuitslag bij de referentiestandaard als een maligniteit wordt gevonden bij histopathologisch onderzoek (PA-uitslag na operatie of na biopt via endobasket) of bij klinische follow-up.

Voor het bepalen van de diagnostische accuratesse van ductoscopie worden de volgende definities gehanteerd:
- Succes ductoscopie: percentage patiënten waarbij het mogelijk is om de aangedane melkgang grondig te inspecteren.[17]
- Sensitiviteit: percentage patiënten met een (terecht) positieve testuitslag t.o.v. het totaal aantal patiënten met een maligniteit.
- Specificiteit: percentage patiënten met een (terecht) negatieve testuitslag t.o.v. het totaal aantal patiënten zonder maligniteit.

4.2 Zoeken en selecteren van de evidence

De zoekstrategie is uitgevoerd in juli 2020, februari 2021 en juni 2021. Er is zowel naar systematische reviews als naar primaire studies gezocht. De zoektermen en doorzochte databases zijn weergeven in bijlage 2.

Daarnaast is gezocht naar richtlijnen en standpunten van andere organisaties en naar lopende klinische studies. Deze zijn weergeven in bijlage 3.

4.3 Samenvatten van de evidence

Indien er studies naar het klinische nut gevonden worden en deze studies voldoende klinisch en methodologisch homogeen zijn, hebben wij de resultaten gepooled in een meta-analyse. De statistische heterogeniteit is beoordeeld aan de hand van de overlap van de betrouwbaarheidsintervallen, de Chi^2 toets en I^2 waarde. Bij substantiële statistische heterogeniteit is gekozen voor een random effects model in plaats van een fixed effect model.
De resultaten m.b.t. diagnostische accuratesse zijn gepoold, waarbij sensitiviteit en specificiteit niet apart maar gecombineerd zijn geanalyseerd. Reden is dat rekening gehouden moet worden met het feit dat sensitiviteit en specificiteit invers aan elkaar gerelateerd zijn. Hiervoor is het random effects bivariate model van Reitsma gebruikt.[18] Dit bivariate model houdt rekening met de correlatie tussen de sensitiviteit en specificiteit.

[17] Inspectie van de melkgang lukt niet altijd om de volgende redenen: perforatie van de ductus wand, relatieve contraindicatie (ingetrokken tepel, eerdere operatie aan de borst), een te smalle melkgang of afsluiting van de melkgang.
[18] Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, et al. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005;58(10):982-90. doi: 10.1016/j.jclinepi.2005.02.022

4.4 Beoordelen van methodologische kwaliteit

Voor het beoordelen van de methodologische kwaliteit werd voor systematische reviews de AMSTAR (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews)[19] gebruikt en voor diagnostische accuratesse studies de Quadas-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies).[20] De QUADAS-2 bestaat uit vier hoofddomeinen: patiëntselectie, indextest, referentiestandaard en flow and timing. Elk domein wordt beoordeeld in termen van risico op bias en de eerste drie domeinen ook in termen van 'concerns' over toepasbaarheid.

4.5 Vergelijkend analyseraam

Wanneer er geen rechtstreeks bewijs wordt gevonden of wanneer dit ontoereikend is, doen we een analyse op basis van het beschikbare niet rechtstreekse bewijs. We maken een vergelijkend analyseraam, waarbinnen de huidige test-plus-behandeling strategie vergeleken wordt met de nieuwe. Een dergelijk vergelijkend analyseraam is een hulpmiddel om tot een uitspraak te komen over het klinisch nut van een test-plus-behandeling wanneer rechtstreeks bewijs ontbreekt (Zorginstituut, 2011).

Voor het analyseraam gaan we uit van een hypothetische populatie (n = 2.000). Van deze populatie krijgt de helft de huidige test-plus-behandeling strategie en de andere helft de nieuwe test-plus-behandeling strategie.

Om beide test-plus-behandeling strategieën te kunnen vergelijken is in de literatuur gezocht naar gegevens die gebruikt konden worden als input voor het analyseraam. Voor de proportie van borstkanker is gebruik gemaakt van de waarden zoals gerapporteerd in onze systematische review naar de diagnostische accuratesse van ductoscopie (zie hoofdstuk 5). Deze review is ook als bron gebruikt voor het succespercentage van ductoscopie; sensitiviteit, specificiteit en complicaties van ductoscopie; en complicaties van microdochectomie.

Het vergelijkend analyseraam wordt gepresenteerd in een figuur ('beslisboom'). Vervolgens zijn de voor de patiënt relevante consequenties van de huidige en nieuwe test-plus-behandeling strategie in kaart gebracht, zoals complicaties van de test en/of de behandeling, kwaliteit van leven en de prognose van de patiënt. Deze consequenties zijn geprioriteerd (importantie) op basis van de input van partijen tijdens de scoping van de concept PICOT en op basis van gesprekken met een inhoudelijk expert en met de NVCO/NVVH. De consequenties worden gepresenteerd in een tabel. Op deze wijze worden de verschillen inzichtelijk gemaakt en kan een uitspraak worden gedaan over het klinisch nut van de nieuwe test-behandeling strategie in vergelijking tot de huidige strategie.

[19] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, e.a. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 2007;7:10.

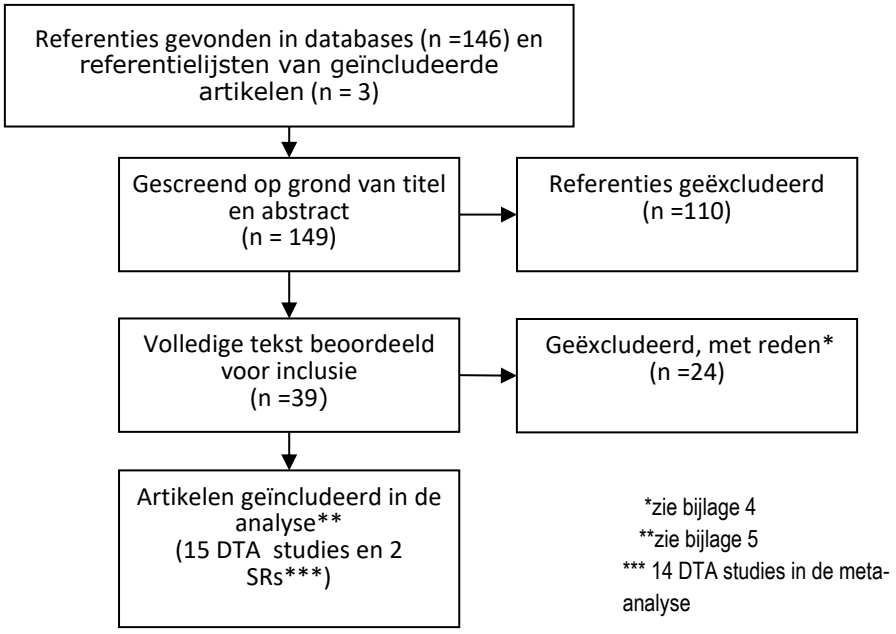
[20] Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. Annals of Internal Medicine 2011;155(8):529-36. doi: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009

5 Resultaten systematisch literatuuronderzoek

5.1 Resultaten zoekactie

De zoekstrategie resulteerde in 149 referenties. Er werden geen RCT's geïdentificeerd waarin het klinisch nut van ductoscopie werd bestudeerd. Er zijn twee systematische reviews (SRs) en 15 studies naar de diagnostische testaccuratesse (DTA) gevonden. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer. De studies die zijn uitgesloten na het lezen van de volledige tekst staan in bijlage 4.

Figuur 2 Flowchart studies



5.2 Kenmerken geïncludeerde studies

5.2.1 Systematische reviews

Er zijn twee SRs gevonden waarin de diagnostische accuratesse van ductoscopie is beoordeeld bij vrouwen met pathologische tepeluitvloed. Dit zijn de SR van Waaijer (2015) en de SR van Filipe (2021).

Om te beoordelen of wij konden volstaan met een update van deze systematische reviews, hebben we de kwaliteit van de reviews bepaald met behulp van de AMSTAR vragenlijst (zie bijlage 6, tabel 1). De kwaliteit van de systematische reviews bleek matig (Filipe, 2021) tot redelijk (Waaijer, 2015). Om de volgende redenen is besloten deze SRs alleen te gebruiken om te controleren of er geen relevante primaire studies gemist werden bij ons eigen systematisch literatuuroverzicht:

1) De resultaten van de meta-analyses konden niet worden overgenomen omdat er geen gebruik gemaakt is van een bivariaat meta-analyse model (zie ook hfdst 4.3).
2) Het gehanteerde afkappunt voor een positieve indextest in de SR van Filipe betreft een verdachte ('maligne') afwijking en komt dus niet overeen met ons afkappunt.

Voor studies die geïncludeerd zijn in de SR van Waaijer zijn de QUADAS beoordeling en de 2x2 tabellen geverifieerd en overgenomen.

5.2.2 Geïncludeerde studies

Er is één RCT (INTENDII trial) gevonden (Giu 2018), acht prospectieve cohort studies (Bender 2009, Denewer 2008, Fackler 2009, Hahn 2009, Kamali 2014, Kahn 2011, Liu 2015, Simpson 2009) en zes retrospectieve cohort studies (Chang 2020, Dietz 2002, Filipe 2021, Fisher 2011, Liu 2008, Moncrief 2005) naar de diagnostische accuratesse van ductoscopie. Bijlage 5 geeft een overzicht van de kenmerken van de geïncludeerde studies.

De INTENDII trial van Giu (2018) is een RCT waarbij de interventiegroep ductoscopie krijgt gevolgd door microdochectomie en de controlegroep alleen microdochectomie. Het doel van deze studie was om te beoordelen of toevoeging van ductoscopie tijdens chirurgie een gerichtere excisie mogelijk zou maken. Diagnostische accuratesse voor het opsporen van elke afwijking was bepaald in de interventiegroep omdat alleen patiënten in deze groep ductoscopie kregen. De studie van Gui is niet meegenomen in de meta-analyse omdat het gehanteerde afkappunt voor een positieve referentietest 'any afwijking' betreft en dus niet overeen komt met ons afkappunt; wel is de studie van Gui meegenomen bij onze analyse van de complicaties.

De index test betreft in alle diagnostische studies een *visuele* beoordeling van de melkgang met de ductoscoop. Dit betekent dat een positieve testuitslag gebaseerd is op een visuele inspectie van de melkgang en niet op een biopt.
De referentietest betreft in zes studies alleen histopathologisch onderzoek. In de overige acht studies werd bij een deel van de patiënten histopathologisch onderzoek uitgevoerd (in geval van een positieve testuitslag, aanhoudende tepeluitvloed of op verzoek van de patiënt) en bij het overige deel van de patiënten vond klinische follow-up plaats (Bender 2009, Chang 2020, Fackler 2009, Filipe 2021, Kamali 2014, Kahn 2011, Liu 2008, Liu 2015).

Histopathologisch onderzoek werd verricht op weefsel verkregen via microdochectomie of via een ductoscopisch biopt met de endobasket. In elf studies is het weefselmateriaal alleen afkomstig van microdochectomie. In vier studies is weefselmateriaal afkomstig van een combinatie van microdochectomie en een biopt (Bender 2009, Chang, 2020, Filipe 2021, Kamali 2014) omdat de afname van een biopt bij een deel van de patiënten mogelijk was. Afname van een biopt bij patiënten met een positieve (visuele) testuitslag varieerde van <1% in de studie van Chang tot 69% in de studie van Bender, met een gemiddelde van 31%.

Therapeutische behandeling met behulp van een endobasket vond in twee studies plaats (Bender 2009, Kamali 2014). Dit bleek alleen mogelijk bij een zogeheten 'solitair papilloma'. In de studie van Bender was het bij 22 van de 26 patiënten met een solitair pappiloma mogelijk om een basketextractie uit te voeren waarvan bij 18 patiënten de extractie volledig (69%) was. Bij Kamali was volledige extractie mogelijk bij 23 van 71 patiënten (32%) met een solitair pappiloma. In beide studies is de slagingskans het grootst wanneer sprake is van 'thin pedicles'.

5.2.3 Kwaliteit van geïncludeerde studies

Gebaseerd op de QUADAS-tool werd geconcludeerd dat er weinig kans op vertekening (bias) was. De resultaten van de afzonderlijke studies staan in tabel 2 van bijlage 6. Het risico op bias was laag op alle domeinen in negen van de vijftien studies (60%).
Voor het domein 'patiëntselectie' was het risico op bias laag in 13 studies (87%); in twee studies (Bender 2009 en Fackler 2009) was het risico op bias niet duidelijk respectievelijk hoog omdat het diagnostische pathway niet duidelijk dan wel anders

was. Voor het domein 'indextest' was het risico op bias laag in 13 studies (87%) en in twee studies was dit risico niet duidelijk (Filipe 2021, Liu 2008) omdat het ductoscopische scoringssysteem niet duidelijk was beschreven. Voor het domein 'referentie-standaard' was het risico op bias laag in 13 studies (87%); in één studie (Bender 2009) was het risico op bias hoog omdat de referentiestandaard niet goed gerapporteerd is en in één studie was dit onduidelijk (Fackler 2009). Voor het domein 'flow and timing' was het risico op bias laag in 9 studies (60%) en in de andere studies was dit risico op bias niet duidelijk of hoog (Bender 2009, Chang 2020, Filipe 2021, Fackler 2009, Kamali 2015 en Liu 2008). In de studies van Filipe 2021, Liu 2008 en Chang 2020 was er sprake van risico op bias vanwege relatief hoge uitval in follow-up.
Wat betreft de toepasbaarheid (applicability), waren er in tien van de vijftien (67%) studies geen redenen om aan te nemen dat de studies afweken van de onderzoeksvraag in dit standpunt. Uitzonderingen hierop zijn de studies van Bender 2009, Fackler 2009, Liu 2008, Moncrief 2005, Simpson 2009. Bij de studies van Bender 2009, Fackler 2009 en Liu 2008 waren er zorgen over de interpretatie van indextest. Bij de studie van Simpson was niet duidelijk of patiënten geïncludeerd waren in de studie voordat ze verwezen werden voor operatie; verder had de operateur beperkte ervaring met de ductoscopie-procedure.

5.3 Effecten interventie

5.3.1 Resultaten klinisch nut

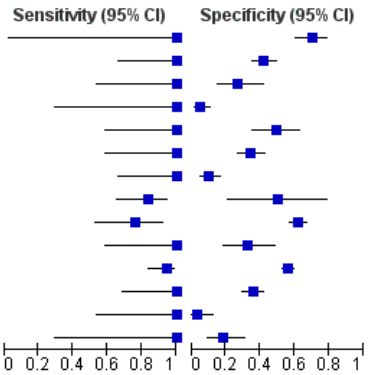
De ideale studieopzet voor het bepalen van klinisch nut van ductoscopie is idealiter een RCT en voor de complicaties kan gebruik gemaakt worden van observationele (vergelijkende) studies. Er zijn geen RCT's gevonden waarin het klinisch nut van ductoscopie is onderzocht.

5.3.2 Resultaten diagnostische accuratesse

Veertien studies zijn opgenomen in de meta-analyse. Deze veertien studies rapporteren over 2570 patiënten. Maligniteiten werden gevonden in 6,7% van de patiënten (n=171). Het percentage succesvolle ductoscopieën varieerde van 70 tot 100% met een gemiddelde van 91%.
De sensitiviteit liep in de 14 studies uiteen van 0,76 tot 1,0 en de specificiteit van 0,04 tot 0,70 (Figuur 3). De gemiddelde sensitiviteit bedroeg 0,90 (95%BI 0,83 tot 0,94) en de gemiddelde specificiteit 0,33 (95%BI 0,21 tot 0,47). Dit wil zeggen dat van de 100 vrouwen met borstkanker er bij 90 correct een afwijking wordt gediagnosticeerd, en dat van de 100 vrouwen zonder borstkanker er 33 correct worden gediagnosticeerd. De negatief voorspellende waarde is 98% bij een proportie van maligniteit van 7%.
De hoge sensitiviteit komt overeen met de RCT van Gui (2018) waarin wordt geconcludeerd dat in de ductoscopiegroep geen afwijkingen worden gemist, welke met microdochectomie wel gevonden zouden zijn.

Figuur 3 overzicht sensitiviteit en specificiteit per studie

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Bender 2009	1	30	0	71	1.00 [0.03, 1.00]	0.70 [0.60, 0.79]
Chang 2020	9	116	0	85	1.00 [0.66, 1.00]	0.42 [0.35, 0.49]
Denewer 2008	6	35	0	13	1.00 [0.54, 1.00]	0.27 [0.15, 0.42]
Dietz 2009	3	103	0	6	1.00 [0.29, 1.00]	0.06 [0.02, 0.12]
Fackler 2009	7	29	0	28	1.00 [0.59, 1.00]	0.49 [0.36, 0.63]
Filipe 2020	7	93	0	49	1.00 [0.59, 1.00]	0.35 [0.27, 0.43]
Fisher 2011	9	99	0	11	1.00 [0.66, 1.00]	0.10 [0.05, 0.17]
Hahn 2009	25	6	5	6	0.83 [0.65, 0.94]	0.50 [0.21, 0.79]
Kamali 2014	16	126	5	208	0.76 [0.53, 0.92]	0.62 [0.57, 0.67]
Khan 2011	7	29	0	14	1.00 [0.59, 1.00]	0.33 [0.19, 0.49]
Liu GY 2008	49	388	3	496	0.94 [0.84, 0.99]	0.56 [0.53, 0.59]
Liu M 2015	10	158	0	88	1.00 [0.69, 1.00]	0.36 [0.30, 0.42]
Moncrief 2005	6	51	0	2	1.00 [0.54, 1.00]	0.04 [0.00, 0.13]
Simpson 2009	3	48	0	11	1.00 [0.29, 1.00]	0.19 [0.10, 0.31]



5.3.3 *Complicaties*

Voor de uitkomstmaat complicaties hebben wij naar niet-vergelijkende cohortstudies gekeken (zie hfdst 4.1.1).

<u>Complicaties tijdens en kort na ductoscopie of microdochectomie</u>

Acht studies rapporteren complicaties *tijdens een ductoscopie procedure* (tabel 2). Drie van deze acht studies (Denewer 2009, Dietz 2002, Simpson 2009) geven aan dat er geen sprake is van een complicatie. De andere vijf studies (Bender 2009, Filipe 2021, Kamali 2014, Liu 2008, Moncrief 2005) melden met name perforatie van de ductuswand tijdens het inbrengen van de ductoscoop bij circa 0,5 tot 13% van de patiënten. Het perforeren van een duct heeft geen verdere gevolgen[21] behalve dan dat de ductoscopische procedure afgebroken moet worden en verdere inspectie dus onmogelijk is. Andere complicaties zijn ernstige pijn waardoor procedure moet stoppen.

Vier studies (Denewer 2008, Filipe 2015, Kamali 2014, Liu 2008) rapporteren complicaties kort *na ductoscopie* (tabel 2). In deze studies kregen in totaal 652 vrouwen ductoscopie.
De studie van Denewer (n=54) rapporteerde dat er geen complicaties zijn en de studie van Liu () dat er geen infecties zijn. In de studie van Filipe (n=215) zijn lichte pijnklachten (n=21; 10%) de meest voorkomende kortetermijncomplicatie na ductoscopie, gevolgd door ernstige pijnklachten langer dan één dag (n=11; 5%) en milde mastitis (n=5; 2%). Bij één patiënt was sprake van een ernstige complicatie, namelijk een granulomateuze mastitis (0,5%). In de studie van Kamali (n=383) wordt één patiënt met mastitis beschreven (0,2%).

Vier studies rapporteren complicaties *kort na microdochectomie* (Dietz 2002; Simpson 2009; Gui 2018, Hahn 2009). In deze studies kregen in totaal 287 vrouwen microdochectomie.
In de cohortstudies van Dietz, Hahn en Simpson ondergingen vrouwen onder algehele narcose eerst ductoscopie en vervolgens chirurgische excisie. In het verslag van de studie van Dietz (n=112) staat dat bij 1 patiënt een postoperatief hematoom conservatief behandeld moest worden (0,8%) en dat bij 1 patiënt een wond (0,8%) geopend moest worden. Bij 5 patiënten (4%) werd een wondinfectie geconstateerd die behandeld werd met orale antibiotica. In de studie van Hahn (n = 45) werden geen hematomen, infecties of bloedingen gevonden. Wel was bij 1 patiënt (2%) als gevolg van het verwijderen van een melkgang dicht bij de tepelhof sprake van een verminderde doorbloeding met gedeeltelijke necrose (2,2%) tot

[21] https://www.ariez.nl/wp-content/uploads/2018/08/146-52-1.pdf

gevolg. Dit genas goed onder conservatieve therapie. In de studie van Simpson (n=62) staat vermeld dat na chirurgische excisie bij 4 patiënten een seromalekkage (6%) was ontstaan die vanzelf overging. Alhoewel het niet expliciet is beschreven, lijken bovenstaande complicaties het gevolg te zijn van chirurgische excisie.
In de RCT van Gui, waarbij de interventiegroep (n=31) ductoscopie gevolgd door microdochectomie kreeg en de controlegroep (n=37) alleen microdochectomie, was er in de controlegroep één hematoom (1%) dat chirurgisch moest worden verwijderd. Verder waren er geen wondinfecties in beide groepen, en geen toxiciteiten of ernstige complicaties.

Tabel 2 complicaties tijdens en kort na ductoscopie

	Complicaties tijdens ductoscopie procedure	**Korte termijn complicaties na ductoscopie procedure**
Bender (2009)	Ruptuur tijdens inbrengen (12,6%)[22]; intolerantie voor pijn (0,8%)	Niet gerapporteerd
Chang (2020)	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd
Denewer (2008)	Discomfort of pijn (0%); uiting "er beweegt iets in mijn borst" (n = 1)	Er werden geen ongewenste effecten van complicaties waargenomen, zoals pijn of ongemak, mastitis, subareolaire ontsteking, bloeding of toename van de hoeveelheid tepeluitvloed of verandering van het karakter ervan na de procedure.
Dietz (2002)	Geen complicaties	Niet gerapporteerd
Fackler (2009)	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd
Filipe (2020)	Perforatie van de ductale wand (13%)[14]	Ernstige postprocedurele pijn, langer dan één dag (5,1%); lichte pijnklachten (9,7%); (milde) mastitis waarvoor antibiotica nodig was (2,3%); granulomateuze mastitis waarbij een chirurgische incisie en drainage van abcessen nodig was (0,5%).
Fisher (2011)	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd
Gui (2018)	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd
Hahn (2009)	Breken van de ductoscoop tijdens het inspecteren van een 'steile' melkgang (4%).	Niet gerapporteerd
Kamali (2014)	Ductale perforatie (5,5%) Pijn waardoor ductoscopie niet succesvol was (0,4%)	0,2% mastitis waarvoor antibiotica nodig was.
Khan (2011)	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd
Liu (2008)	Ductale perforatie (0,5%) (Ernstige) pijn, in sommige gevallen reden om ductoscopie af te breken	Geen infecties
Liu (2015)	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd
Moncrief (2005)	Perforatie ductuswand (11,8%)[14]; kanaalvernauwing (1,4%)	Niet gerapporteerd
Simpson (2009)	Geen complicaties	Niet gerapporteerd

[22] Perforatie van de ductuswand tijdens inspectie m.b.v. ductoscopie behoeft geen verdere interventie.

Complicaties lange termijn

In de niet-vergelijkende cohortstudies worden geen complicaties op lange termijn van ductoscopie vermeld. In één studie (Hahn 2009) wordt een melding gedaan over langetermijn complicaties van microdochectomie, namelijk dat er geen storende cosmetische resultaten zijn. Over andere mogelijke langetermijn complicaties zoals verminderde sensibiliteit van de tepel en verminderde kans op ongecompliceerde borstvoeding wordt in geen enkele studie gerapporteerd.

5.3.4 Resultaten mbt belangrijke uitkomstmaat aanhoudende tepeluitvloed

Vier studies hebben onderzocht of de pathologische tepeluitvloed bleef bestaan na ductoscopie. De studie van Bender (2009) (n=31 patiënten met positieve testuitslag waarvan 22 een succesvolle basketextractie[23] ondergaan) laat zien dat bij 21 patiënten de klachten waren verdwenen nadat de afwijking grotendeels/volledig was verwijderd mbv endobasket (95%). Onbekend is of bij de andere patiënten met een positieve testuitslag en bij patiënten met een negatieve testuitslag (n=71 patiënten) de klachten bleven bestaan.

De studie van Filipe (2021) (n=215) laat zien dat na succesvolle ductoscopie in 60% (91/151) van de patiënten de klachten verdwenen en na onsuccesvolle ductoscopie bij 30% van de patiënten (19/64). Deze resultaten zijn niet gepresenteerd per testuitslag. In deze studie zijn 60 van de 215 patiënten (28%) geopereerd, waarvan 42 (70%) binnen een paar weken na ductoscopie vanwege aanhoudende klachten, 8 (13%) vanwege verdachte bevindingen tijdens ductoscopie en 10 (17%) vanwege terugkerende klachten tijdens follow-up. Ook deze resultaten zijn niet te herleiden naar de testuitslag van ductoscopie.

De studie van Liu (2008) geeft aan dat 33% van alle patiënten met een negatieve testuitslag na een jaar nog steeds tepeluitvloed hebben. De studie van Chang (2020) laat zien dat in de groep die klinisch gevolgd werd na een positieve testuitslag (53/125), bij 14% (8/53) sprake is van persisterende klachten na een mediane follow-up van 24 maanden. Hierbij moet wel opgemerkt worden dat er sprake is van 40% loss-to-follow-up in deze surveillance groep (23/53). In de groep patiënten met een negatieve testuitslag bleef 6% (5/85) klachten houden.

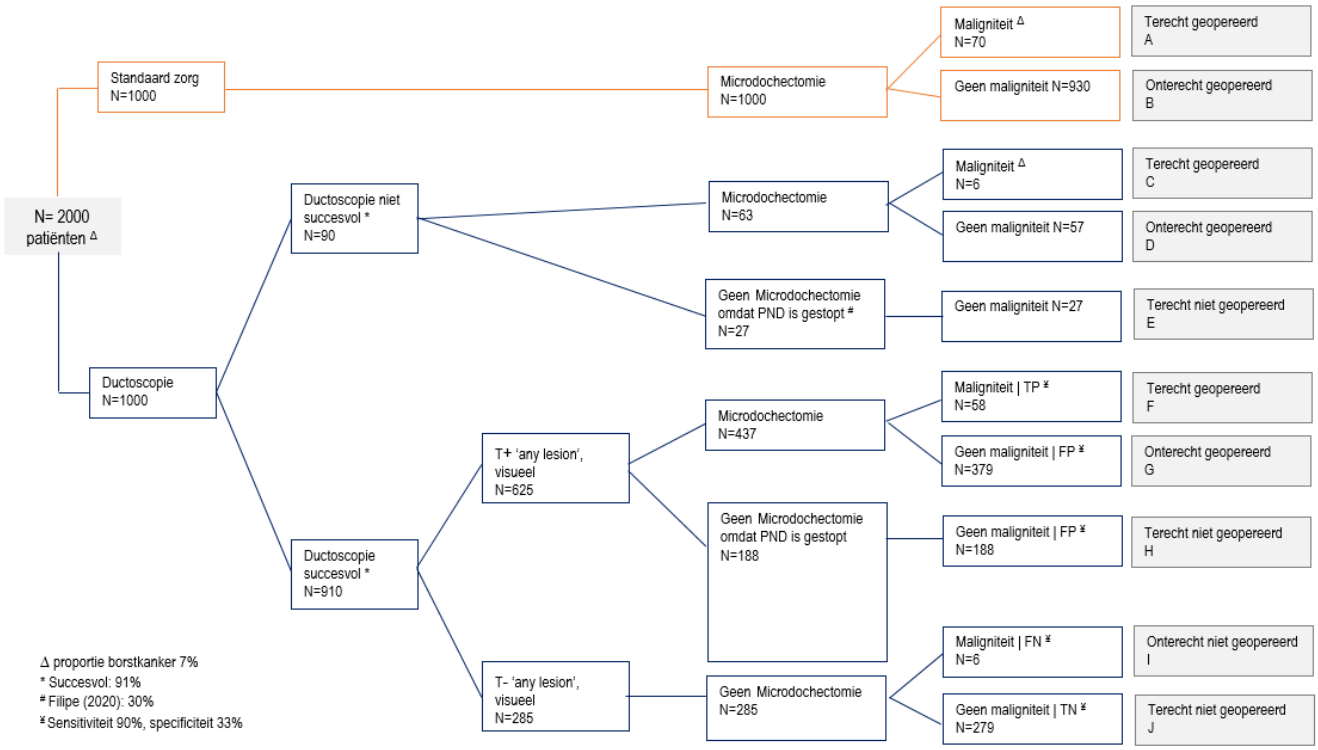
[23] Basketextractie vond alleen plaats bij een solitary papilloma.

5.3.5 *Vergelijkend analyseraam*

In figuur 4 presenteren we het vergelijkend analyseraam: de huidige behandelstrategie wordt vergeleken met ductoscopie als (triage) test-plus-behandelingsstrategie. Er wordt uitgegaan van een hypothetische populatie van 2x 1000 patiënten. Als input voor het vergelijkend analyseraam is gebruik gemaakt van een gemiddelde proportie van borstkanker van 7%, een succespercentage ductoscopie van 91%, een sensitiviteit van 90% en een specificiteit van 33%.
Ook is het percentage van 30% vrouwen waarbij tepeluitvloed stopt na een niet succesvolle ductoscopie gebruikt als input, gebaseerd op de studie van Filipe (2020). Verder hebben we de volgende twee aannames gedaan: 1) bij 30% van de vrouwen stopt de tepeluitvloed na een positieve testuitslag bij ductoscopie en 2) bij vrouwen bij wie de tepeluitvloed stopt tijdens of na ductoscopie is er geen sprake van borstkanker als oorzaak van de tepeluitvloed.
Om inzicht te geven hoe we tot de cijfers in het vergelijkend analyseraam zijn gekomen presenteren we in tabel 3 de 2x2 tabel.

Tabel 3: 2x2 tabel behorend bij een succesvolle ductoscopie

	Maligniteit	Geen maligniteit	Totaal
Positieve testuitslag	58	567	625
Negatieve testuitslag	6	279	285
Totaal	64	846	910



Figuur 4: Vergelijkend analyseraam wanneer ductoscopie wordt ingezet als triage-instrument.[24]

[24] De input van het analyseraam gaat gepaard met enige onzekerheid. Dit wordt toegelicht in hoofdstuk 6.

Huidige situatie
In de huidige situatie ondergaan alle vrouwen (100%) een microdochectomie. Deze operatie is bij 70 vrouwen met borstkanker terecht (‘terecht geopereerd’, zie ‘A’ in figuur 4). 930 vrouwen hebben geen borstkanker, maar worden hiervoor wel geopereerd (‘onterecht geopereerd’, ‘B’).

Nieuwe situatie
In de nieuwe situatie wordt bij alle vrouwen een ductoscopie gedaan. Bij 910 vrouwen is het inzetten van ductoscopie succesvol en kunnen de melkgangen visueel geïnspecteerd worden en bij 90 vrouwen lukt dit niet (ductoscopie niet succesvol).
In totaal worden 64 van de 70 vrouwen met borstkanker geopereerd (‘terecht geopereerd’). Hiervan worden 58 vrouwen geopereerd op basis van een positieve testuitslag bij ductoscopie (‘F’) en 6 vrouwen (‘C’) worden geopereerd nadat de ductoscopie niet succesvol was. De diagnose borstkanker wordt bij 6 van de 70 vrouwen gemist waardoor hun borstkanker onbehandeld blijft (‘onterecht niet geopereerd’, ‘I’). Zij hadden een negatieve testuitslag bij ductoscopie.

In totaal worden 436 van de 930 vrouwen zonder borstkanker wel hiervoor geopereerd (‘onterecht geopereerd’). Dit betreft 57 vrouwen (‘D’) die ‘blind’ geopereerd worden omdat de ductoscopie niet succesvol was. 379 vrouwen (‘G’) zonder borstkanker worden onterecht geopereerd omdat de ductoscopie tot een positieve uitslag leidde. In totaal worden 494 vrouwen zonder borstkanker niet geopereerd (‘terecht niet geopereerd’, ‘E’, ‘H’, ‘J’) (figuur 4).

Verschil tussen nieuwe en huidige situatie
Van de 70 vrouwen met borstkanker, worden in de nieuwe situatie 6 vrouwen (‘I’) gemist (en daarmee ‘onterecht niet geopereerd’). Deze 6 vrouwen zouden in de huidige situatie wel geopereerd worden. De overige 64 vrouwen worden in zowel de nieuwe als de huidige situatie terecht geopereerd maar krijgen in de nieuwe situatie daarnaast ook een ductoscopie die voor hen geen toegevoegde waarde heeft.

Van de 930 vrouwen zonder borstkanker, zouden alle vrouwen in de huidige situtatie onterecht een operatie krijgen. In de nieuwe situatie wordt bij 494 van de 930 vrouwen (E’, ‘H’, ‘J’) een operatie voorkomen door de inzet van ductoscopie (en daarmee ‘terecht niet geopereerd’). De overige 436 vrouwen (‘D’, ’G’) worden in de nieuwe situatie nog steeds onterecht geopereerd en krijgen daarnaast ook een ductoscopische test die voor hen geen toegevoegde waarde heeft.

Tabel 3 beschrijft de voor de vrouw relevante consequenties van beide test-plus-behandelingsstrategieën: het linkerdeel van de tabel betreft de huidige situatie en het rechterdeel de nieuwe situatie met ductoscopie als triage test. De letters corresponderen met figuur 4.

Tabel 3. Consequenties van het inzetten van ductoscopie ten opzichte van de huidige situatie

Letter	Consequenties huidige situatie	Letter	Consequenties inzetten ductoscopie	Importantie
A n=70	'Blind' geopereerd Terecht geopereerd: De vrouw heeft borstkanker en wordt terecht geopereerd. Complicaties: De vrouw ondergaat michrodochectomie. Complicaties na microdochectomie zijn wondinfectie en hematoom <5% en kleine kans op complicaties van de algehele narcose. Tepeluitvloed: Bij vrijwel alle vrouwen zal de tepeluitvloed stoppen na microdochectomie. Kwaliteit van leven: Ondanks de diagnose borstkanker, kan de passende behandeling en de zekerheid over de diagnose er voor zorgen dat het negatieve effect op kwaliteit van leven beperkt is.	C n=6	'Blind' geopereerd Terecht geopereerd: De vrouw heeft borstkanker en wordt terecht geopereerd. Complicaties: De vrouw ondergaat ductoscopie en microdochectomie. Complicaties na ductoscopie zijn ernstige pijn en mastitis <5%, perforatie melkgang 5,5-13%. Complicaties na microdochectomie zijn wondinfectie en hematoom <5% en kleine kans op complicaties van de algehele narcose. Tepeluitvloed: Na ductoscopie zijn er nog klachten, die bij vrijwel alle vrouwen zullen stoppen na microdochectomie. Kwaliteit van leven: De vrouw zit langer in onzekerheid over de diagnose vanwege de niet-succesvolle ductoscopie. Dit kan mogelijk tijdelijk een negatief effect op kwaliteit van leven hebben.	+ Partijen zijn voorstander van zo veel mogelijk behandelen op basis van een testuitslag ter voorkoming van 'blind' behandelen. Daarmee kan onnodig behandelen voorkomen worden.
B n=930	'Blind' geopereerd Onterecht geopereerd: De vrouw heeft geen borstkanker en wordt hiervoor onterecht geopereerd. Complicaties: De vrouw ondergaat michrodochectomie. Complicaties na microdochectomie zijn wondinfectie en hematoom <5% en kleine kans op complicaties van de algehele narcose. Tepeluitvloed: Bij vrijwel alle vrouwen zal de tepeluitvloed stoppen na microdochectomie. Kwaliteit van leven: Alhoewel de operatie onterecht was, zijn de klachten gestopt en is de onzekerheid over de diagnose weggenomen. Omdat microdochectomie een kleine ingreep is, verwachten we dat het weinig effect heeft op kwaliteit van leven.	D n=57	'Blind' geopereerd Onterecht geopereerd: De vrouw heeft geen borstkanker en wordt hiervoor onterecht geopereerd. Complicaties: De vrouw ondergaat ductoscopie en microdochectomie. Complicaties na ductoscopie zijn ernstige pijn en mastitis <5%, perforatie melkgang 5,5-13%. Complicaties na microdochectomie zijn wondinfectie en hematoom <5% en kleine kans op complicaties van de algehele narcose. Tepeluitvloed: Na ductoscopie zijn er nog klachten. Bij vrijwel alle vrouwen zal de tepeluitvloed stoppen na microdochectomie. Kwaliteit van leven: De vrouw zit langer in onzekerheid over de diagnose vanwege de niet-succesvolle ductoscopie. Dit kan mogelijk tijdelijk een negatief effect op kwaliteit van leven hebben.	+ Partijen zijn voorstander van zo veel mogelijk behandelen op basis van een testuitslag ter voorkoming van 'blind' behandelen. Daarmee kan onnodig behandelen voorkomen worden.
		E n=27	Terecht niet geopereerd: De vrouw heeft geen borstkanker en wordt niet geopereerd. Complicaties: De vrouw ondergaat ductoscopie. Complicaties na ductoscopie zijn ernstige pijn en mastitis <5%, perforatie melkgang 5,5-13%. Tepeluitvloed: De tepeluitvloed stopt na ductoscopie. Kwaliteit van leven: Omdat de klachten zijn verdwenen, zal een niet succesvolle ductoscopie vermoedelijk weinig invloed hebben	++ NVCO heeft aangegeven dat zij het belangrijk vindt alleen te opereren als het nodig is. BVN heeft aangegeven het een meerwaarde te vinden als operaties voorkomen

			op kwaliteit van leven.	worden.
		F n=58	Terecht geopereerd: De vrouw heeft borstkanker en wordt hiervoor terecht geopereerd. Complicaties: De vrouw ondergaat ductoscopie en microdochectomie. Complicaties na ductoscopie zijn ernstige pijn en mastitis <5%, perforatie melkgang 5,5-13%. Complicaties na microdochectomie zijn wondinfectie en hematoom <5% en kleine kans op complicaties van de algehele narcose. Tepeluitvloed: Na ductoscopie zijn er nog klachten. Bij vrijwel alle vrouwen zal de tepeluitvloed stoppen na microdochectomie. Kwaliteit van leven: Omdat de vrouw vanwege de toevoeging van ductoscopie aan het diagnostische pathway langer in onzekerheid zit over de diagnose borstkanker en ook langer klachten heeft, kan dit mogelijk tijdelijk een negatief effect hebben op kwaliteit van leven.	++ Partijen zijn voorstander van zo veel mogelijk behandelen als het nodig is.
		G n=379	Onterecht geopereerd: De vrouw heeft geen borstkanker en wordt onterecht geopereerd. Complicaties: De vrouw ondergaat ductoscopie en microdochectomie. Complicaties na ductoscopie zijn ernstige pijn en mastitis <5%, perforatie melkgang 5,5-13%. Complicaties na microdochectomie zijn wondinfectie en hematoom <5% en kleine kans op complicaties van de algehele narcose. Tepeluitvloed: Na ductoscopie zijn er nog klachten. Bij vrijwel alle vrouwen zal de tepeluitvloed stoppen na microdochectomie. Kwaliteit van leven: Omdat de vrouw vanwege de toevoeging van ductoscopie aan het diagnostische pad langer in onzekerheid zit over de diagnose en ook langer klachten heeft, kan dit mogelijk tijdelijk een negatief effect hebben op kwaliteit van leven.	++ De NVCO heeft aangeven dat elke onterechte operatie voorkomen moet worden zodat het risico op complicaties als gevolg van een narcose voorkomen kan worden.
		H n=188	Terecht niet geopereerd: De vrouw heeft geen borstkanker en wordt hiervoor terecht niet geopereerd. Complicaties: De vrouw ondergaat ductoscopie. Complicaties na ductoscopie zijn ernstige pijn en mastitis < 5%, perforatie melkgang 5,5-13%. Tepeluitvloed: De tepeluitvloed stopt na ductoscopie. Kwaliteit van leven: Omdat de klachten gestopt zijn en onzekerheid over de diagnose is weggenomen, kan dit mogelijk	++ NVCO heeft aangegeven dat zij het belangrijk vindt alleen te opereren als het nodig is.

			een positief effect hebben op kwaliteit van leven.	
		I n=6	Onterecht niet geopereerd: De vrouw heeft borstkanker en wordt onterecht niet geopereerd. Complicaties: De vrouw ondergaat ductoscopie. Complicaties na ductoscopie zijn ernstige pijn en mastitis < 5%, perforatie melkgang 5,5-13%. Als de tepeluitvloed aanhoudt, zal de vrouw halfjaarlijks gevolgd worden gedurende minimaal 5 jaar gevolgd middels mammografie, echografie of eventueel MRI, met een minimale kans op complicaties hiervan. Invloed op overleving: In een later stadium wordt de vrouw alsnog gediagnosticeerd en wordt dan geopereerd. Deze vertraging in diagnosestelling heeft waarschijnlijk een geringe invloed op overleving, want de prognose voor overleving van DCIS en invasief ductaal carcinoom is goed. Tepeluitvloed: Wij verwachten dat bij vrouwen met borstkanker de tepeluitvloed zal aanhouden na ductoscopie.[25] Kwaliteit van leven: Aanhoudende klachten kunnen mogelijk een negatief effect hebben op kwaliteit van leven. Als bij follow-up alsnog de diagnose borskanker wordt gesteld, kan dit het negatieve effect mogelijk versterken.	+ NVCO geeft aan dat vrouwen na een negatieve testuitslag te volgen. Als het maligniteit betreft dan is het meestal een ductaal carcinoom in situ en in sommige gevallen een invasief carcinoom stadium 1.
		J n=279	Terecht niet geopereerd: De vrouw heeft geen borstkanker en wordt hiervoor terecht niet geopeerd. Complicaties: De vrouw ondergaat ductoscopie. Complicaties na ductoscopie zijn ernstige pijn en mastitis < 5%, perforatie melkgang 5,5-13%. Als de tepeluitvloed niet verdwenen is, wordt de vrouw minimaal 5 jaar gevolgd middels mammografie, echografie of eventueel MRI. Tepeluitvloed: Bij ruim 30% van de vrouwen zal de tepeluitvloed niet verdwenen zijn.(ref 24) Kwaliteit van leven: Een negatieve testuitslag, inclusief het stoppen van de klachten, kan een positief effect hebben op kwaliteit van leven. Aanhoudende klachten echter kunnen mogelijk een negatief effect hebben op kwaliteit van leven.	+++ BVN geeft aan dat het voorkomen van een operatie meerwaarde kan hebben omdat het helpt bij overbehandeling, mits lange termijn gevolgen minder zijn dan bij microdochectomie. Verder geeft NVCO aan dat vrouwen na een negatieve testuitslag te volgen. Als het maligniteit betreft dan

[25] Liu 2008 (zie literatuurlijst)

				is het meestal een ductaal carcinoom in situ en in sommige gevalleen een invasief carcinoom.
			Belasting test	- De complicaties van ductoscopie staan volgens de NVCO niet in verhouding tot het risico op complicaties als gevolg van de algehele narcose bij microdochectomie.

5.4 Lopende studies

Er is één lopende prospectieve cohortstudie gevonden welke is beschreven in bijlage 3. In deze studie (n=30) worden vrouwen met pathologische tepeluitvloed en een BIRADS<3 geïncludeerd. Bij vrouwen met een solitair papilloom wordt de afwijking verwijderd via ductoscopische extractie (therapeutische inzet van ductoscopie). Vrouwen bij wie een andere afwijking wordt gezien bij ductoscopisch onderzoek ondergaan microdochectomie. De primaire uitkomstmaat is het aantal patiënten waarbij de laesie volledig is verwijderd. Secundaire uitkomstmaten zijn het stoppen van de tepeluitvloed (<2 wk) en het terugkeren van de uitvloed (<2 jaar). Histopathologisch onderzoek wordt uitgevoerd om de ductoscopische diagnose te bevestigen en de aanwezigheid van maligniteit te onderzoeken. De studie is gestart in september 2013 en eindigt in juni 2023, maar resultaten zijn nog niet beschikbaar.

6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand wetenschap en praktijk'

6.1 Bespreking relevante aspecten

6.1.1 Beschrijving werkingsmechanisme

Ductoscopie is een micro-endoscopische techniek waarmee via de tepel de melkgangen van de mamma kunnen worden geïnspecteerd. De scoop heeft een spoelkanaal zodat met fysiologisch zout het ductale systeem gespoeld en gedilateerd kan worden. Op deze manier kunnen afwijkingen zichtbaar worden gemaakt. Dit kan soms ook al leiden tot het stoppen van de klachten. Daarnaast is het mogelijk om via het werkkanaal een vangnetje (endobasket) op te voeren waarmee een biopt kan worden genomen, dat histopathologisch kan worden onderzocht. Ook kan met behulp van de endobasket de gehele intraductale laesie weggenomen worden. Dit is een therapeutische behandeling die poliklinisch uitgevoerd kan worden.

6.1.2 Positionering en claim

Ductoscopie kan worden ingezet als triage instrument in het diagnostische proces bij patiënten met pathologische tepeluitvloed die langer dan drie maanden persisteert zonder afwijkingen bij mammografie of echografie. Wanneer bij ductoscopie geen afwijking zichtbaar is, volgt in principe klinische follow-up. Wanneer via de ductoscoop wel een afwijking zichtbaar is in de melkgang, vindt microdochectomie plaats, behalve als de tepeluitvloed stopt. Indien mogelijk wordt de endobasket ingezet om een biopt van de afwijking te nemen.

De claim is dat indien ductoscopie wordt ingezet als triage test dit zal leiden tot aanzienlijk minder onterechte operaties, minder complicaties, en een betere kwaliteit van leven, terwijl de hoeveelheid maligniteiten die gemist wordt beperkt is.

6.1.3 Passend onderzoek

De ideale studieopzet voor het bepalen van het klinisch nut van een behandeling is een RCT. Dit type studie was niet gevonden. In verschillende trial registers zien we dat er geen lopende studies zijn met deze opzet. Daarom is bij deze beoordeling uitgegaan van niet rechtstreeks vergelijkend bewijs.

6.1.3.1 Effecten van de test-plus-behandelingsstrategie

<u>Diagnostische accuratesse van ductoscopie</u>

Veertien studies zijn geïncludeerd in de SR naar de diagnostische accuratesse van ductoscopie. Hieruit blijkt dat het succes van ductoscopie gemiddeld 91% is (range 70-100%). De gemiddelde sensitiviteit is 0,90 (95%BI 0,83 tot 0,94) en de gemiddelde specificiteit bedraagt 0,33 (95%BI 0,21 tot 0,47).

<u>Complicaties van ductoscopie en microdochectomie</u>

Uit niet–vergelijkende cohort studies blijkt dat tijdens de ductoscopische procedure perforatie van de melkgang met enige regelmaat voorkomt (5,5-13%). Wat betreft korte-termijn complicaties na ductoscopie worden pijn (licht en ernstig) en mastitis het meest gerapporteerd. Na microdochectomie is de belangrijkste korte-termijn complicatie wondinfectie gevolgd door hematoom. Zowel bij ductoscopie als bij microdochectomie ligt de incidentie rond of lager dan 5%. Wat betreft complicaties op lange termijn na ductoscopie en na microdochectomie werd niets vermeld in de publicaties van de cohort studies. Verder geeft de beroepsgroep aan dat een operatie onder algehele narcose op zichzelf al een risico vormt op (heel soms zelfs

zeer ernstige) complicaties.

Operaties
Op basis van het vergelijkend analyseraam hebben we inzicht verkregen in de (hypothetische) uitkomst 'operaties' (terecht en onterecht) van beide test-plus-behandelingsstrategieën en wat dit betekent voor de vrouw. Dit is uitgewerkt voor de gemiddelde proportie van borstkanker van 7% in een populatie van 2x1000 vrouwen.

- Terecht geopereerd

In de huidige situatie worden alle patiënten 'blind' geopereerd. De operatie is daardoor bij alle 70 vrouwen met borstkanker terecht. In de nieuwe situatie worden 64 vrouwen met borstkanker terecht geopereerd. Deze vrouwen krijgen ook ductoscopie terwijl het voor hen geen toegevoegde waarde heeft ten opzichte van de huidige situatie.

- Onterecht geopereerd

In de huidige situatie worden 930 vrouwen zonder borstkanker hier wel voor geopereerd. In de nieuwe situatie worden 436 vrouwen zonder borstkanker onterecht geopereerd. Daarnaast ondergaan deze vrouwen ductoscopie die voor hen geen toegevoegde waarde heeft.

- Terecht niet geopereerd

In de huidige situatie worden geen vrouwen terecht niet geopereerd. Door inzet van ductoscopie als triage instrument worden 494 vrouwen zonder borstkanker terecht niet geopereerd. Vrouwen met een negatieve testuitslag en aanhoudende klachten worden minimaal 5 jaar gevolgd middels beeldvormend onderzoek.

- Onterecht niet geopereerd

In de nieuwe situatie wordt door het inzet van ductoscopie als triage instrument de diagnose borstkanker bij 6 vrouwen gemist (fout negatieve testuitslag). Deze vrouwen worden onterecht niet geopereerd. Zij worden minimaal 5 jaar lang gevolgd en zullen in een later stadium alsnog gediagnosticeerd en geopereerd worden. Het later stellen van de diagnose borstkanker heeft mogelijk een geringe invloed op de prognose.

6.1.4 Overige overwegingen

Naast een verschil in aantal terechte en onterechte operaties van beide strategieën en de effecten hiervan op patiëntrelevante uitkomsten, kunnen ook de volgende overwegingen een rol spelen in onze beoordeling.

Niet meer 'blind' opereren
Wanneer ductoscopie wordt ingezet als triage instrument kunnen meer vrouwen behandeld worden op basis van een testuitslag. Met behulp van ductoscopie kunnen vrouwen geselecteerd worden die geopeerd moeten worden. In de huidige situatie worden alle vrouwen (n =1000) blind geopeerd, in de nieuwe situatie zijn dit 63 vrouwen. Uit de scoping is gebleken dat partijen voorstander zijn van zo veel mogelijk behandelen op basis van een diagnose die vóór de behandeling is vastgesteld, ter voorkoming van onnodig behandelen of niet behandelen.

Behandelbeleid
Het toevoegen van een triage test aan het diagnostische pad van een patiënt heeft alleen waarde wanneer het beleid wordt aangepast op basis van de uitslag van de test. Dit geldt voor zowel negatieve als positieve testresultaten. Op basis van diagnostische accuratessestudies werd een negatief voorspellende waarde van 98%

berekend van ductoscopie bij een proportie van borstkanker van 7%. Behandelaren zullen bij deze hoge negatief voorspellende waarde vermoedelijk zonder problemen durven afzien van de operatie op basis van een negatieve testuitslag. Bij een positieve testuitslag op een triagetest – in dit geval het zien van 'any afwijking' – wordt een behandelaar verondersteld te opereren, omdat het percentage gemiste maligniteiten anders hoger zal zijn. Uit gesprekken met de NVCO maken wij op dat dit inderdaad gebruikelijk is. Hier voegt de beroepsgroep nog aan toe dat als het lukt om een biopt af te nemen, de uitslag hiervan bepalend is voor het beleid.

<u>De inzet van de endobasket</u>
In vier studies die zijn geïncludeerd in de meta-analyse vond ductoscopische collectie van weefselmateriaal met behulp van een endobasket plaats (Bender 2009, Chang, 2020, Filipe 2021, Kamali 2014). De PA-uitslag van het biopt werd in deze studies gebruikt als referentiestandaard. Wanneer in de klinische praktijk de PA-uitslag wordt gebruikt als indextest dan zal dat naar verwachting tot een verdere reductie van het aantal onterechte operaties kunnen leiden. Omdat diagnostische accuratesse studies met als indextest de PA-uitslag van het biopt ontbreken kon dit niet beoordeeld worden in dit standpunt. Het blijkt echter dat het op dit moment nog niet mogelijk is om bij alle afwijkingen die gezien worden een biopt af te nemen. Het gemiddeld percentage was 31% (range <1-69%). Met de basket kan alleen een biopt genomen worden van een solitair papilloma en niet van multipele papilloma of een afwijking in de epitheelwand.
Wat tot een verdere reductie van het aantal operaties kan leiden is de inzet van de endobasket om de leasie volledig weg te nemen tijdens de ductoscopie procedure (ductoscopische extractie). In de studie van Bender (2009) en Kamali (2014) bleek dit bij 69% respectievelijk 32% van de vrouwen het geval. Het is echter nog onduidelijk of de tepeluitvloed zal terugkomen als alleen de poliep wordt weggenomen in plaats van de hele melkgang (Gui 2018). De therapeutische toepasbaarheid van de endobasket lijkt op dit moment nog gering te zijn omdat de basket alleen bij een enkele poliep ingezet kan worden. Het is te verwachten dat bij verdere ontwikkeling van de ductoscopische tools de therapeutische toepasbaarheid zal toenemen.

<u>Evaluatie analyseraam: input parameters en aannames</u>
Bij het opstellen van het raamwerk hebben we aannames moeten doen, die van invloed kunnen zijn op het aantal terechte en onterechte operaties. Deze zullen we hieronder toelichten:

- Definitie succesvolle procedure

De definitie van succesvolle ductoscopie verschilt tussen de studies. In de studie van Filipe (2021) is de definitie het meest streng geformuleerd, namelijk een grondige inspectie van het aangedane melkgangstelsel was mogelijk. Het succespercentage was in deze studie dan ook het laagst (70%). Er zijn ook studies die ductoscopie al succesvol vinden wanneer deze tenminste 1 cm of 2 cm[26] de melkgang ingaat, en er waren twee studies die helemaal geen criteria noemen. Wanneer we er van uitgaan dat 70% een uitschieter is, varieert het percentage patiënten met een succesvolle ductoscopische procedure in de andere studies van 81-100%.
Daarnaast geeft Khan (2011) aan dat bij ductoscopie onder lokale verdoving vaker sprake is van sfincterspasme door angst dan bij ductoscopie onder algehele narcose en dat dit van invloed kan zijn op het succespercentage. In de Nederlandse situatie vindt ductoscopie onder plaatselijke verdoving plaats. In ongeveer de helft van de studies is ductoscopie uitgevoerd onder algehele narcose en het gemiddelde succes

[26] In de studie van Gui (2018) wordt vermeld dat de afwijking wordt geidentificeerd op een mediane afstand van 2,5 (range 1-6) cm van de tepel.

is 94% (range 88-100%). Het succespercentage in de studies waarbij ductoscopie onder lokale verdoving is uitgevoerd is gemiddeld 87% (range 70-100%). Gezien de deze gemiddelden lijkt het gehanteerde succespercentage in het analyseraam van 91% reeel.

- Aanname met betrekking tot stoppen tepeluitvloed door ductoscopie

Bij een positieve testuitslag wordt de vrouw in principe geopereerd, behalve wanneer de tepeluitvloed is gestopt. Wij hebben aangenomen dat bij 30% van de vrouwen met een positieve testuitslag de tepeluitvloed stopt. Dit is gebaseerd op de studie van Filipe (2020). In deze studie stopt tepeluitvloed na een niet succesvolle ductoscopie bij 30% en na een succesvolle ductoscopie bij 60%. De resultaten zijn echter niet gepresenteerd per testuitslag. Daarom zijn we uitgegaan van een conservatieve schatting omdat het gaat om vrouwen met een afwijking in de melkgang. Als het percentage vrouwen bij wie tepeluitvloed stopt hoger is, zal het aantal operaties dat voorkomen kan worden waarschijnlijk hoger zijn.

- Aanname wat betreft wel/niet opereren

Bij een negatieve testuitslag wordt de vrouw in principe niet geopereerd en wordt dus een operatie voorkomen. In de praktijk zal bij een deel van de vrouwen met een negatieve testuitslag de tepeluitvloed niet stoppen. De studie van Liu (2009) laat zien dat 33% van de vrouwen na een negatieve testuitslag bij ductoscopie aanhoudende klachten heeft. Naar verwachting zal het merendeel van deze vrouwen met aanhoudende tepeluitvloed echter gerustgesteld zijn en kiezen voor klinische follow-up maar er zullen ook vrouwen zijn die om die reden toch geopereerd willen worden. Dat betekent dat het percentage operaties dat wordt voorkomen, lager kan zijn dan in het analyseraam. Stel dat we aannemen dat bij vrouwen met een negatieve testuitslag waarbij sprake blijft van uitvloed 30%-50% alsnog geopereerd wordt, dan leidt dat tot een afname van 28-45 onterechte operaties die voorkomen worden t.o.v. de huidige situatie.

- Aanname over lange termijn complicaties en kwaliteit van leven

Het inzetten van een triage test heeft een belangrijke toegevoegde waarde als het alternatief – in dit geval microdochemie – belastend is voor de vrouw en voorkomen kan worden. Door de Nederlandse Vereniging voor Chirurgisch Oncologen (NVCO) werd bij de schriftelijke scoping van de PICOT aangegeven dat microdochectomie specifieke langetermijn complicaties kan geven zoals littekenvorming en verminderde sensibiliteit van de tepel. Deze complicaties zouden een negatieve invloed op de kwaliteit van leven kunnen hebben. Er is echter geen/weinig literatuur over de langetermijn complicaties, waardoor niet bekend is hoevaak deze complicaties voorkomen. Ook is er geen literatuur over kwaliteit van leven na microdochectomie. Microdochectomie blijkt volgens informatie op de website van ziekenhuizen en uit de reactie van de NVCO[27] een relatief kleine ingreep te zijn met weinig complicaties.[28] We hebben geen aanwijzigingen uit de literatuur dat ductoscopie en micodochectomie erg verschillen voor wat betreft lange termijn complicaties en kwaliteit van leven. Het belangrijkste nadeel van microdochectomie ten opzichte van ductoscopie is dat de ingreep onder algehele narcose plaatsvindt.

Andere aspecten, zoals extra benodigde scholing voor behandelaren over de inzet van ductoscopie, toepasbaarheid van de test en toegankelijkheid van de test dienen ook meegenomen te worden in onze beoordeling (ZIN 2011). Uit de geïncludeerde studies (Filipe 2020, Gui 2018, Hahn 2009, Kamali 2014, Liu 2015) lijkt de leercurve

[27] Reactie NVCO 13 januari 2022.

[28] In de Nederlandse studie van Wong kregen 184 vrouwen met pathologische tepelvloed microdochectomie en bij 4 vrouwen (2,2%) was sprake van wondinfectie waarvan 1 vrouw antibioticum nodig had. Verder waren er nog 4 vrouwen met een klein hematoom, die bij geen van hen behandeling vereiste.

voor ductoscopie tussen 13 en 30 ductoscopieën te liggen.

Onzekerheid
Tenslotte kijken we nog naar bronnen van onzekerheid met betrekking tot de input van het vergelijkend analyseraam inclusief consequentietabel. Bij voorkeur hadden we onze uitspraak over de stand van de wetenschap en praktijk gebaseerd op rechtstreeks bewijs uit RCT's aangezien dit de sterkste bewijslast oplevert. Omdat er geen RCT's over het klinisch nut van de test zijn gevonden, zijn we in dit standpunt uitgegaan van een indirecte benadering op basis van een vergelijkend analyseraam. De informatie m.b.t. diagnostische accuratesse welke in het vergelijkend analyseraam gebruikt is, is afkomstig uit de door onze uitgevoerd systematische review. De systematische review bevat 15 studies, waar er 9 een prospectieve studieopzet hadden en 10 studies hadden een follow-up duur van één jaar of langer. Gebaseerd op de QUADAS-tool werd geconcludeerd dat er weinig kans op vertekening (bias) was. Bij het opstellen van het analyseraam hebben we aannames moeten doen die we hebben geverifieerd bij partijen. Hierdoor menen wij dat de input van het analyseraam en de bijbehorende consequentietabel van voldoende kwaliteit is om onze besliskundige analyse op te kunnen baseren en daarmee een uitspraak te kunnen doen over het klinisch nut van ductoscopie.

6.1.5 Afweging relevante aspecten

Om te bepalen of het inzetten van ductoscopie als triage test klinisch nuttig is, dient een afweging gemaakt te worden van gunstige en ongunstige effecten van zowel de huidige test-plus-behandelingsstrategie als de nieuwe test-plus-behandelingsstrategie.

Bij deze weging spelen de volgende aspecten een cruciale rol:

Consequenties

- Bij 494 vrouwen[29] heeft ductoscopie meerwaarde omdat bij hen een onterechte operatie wordt voorkomen. Bij het merendeel van deze vrouwen is de tepeluitvloed verdwenen en de onzekerheid over de diagnose weggenomen. Dit alles heeft een positief effect op kwaliteit van leven. NVCO heeft aangegeven dat zij het belangrijk vindt alleen te opereren onder narcose als het nodig is. Ook BVN heeft aangegeven het voorkomen van operaties belangrijk te vinden. Microdochectomie is echter een relatief kleine ingreep. De complicaties van microdochectomie zijn beperkt (≤5%). Wel is er een zeer kleine kans op ernstige complicaties als gevolg van de algehele narcose. Door inzet van het nemen van een biopt tijdens de ductoscopie kan het aantal onterechte operaties verder worden gereduceerd.

- Bij 6 vrouwen wordt door de inzet van ductoscopie de maligniteit gemist. De diagnosestelling vindt op een later moment plaats. Deze vrouwen worden klinisch gevolgd en op een later moment alsnog geopereerd. De gevolgen van een gemiste maligniteit zijn volgens de NVCO beperkt om de volgende redenen: 1) in deze populatie zonder verdachte afwijkingen op beeldvormend onderzoek zal het bij gemiste diagnoses in meerderheid gaan om zeer beperkte/kleine afwijkingen 2) bij vrouwen met een negatieve testuitslag maar wel aanhoudende tepeluitvloed zal stringente follow-up van enkele jaren (inclusief beeldvorming) plaatsvinden. Uit de studies blijkt ook dat het veelal om een voorstadium van borstkanker (DCIS) gaat en bij een kwart van de

[29] Als we rekening houden met een klein aantal extra operaties bij een negatieve testuitslag (zie boven), wordt bij 494-28=466 vrouwen een operatie voorkomen.

vrouwen gaat het om een invasief carcinoom stadium I. De overleving van zowel DCIS als een invasief carcinoom in dit stadium is goed. De vertraging in diagnosestelling heeft daarom waarschijnlijk een geringe invloed op overleving. Echter, we verwachten dat bij deze vrouwen de tepeluitvloed aanhoudt en dat dit een tijdelijk negatief effect kan hebben op kwaliteit van leven.

- De overige 500 vrouwen hebben geen baat bij ductoscopie omdat zij alsnog geopereerd worden, waarbij 64 vrouwen terecht geopereerd worden en 436 onterecht. Deze vrouwen hebben vanwege de toevoeging van ductoscopie aan het diagnostische pad iets langer klachten dan in de huidige situatie. Dit kan mogelijk tijdelijk een negatief effect op kwaliteit van leven hebben. Ductoscopie is echter een minimaal invasieve procedure die onder lokale verdoving plaatsvindt. Het aantal complicaties van ductoscopie is laag (≤5%) en de belasting van ductoscopie is dan ook beperkt.

Samengevat
We zien bij inzet van ductoscopie als triage test dat t.o.v. de huidige situatie:
- er een afname van 50% van onterechte operaties onder narcose te verwachten is (en verdere afname is mogelijk door nemen van een biopt tijdens de ductoscopie), maar ook 50% van de vrouwen achteraf geen baat heeft bij de inzet van ductoscopie omdat ze alsnog geopereerd worden;
- het percentage (en de ernst) complicaties laag is, net als bij het huidige beleid. de belasting van microdochectomie is wel iets groter omdat deze onder narcose plaatsvindt;
- er hoogstens een tijdelijk negatieve impact op kwaliteit leven is;
- het aantal maligniteiten dat gemist wordt laag is;

Alles overwegende concluderen wij dat de claim over ductoscopie hiermee voldoende aannemelijk is gemaakt.

Passende zorg
Omdat toepassing van ductoscopie complex is, zijn naar het oordeel van het Zorginstituut afspraken tussen veldpartijen nodig om garanties voor de effectiviteit te waarborgen en daarmee een kwalitatief hoogwaardige benodigde inzet van ductoscopie te garanderen. Het te ontwikkelen document moet criteria bevatten m.b.t. training/opleiding en certificering, en criteria waaraan (gespecialiseerde) centra moeten voldoen waar de behandeling uitgevoerd mag worden.

In het kader van passende zorg vraagt het Zorginstituut de NVCO de regie te nemen op de ontwikkeling van het waarborgendocument. Dit document is aangeleverd op 1 december 2022 (bijlage 7). Bij de implementatie van ductoscopie moet de Leidraad nieuwe interventies in de klinische praktijk gevolgd worden (https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2014/10/15/leidraad-nikp-nieuwe-interventies-in-de-klinische-praktijk).

Daarnaast vinden we dat de vrouw en behandelaar samen moeten beslissen of inzetten van ductoscopie passend voor haar is omdat vrouwen de positieve en negatieve consequenties van het inzetten van ductoscopie versus direct opereren anders kunnen waarderen. Het is daarbij van groot belang voor het gepast gebruik van zorg, dat vrouwen goed geïnformeerd worden en betrokken worden bij de afweging tussen de (mogelijk) positieve en negatieve consequenties van inzetten ductoscopie versus direct opereren. Dit sluit goed aan bij de module ductoscopie in richtlijn borstkanker, waarin staat dat ductosocopie en microdochectomie met de patiënt moet worden besproken. Daarom achten wij het van groot belang dat er een shared decision tool ontwikkeld wordt, zodat de vrouw en behandelaar een goed overwogen keuze kunnen maken of ductosopie wordt ingezet als triage-test versus

direct opereren. Wij verwachten van de beroepsgroep dat deze tool ontwikkelen en inzetten in de praktijk.
Er moet duidelijke schriftelijke patiënteninformatie beschikbaar komen voor ductoscopie met de potentiële voor- en nadelen. Daarnaast zal de module ductoscopie in de richtlijn Borstkanker (zie ook hfdst 3.3) moeten worden geactualiseerd in volgende onderhoudsronde, inclusief verwijzing naar het shared decision tool en patiënteninformatie.

6.2 Conclusie

Op basis van beschikbare gegevens concluderen wij dat het klinisch nut van ductoscopie bij pathologische tepeluitvloed die langer dan drie maanden persisteert zonder verdenking op maligniteit op basis van mammografie of echografie en wordt toegepast volgens de voorwaarden van het waarborgendocument, voldoende is aangetoond. Deze interventie voldoet bij de genoemde indicatie(s) daarom aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg hiervan is dat ductoscopie bij vrouwen met pathologische tepeluitvloed die langer dan drie maanden persisteert zonder verdenking op maligniteit op basis van mammografie of echografie, behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet. Verder verwachten we dat patiënteninformatie en een shared decision tool wordt opgesteld.

7 Beoordelingsproces en standpunt

7.1 Raadpleging partijen

Vanwege hun praktische kennis van en ervaring met het onderwerp hebben wij de volgende partijen op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd, te weten:

- Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie (NVCO)
- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
- Nederlandse Vereniging Voor Pathologie (NVVP)
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
- Borstkankervereniging Nederland (BVN)
- Patiëntenfederatie Nederland
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

7.1.1 Voortraject

Wij hebben de concept claims en concept PICOTs behorend bij het te nemen standpunt over ductoscopie bij pathologische tepeluitvloed voorgelegd aan bovengenoemde partijen.

Van de volgende partijen hebben wij een algemene dan wel inhoudelijke reactie ontvangen op de concept claims en concept PICOTs:

- Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie (NVCO)
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
- Borstkankervereniging Nederland (BVN)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

Het bestuur van de NVvH onderschrijft de reactie van de NVCO. De NVCO is onderdeel van de NVvH. De NVMO is van mening dat de inhoudelijke beoordeling van de PICOT Ductoscopie vooral bij NVvH ligt. De NVMO geeft verder aan dat ze meelezen met deze reactie en daarop eventueel aanvullingen plaatsen indien nodig. De Patiëntenfederatie verwijst voor een reactie naar BVN.

Aan de hand van de ontvangen feedback zijn de definitieve claims en PICOTs voor de beoordeling van ductoscopie bij pathologische tepeluitvloed opgesteld.

7.1.2 Consultatie conceptstandpunt

Het conceptstandpunt hebben wij ter consultatie voorgelegd aan genoemde partijen. Een reactie daarop hebben wij ontvangen van:

- NVCO
- NVvR
- BVN
- ZN

Voor wat betreft de reacties van de NVvH, NVMO en Patientenfederatie verwijzen we naar het voorgaande hoofdstuk (7.1.1).
Hierna geven wij de reacties van partijen en ons commentaar daarop weer. In bijlage 8 zal de integrale tekst van de ontvangen reactie worden opgenomen.

De NVCO kan zich vinden in het conceptstandpunt en heeft nog een paar kleine opmerkingen. Verder heeft de NVCO antwoord gegeven op de door ons gestelde

medisch inhoudelijke vragen die met name betrekking hebben op aannames die wij hebben gedaan in het conceptstandpunt. Ook hebben zij antwoord gegeven op vragen m.b.t. het kostenplaatje. Het Zorginstituut heeft de opmerkingen verwerkt in het rapport. De NVCO bevestigt dat onze aannames correct zijn. Indien nodig hebben we de aannames nog iets aangescherpt dan wel verduidelijkt. Wat betreft het kostenplaatje vallen de kosten ductoscopie volgens de NVCO lager uit dan wij inschatten. De schatting van de NVCO is dat ductoscopie 'met gebruik endobasket' € 1.401 kost en 'zonder gebruik endobasket' € 1.216. Het Zorginstituut gaat uit van een gemiddelde verkoopprijs van € 2.165 in 2022. De NVCO baseert zich op de kosten die zijn berekend o.b.v. 80 opeenvolgende patiënten behandeld met ductoscopie in het UMCU waarbij de test is uitgevoerd onder locale verdoving. Het Zorginstituut heeft de kosten afgeleid van de zorgproductviewer van de NZa (zorgproduct 140801006, operatie borst bij een aandoening van de borst). Dit is overigens hetzelfde zorgproduct als in het antwoord van de NVCO wordt genoemd bij de declaratiegegevens ductoscopie.

ZN heeft geen commentaar gegeven op het conceptstandpunt.

BVN heeft aangegeven niet inhoudelijk te zullen reageren. Wel benoemen ze een aantal zaken die vanuit patiëntenperspectief een rol kunnen spelen, zoals invasiviteit van deze methode t.o.v. opereren, meerwaarde van het voorkomen van een operatie, en samen beslissen.

De NVvR geeft aan dat ze de voorlopige conclusie van het conceptstandpunt niet kan onderschrijven om de volgende redenen:
1) Bloederige en niet-bloederige tepeluitvloed worden op één hoop gegooid, terwijl bij patiënten met niet-bloederige tepeluitvloed een maligniteit vrijwel niet voorkomt;
2) In geen van de studies wordt de rol van MRI beschreven. Verder hebben de meeste patiënten voorafgaand aan ductoscopie geen MRI gekregen, terwijl MRI veel minder invasief is en vaak een prettiger onderzoek voor vrouwen dan ductoscopie.

Wat betreft punt 1, verwijst de NVvR naar drie studies die onderscheid hebben gemaakt tussen bloederige en niet-bloederige tepeluitvloed, namelijk Kamali (2014), Wong (2016) en Fischer (2011). Deze studies laten inderdaad zien dat de prevalentie van een maligniteit bij patiënten met bloederige tepeluitvloed hoger is dan bij patiënten met niet-bloederige tepeluitvloed. Het gaat om de volgende percentages: 11% (bloederig) vs. 6% (serosanguin) vs. 1,5% (ander) bij Kamali; 14% (bloederig) vs. 6% (niet-bloederig) bij Wong; en 9% (bloederig) vs. 5,5% (niet-bloederig) bij Fisher. Maar deze studies laten ook zien dat bij patiënten met niet-bloederige tepeluitvloed een maligniteit zeker niet verwaarloosbaar is.
Het Zorginstituut wil benadrukken dat het in dit standpunt gaat om vrouwen met pathologische tepeluitvloed. De P bij de PICOT hebben we verduidelijkt en toegevoegd dat het vrouwen betreft met pathologische tepeluitvloed *(bloederig, bruin of sereus van aard)* zonder radiologische verdenking op een maligniteit maar met aanhoudende klachten > 3 maanden waarbij de uitvloed enkelzijdig is en afkomstig uit één melkgang.

Wat betreft punt 2. Het Zorginstituut heeft in hoofdstuk 3 de rol van MRI beschreven. In het diagnostische pad krijgen patiënten eerst mammografie en echografie. Volgens de NVCO kan MRI als vervolgbeleid worden ingezet bijvoorbeeld bij patiënten met een matig/slecht beoordeelbaar mammogram. In de Nederlandse studie van Filipe (2020) is bij 17% van de patiënten aanvullend een MRI uitgevoerd voorafgaand aan ductoscopie. Bij een negatieve MRI en aanhoudende pathologische tepeluitvloed, wordt vervolgens ductoscopie ingezet. MRI vindt dus plaats voorafgaand aan ductoscopie (zie figuur 1 voor de positionering van MRI in het

diagnostische pad, hfdst 3.2.3).
Bij een beoordeling van de stand van wetenschap en praktijk vergelijkt het Zorginstituut de nieuwe interventie met de standaard/huidige zorg, welke in dit geval microdochectomie is (zie ook figuur 1). Om deze reden en de positionering van MRI is de centrale vraag in dit standpunt de vergelijking tussen ductoscopie en microdochectomie en *niet* de vergelijking tussen ductoscopie en MRI. Dus het punt van de NVvR dat MRI minder invasief is dan ductoscopie, waar wij het uiteraard mee eens zijn, is niet aan de orde voor de onderzoeksvraag in dit standpunt

7.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)

Wij hebben het conceptstandpunt ter advisering voorgelegd aan de WAR en hun inbreng verwerkt in het rapport. De WAR ondersteunt de conclusie van het conceptstandpunt, maar adviseert opstelling van een waarborgendocument vanwege de leercurve van ductoscopie zodat passende inzet van zorg gewaarborgd wordt.

7.3 Standpunt Zorginstituut Nederland

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 6 – dat ductoscopie bij pathologische tepeluitvloed die langer dan drie maanden persisteert zonder verdenking op maligniteit bij mammografie of echografie, voldoet aan ‘de stand van de wetenschap en praktijk’ en dat de interventie bij de betreffende indicatie behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

8 Consequenties voor de praktijk

8.1 Zorgactiviteiten en aanspraakcodes

Omdat het om medisch specialistische zorg gaat, verloopt de declaratie en de vergoeding van de zorg via de DBC-systematiek. Voor ductoscopie bij pathologische tepeluitvloed zijn de volgende ZA-codes beschikbaar:

ZA-code	Aanspraakcode	Omschrijving
033917	1602	Therapeutische ductoscopie
033918	1602	Diagnostische ductoscopie, inclusief eventueel biopt(en) en/of eventuele excisie(s)

Deze zorgactiviteitcodes hebben een rode aanspraakcode - 1602. Dit houdt in dat deze zorg uitgesloten is voor declaratie vanuit de basisverzekering, omdat de zorg (destijds) niet voldoet aan`de stand van de wetenschap en praktijk'. Omdat er is geconcludeerd dat ductoscopie bij pathologische tepeluitvloed die langer dan drie maanden persisteert zonder verdenking op maligniteit bij mammografie of echografie, voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' wordt de NZa gevraagd om de aanspraakcode aan te passen in een oranje aanspraakcode – 2601. Dit houdt in dat zorg *onder bepaalde voorwaarden* ten laste van de basisverzekering kan worden gebracht en maakt het mogelijk om ductoscopie bij bovengenoemde indicatie vanuit de basisverzekering te declareren.

8.2 Zorgverzekeraars

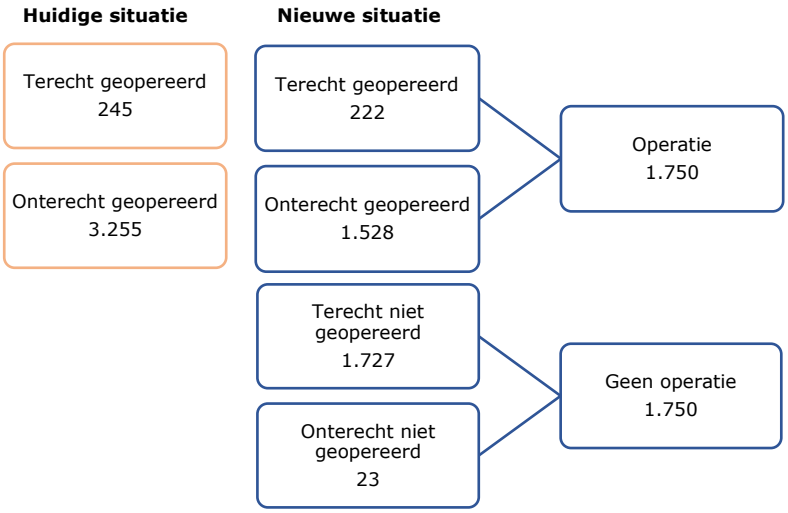
De verantwoordelijkheid voor een rechtmatige uitvoering van de Zorgverzekeringswet brengt voor de zorgverzekeraars met zich mee dat zij zich ervoor inspannen dat de vergoeding die zij ten laste van het basispakket doen ook in overeenstemming is met de in de regelgeving opgenomen pakketeisen.

Verzekerden ontlenen hun recht op (vergoeding van) zorg aan de zorgverzekering die zij met een zorgverzekeraar hebben gesloten. In alle zorgverzekeringen is de voorwaarde opgenomen dat zorg - wil deze onder dekking van de zorgverzekering vallen - in ieder geval moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Wordt vastgesteld dat bepaalde zorg bij een bepaalde indicatie wel of niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' dan werkt dat direct door in alle individuele zorgverzekeringen. Aanpassing van de zorgverzekeringen is daar niet voor nodig. Dat geldt ook voor het in deze duiding vervatte standpunt ductoscopie bij pathologische tepeluitvloed.

8.3 Financiële paragraaf

Voor de berekening van de budget impact gaan wij er vanuit dat in Nederland circa 3.500 vrouwen, met pathologische tepeluitvloed, per jaar in aanmerking komen voor ductoscopie.[30]

[30] Aantallen bepaald op basis van schriftelijke mededeling van de NVCO, per email van 30 april 2021.



Figuur 5. Huidige situatie t.o.v. nieuwe situatie op basis van 3.500 patiënten, gebaseerd op figuur 4

In de huidige situatie worden alle 3.500 patiënten behandeld middels microdochectomie. In de nieuwe situatie krijgen alle 3.500 patiënten een triage test middels ductoscopie en worden 1.750 patiënten behandeld middels microdochectomie. De overige 1.750 patiënten worden niet geopereerd omdat bij 750 patiënten de tepeluitvloed na ductoscopie is gestopt en 1.000 patiënten hebben een negatieve PA-uitslag ontvangen.

De directe kosten van ductoscopie wijken af van die van microdochectomie. In tabel 4.1 staat de invloed van dit verschil op de totale directe kosten wanneer wij uit gaan van de gemiddelde verkoopprijs van de zorgproducten uit opendisdata.nl. In tabel 4.2 staat de invloed van dit verschil wanneer wij uit gaan van de kostprijs van de NVCO.[31]

Tabel 4.1 Directe kosten huidige situatie versus nieuwe situatie

Directe kosten	Prijs	Aantal[1]	Huidige situatie	Aantal[1]	Nieuwe situatie
Ductoscopie[2]	€ 2.165	0	€ 0	3.500	€ 7.577.500
Microdochectomie[3]	€ 3.030	3.500	€ 10.605.000	1.750	€ 5.302.500
Totaal			**€ 10.605.000**		**€ 12.880.000**

[1] Zie figuur 5

[2] NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 140801006, november 2022.[32]

[3] NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 140801002, november 2022.[33]

[31] Volgens de NVCO bedragen de kosten voor ductoscopie circa € 1.400 omdat de test onder lokale verdoving plaatsvindt, per email van 14 januari 2022.

[32] NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 140801006, operatie borst(en) bij een aandoening van de borst.

[33] NZa: Opendisdata.nl: Zorgproduct 140801002, uitgebreide operatie borst bij een aandoening van de borst.

Tabel 4.2 Directe kosten huidige situatie versus nieuwe situatie

Directe kosten	Prijs	Aantal[1]	Huidige situatie	Aantal[1]	Nieuwe situatie
Ductoscopie[2]	€ 1.400	0	€ 0	3.500	€ 4.900.000
Microdochectomie[3]	€ 3.030	3.500	€ 10.605.000	1.750	€ 5.302.500
Totaal			**€ 10.605.000**		**€ 10.202.500**

[1] Zie figuur 5
[2] Bepaald op basis van schriftelijke mededeling NVCO, per email van 14 januari 2022.
[3] Zie tabel 4.1.

Op basis van voorgaande tabellen liggen de kosten naar schatting tussen de - € 402.500 (€ 10.202.500 - € 10.605.000) en € 2.275.000 (€ 12.880.000 - € 10.605.000) per jaar.

Uitbreiding van het basispakket met ductoscopie bij patiënten met pathologische tepeluitvloed kost naar schatting maximaal € 2,3 miljoen per jaar. Hierbij kan worden opgemerkt dat er in deze berekening geen rekening gehouden is met 1.750 patiënten, die in de nieuwe situatie geen operatie krijgen, eventuele complicaties en indirecte kosten omdat precieze gegevens hierover ontbreken.

8.4 Evaluatie en monitoring

Het Zorginstituut zal met belangstelling de toekomstige wetenschappelijke publicaties volgen en met name de ontwikkeling van een shared decision tool en de actualisatie van de module ductoscopie in de richtlijn Borstkanker. Indien de toekomstige data daar aanleiding toegeven, zullen wij een herbeoordeling overwegen.

8.5 Ingangsdatum standpunt

De ingangsdatum van dit standpunt is 13 december 2022.

9 Referenties

Bender O, Balci FL, Yuney E, et al. Scarless endoscopic papillomectomy of the breast. Onkologie 2009; 32: 94-98.

Chang Y, Chen C, Wang M, et al. Could ductoscopy alleviate the need of microdochectomy in pathological nipple discharge? Breast Cancer 2020.

Denewer A, El-Etribi K, Nada N, et al. The role and limitations of mammary ductoscope in management of pathologic nipple discharge. The Breast Journal 2008; 14: 442-449.

Dietz JR, Crowe JP, Grundfest S, et al. Directed duct excision by using mammary ductoscopy in patients with pathologic nipple discharge. Surgery 2002; 132: 582-8.

Fackler MJ, Rivers A, Teo WW, et al. Hypermethylated genes as biomarkers of cancer in women with pathologic nipple discharge. Clin Cancer Res 2009; 15 (11).

Fajdic J, Gotovac N, Glavic Z, et al. Microdochectomy in the management of pathologic nipple discharge. Arch Gynecol Obstet 2011; 283: 851-854.

Filipe MD, Waaijer L, Van der Pol C, et al. Interventional ductoscopy as an alternative for major duct excision or microdochectomy in women suffering pathologic nipple discharge: a single-center experience. Clinical Breast Cancer 2020.

Filipe MD, Patuleia SIS, Vriens MR, et al. Meta-analysis and cost-effectiveness of ductoscopy, duct excision surgery and MRI fort he diagnosis and treatment of patients with pathological nipple discharge. Breast Cancer Research and Treatment 2021.

Fisher CS, Margenthaler JA. A look into the ductoscope: its role in pathologic nipple discharge. Ann Surg Oncol 2011; 18: 3187-3191.

Galvin, R., Joyce, D., Downey, E. *et al.* Development and validation of a clinical prediction rule to identify suspected breast cancer: a prospective cohort study. *BMC Cancer* 2014; **14:** 743. https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-743

Gui G, Agusti A, Twelves D, et al. INTEND II randomized clinical trial of intraoperative duct endoscopy in pathological nipple discharge. BJS 2018.

Hahn M, Hahn S, Kagan KO, et al. Diagnostik der pathologischen mamillensekretion durch Duktoskopie. Geburtsh Frauenheilk 2009; 69: 856-860.

Hahn M, Fehm T, Solomayer EF, et al. Selective microdochectomy after ductoscopic wire marking in women with pathological nipple discharge. BMC Cancer 2009; 9: 151.

Kamali S, Kamali G, Akan A, et al. Use of ductoscopy as an additional diagnostic method and its applications in nipple discharge. Minerv Chir 2014; 69: 65-73.

Khan SA, Mangat A, Rivers A, et al. Office ductoscopy for surgical selection in women with pathologic nipple discharge. Ann Surg Oncol 2011; 18.

King TA, Carter KM, Bolton JS, et al. A simple approach to nipple discharge. Am Surg 2000; 66 (10): 960-6.

Lesetedi C, Rayne S, Kruger D, et al. Indicators of breast cancer in patients undergoing microdochectomy for a pathological nipple discharge in a middle-income country. J Surg Res 2017; 220: 336-340.

Liu G, Lu J, Shen K, et al. Fiberoptic ductoscopy combined with cytology testing in the patient of spontaneous nipple discharge. Breast Cancer Res Treat 2008; 108: 271-277.

Liu M, Guo G, Xie F, et al. Mammary ductoscopy and follow-up avoid unnecessary duct excision in patients with pathologic nipple discharge. J Surg Oncol 2015; 112: 139-143.

Moncrief RM, Nayar R, Diaz LK et al. A comparison of ductoscopy-guided and conventional surgical excision in women with spontaneous nipple discharge. Ann

Surg 2005; 241: 575-581.
Simpson JS, Connolly EM, Leong WL, et al. Mammary ductoscopy in the evaluation and treatment of pathologic nipple discharge: a Canadian experience. Can J Surg 2009; 52: E245-E249.
Waaijer L, Simons JM, Borel Rinkes IHM, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ductoscopy in patients with pathological nipple discharge. BJS 2016; 103: 632-643.
Wong JERE, Jeuriens-van de Ven SAH, van Helmond N, et al. Does nipple discharge color predict (pre)malignant breast pathology? Breast Journal 2016; 22 (2): 202-208.
Zorginstituut Nederland. Medische tests (beoordeling stand van de wetenschap en praktijk). Diemen, 20 januari 2011.
Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2015). Diemen, 15 januari 2015.

Bijlage 1 – Wet– en regelgeving

De overheid stelt de inhoud en omvang van het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) vast. In de Zvw en in de daarop gebaseerde lagere regelgeving – het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv) - is het basispakket omschreven. De zorgverzekeraars zijn verplicht om het in de regelgeving omschreven basispakket – ook wel de te verzekeren prestaties genoemd – op te nemen in de zorgverzekeringen die zij op de markt brengen. Een interventie behoort alleen tot het te verzekeren basispakket, als deze valt onder een van de omschrijvingen in de regelgeving. In dit rapport draait het om toetsing aan de volgende artikelen.

Artikel 10 Zorgverzekeringswet
Het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico is de behoefte aan: a. geneeskundige zorg, waaronder de integrale eerstelijnszorg zoals die door huisartsen en verloskundigen pleegt te geschieden.

Artikel 2.1 Besluit zorgverzekering
2. De inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten worden mede bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.

Artikel 2.4 Besluit zorgverzekering
1. Geneeskundige zorg omvat zorg zoals huisartsen, medisch–specialisten, klinisch–psychologen en verloskundigen die plegen te bieden, zintuiglijk gehandicaptenzorg als bedoeld in artikel 2.5a, zorg bij stoppen–met–rokenprogramma als bedoeld in artikel 2.5b, geriatrische revalidatie als bedoeld in artikel 2.5c en paramedische zorg als bedoeld in artikel 2.6.

Bijlage 2 - Zoekstrategie

Zoekstrategie gepubliceerde studies

De zoekstrategie is uitgevoerd in de Medline database vanaf de start van de database tot 22 juli 2020. Twee updates zijn uitgevoerd op 3 februari 2021 en 14 juni 2021. Ook is aanvullend gezocht in de Embase database op 3 februari en 14 juni 2021.
De volgende searchstrings zijn gebruikt:
Medline: ("duct endoscopy" OR ductoscop*[tiab]) AND ("Nipples/pathology"[Mesh] OR "Nipple Discharge"[Mesh] OR (nipple*[tiab] AND discharge*[tiab]));
Embase: ('ductoscopy'/exp OR 'ductoscopy') AND ('breast discharge' OR nipple AND discharge:ti,ab).

Selectie van de gevonden artikelen vond plaats in twee stappen. In de eerste stap werden potentieel relevante artikelen geselecteerd op basis van titel en abstract. In de tweede stap zijn de inclusie criteria toegepast op de volledige tekst van de potentieel relevante artikelen.

Criteria die zijn gebruikt voor exclusie van studies zijn:
- studie voldoet niet aan PICOT1 of PICOT2;
- andere taal dan Nederlands of Engels;
- review die niet systematisch is uitgevoerd;
- congresabstract.

Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend op standpunten en richtlijnen over ductoscopie: Pubmed, GIN, NICE, AETNA, CIGNA, AWMF, Dynamed, ANTHEM, ASERNIP-S, EUnetHTA, KCE, NHS Scotland, Regence Group en RIZIV.

In het trialregister is met de volgende zoektermen gezocht naar lopende klinische trials: ductoscopy, en nipple discharge.

Bijlage 3 - Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

Overzicht standpunten

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum (last updated)
Aetna[34]	Amerikaanse zorgverzekeraar	Aetna considers fiberoptic ductoscopy (Acueity System, Acueity, Inc., Larkspur, CA) experimental and investigational for breast cancer screening because of insufficient evidence in the peer-reviewed literature. Aetna considers fiberoptic ductoscopy combined with cytology testing medically necessary for diagnosing intra-ductal lesions in women with non-lactational sporadic nipple discharge accompanied by documented positive cytology. Aetna considers fiberoptic ductoscopy medically necessary as a guide for resection of known breast intra-ductal cancer.	Last Review 07/08/2021 Effective: 06/15/2001 Next Review: 05/26/2022
CIGNA[35]	Amerikaanse zorgverzekeraar	Cigna does not cover mammary ductoscopy (MD) for any indication because it is considered experimental, investigational or unproven. Cigna does not cover ductal lavage of the mammary ducts for any indication, because it is considered experimental, investigational or unproven.	Effective Date 2/15/2014 Next Review Date 2/15/2015

[34] http://www.aetna.com/cpb/medical/data/500_599/0517.html

[35] https://www.aapc.com/codes/webroot/upload/general_pages_docs/document/mm_0057_coveragepositioncriteria_ductoscopy.pdf

Overzicht richtlijnen

Organisatie	Richtlijn	Datum
Federatie medisch specialisten, richtlijn Borstkanker[36]	In de richtlijn Borstkanker die in de Richtlijnendatabase is gepubliceerd staat in een disclaimer vermeld dat de richtlijn ductoscopie eerder geplaatst is geweest op Oncoline en vooruitlopend op het actualiseren ervan nu is opgenomen in de Richtlijnendatabase. De richtlijn ductoscopie zoals deze nu in de Richtlijnendatabase is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan deze publicatie wordt gesteld en is daarom als pdf-bestand geplaatst. De richtlijn zal worden geactualiseerd in volgende onderhoudsronden. Aanbeveling in de (concept) richtlijn ductoscopie: Bij persisterende pathologische tepeluitvloed (bloederig, bruin of sereus van aard) > 3 maanden bestaand en zonder duidelijke verklaring (op mammografie, echografie of MRI) dient interventie ductoscopie of chirurgische excisie pro diagnosi (microdochectomie en/of conus excisie) afhankelijk van wensen van de patiënt te worden besproken. De volgende conclusies worden gerapporteerd in deze richtlijn. • Wanneer er sprake is van unilaterale en unifocale (uit één terminale melkgang) spontane uitvloed uit de tepel, spreekt men van pathologische tepeluitvloed. Wanneer bij pathologische tepeluitvloed geen verdachte afwijkingen worden gevonden bij mammografie en echografie kan initieel (gedurende 3 maanden) worden gekozen voor een afwachtend beleid met follow-up. • Bij persisterende klachten van pathologische tepeluitvloed zonder oorzakelijke diagnose is er een indicatie voor een MRI. Bij negatieve mammografie, echografie en MRI dient (interventie) ductoscopie of diagnostische chirurgische excisie met de patiënt te worden besproken ter uitsluiting van onderliggende maligniteit. • Het is aannemelijk dat een diagnostische chirurgische excisie veilig kan worden weggelaten wanneer er bij interventie ductoscopie geen (verdachte) intraductale laesies worden. • Interventie) ductoscopie is veilig (i.e. laag complicatie percentage met slechts milde complicaties) en kan onder lokaal anesthesie in poliklinische setting worden verricht.	7/2/2020

[36] https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/borstkanker/ductoscopie.html

Overzicht lopende studies

Titel, nummer, land	Beschrijving studie	Status	Opmerking
Feasibility and therapeutic efficacy of ductoscopic papilloma extraction in patients with pathologic nipple discharge. NCT01901562 Verenigde Staten	In this prospective clinical trial, patients with pathologic (unilateral, uniductal) nipple discharge and a BIRADS score < 3 will be enrolled in the study. Consented patients who have been diagnosed with a solitary papilloma within the discharging duct will be recruited to have interventional ductoscopy. Patients who are identified ductoscopically with a solitary non-sessile papilloma will undergo an attempted ductoscopic papillomectomy (DP). Patients with ductoscopic findings other than single non-sessile papilloma will undergo standard ductoscopically guided microdoctectomy. The investigators will investigate whether the ductoscopic basket can be used as a safe endoscopic extraction instrument without adverse events. Primary outcome measure: number of patients with complete ductoscopic retrieval of the lesion. Secondary outcome measures: number of patients with cessation of nipple discharge (time frame: < 2 wk); number of patients with clinical recurrence of nipple discharge (time frame: < 2 yr). Histopathological evaluation will be performed to confirm the ductoscopic diagnosis and to determine the existence of any malignant tissue.	Study start date: September 2013; Last update posted: July, 2021; Study completion date: June 2023. Recruitment Status: active, not recruiting.	Geen klinisch nut studie omdat de studieopzet geen RCT of vergelijkende cohort studie is. Mogelijk wel relevant voor diagnostische accuratesse.

Bijlage 4 – Uitgesloten studies

Search uitgevoerd 3 feb 2021: Pubmed en Embase[37]

Pubmed	Reden voor inclusie	Reden voor exclusie
1. Meta-analysis and cost-effectiveness of ductoscopy, duct excision surgery and MRI for the diagnosis and treatment of patients with pathological nipple discharge. Filipe MD, Patuleia SIS, Vriens MR, van Diest PJ, Witkamp AJ. Breast Cancer Res Treat. 2021 Jan 21.	Systematische review naar diagnostische accuratesse van ductoscopie bij PND	
2. Use of fiberoductoscopy for the management of pathological nipple discharge: ten years follow up of a single center in China. Zhang C, Li J, Jiang H, Li M. Gland Surg. 2020 Dec;9(6):2035-2043.		Diagnostische accuratesse studie Voldoet niet aan P vanwege 20% multifocale tepeluitvloed.
3. Patient-reported outcomes of ductoscopy procedures for pathologic nipple discharge. Filipe MD, Simons JM, Moeliker L, L, Vriens MR, van Diest PJ, Witkamp AJ. Breast Cancer. 2020 Nov 12. Online ahead of print.		Geen klinisch nut studie omdat controlegroep ontbreekt. Ook niet te gebruiken voor complicaties omdat alleen kwaliteit van leven is gerapporteerd.
4. A Nomogram to Predict the Probability of Breast Intraductal Tumors in Patients with Nipple Discharge: A Real-World Study Based on Our 13-Year Clinical Experience. Wang B, Jiang S, Zhu L, Sheng W, Qiao Y, Zhang H, Zhang J, Liu Y, Hao N, Ma X, Zhou C, Ren Y. Cancer Manag Res. 2020 Nov 3;12:11191-11201.		Andere vraagstelling
5. Utility of duct-washing cytology for detection of early breast cancer in patients with pathological nipple discharge: A comparative study with fine-needle aspiration cytology. Motoda N, Ohashi R, Makino T, Manabe E, Makita M, Naito Z. Diagn Cytopathol. 2020 Dec;48(12):1273-1281.		Andere vergelijking
6. Three-dimensional microanatomy of human nipple visualized by X-ray dark-field computed tomography. Sunaguchi N, Shimao D, Yuasa T, Ichihara S, Nishimura R, Oshima R, Watanabe A, Niwa K, Ando M. Breast Cancer Res Treat. 2020 Apr;180(2):397-405.		Voldoet niet aan juiste I
7. Nipple discharge: The state of the art. Panzironi G, Pediconi F, Sardanelli F. BJR Open. 2018 Nov 7;1(1):20180016.		Niet systematische review

[37] Search uitgevoerd in juni 2021 leverde geen extra studies op.

8. Use of fiberoductoscopy for the management of patients with pathological nipple discharge: experience of a single center in Poland. Zielinski J, Jaworski R, Irga-Jaworska N, Pikula M, Hunerbein M, Jaskiewicz J. Breast Cancer. 2018 Nov;25(6):753-758.		Voldoet niet aan juiste C
Embase		
1.Bangemann N and Fallenberg EM. Nipple discharge - An update. Padiatrische Praxis 2019; 92: 681-9.		Geen klinische studie
2. Bangemann N and Fallenberg EM. Nipple discharge - an update. Gynakologische Praxis 2018; 44: 222-30.		Geen klinische studie
3. Hahn M, Hahn S, Kagan KO, et al. Diagnostics of pathological nipple discharge via ductoscopy. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2009; 69: 856-60.	Diagnostische accuratesse studie	
4. Ohlinger R, Grunwald S, Androshchuk M, et al. Ductoscopy (2). Gynakologische Praxis 2009; 33: 9-18.		Geen klinische studie
5.Grunwald S, Heyer H, Paepke S, et al. Breast duct endoscopy - Indications and technique. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2006; 66: 455-60.		Niet systematische review
6.Ohlinger R, Paepke S, Jacobs VR, et al. The value of ductoscopy in breast diagnostics. Gynakologe 2006; 39: 538-44.		Niet systematische review
7. Perret F. Action to be taken when confronted with nipple discharge. Reproduction Humaine et Hormones 2003; 17: 45-8.		Niet systematische review
8. Sansom C. New technique detects early signs of cancer in breast-milk ducts. Lancet Oncology 2002; 3: 716. Note		Comment

Search uitgevoerd 22 juli 2020: Pubmed

Search: ("duct endoscopy" OR ductoscop*[tiab]) AND ("Nipples/pathology"[Mesh] OR "Nipple Discharge"[Mesh] OR (nipple*[tiab] AND discharge*[tiab]))

	Reden voor inclusie	Reden voor exclusie
1. Network Meta-analysis for the Diagnostic Approach to Pathologic Nipple Discharge. Filipe MD, Patuleia SIS, de Jong VMT, Vriens MR, van Diest PJ, Witkamp AJ. Clin Breast Cancer. 2020 Jun 8:S1526-8209(20)30143-9.		Het gaat hier om de indirecte vergelijking van verschillende diagnostische tests. De resultaten mbt ductoscopie zijn al opgenomen in de SR van Filipe uit 2021.

2. Ductoscopy Coupled to Duct Lavage and Duct Brushing in Pathologic Nipple Discharge: Our Experience. Zervoudis S, Iatrakis G, Daures JP, Bothou A, Aranitis V, Patralexis X, Tsatsaris G, Navrozoglou I, Tsikouras P, Paschopoulos M. Chirurgia (Bucur). 2020 May-Jun;115(3):334-340.		Voldoet niet aan juiste I
3. Correlation of Ductoscopic and Histopathological Findings and Their Relevance as Predictors for Malignancy: A German Multicenter Study. Ohlinger R, Flieger C, Hahndorf W, Paepke S, Blohmer JU, Grunwald S, Alwafai Z, Flieger R, Camara O, Deichert U, Peisker U, Kohlmann T, Buchholz I, Hegenscheid K, Utpatel K, Stomps A, Rechenberg U, Zygmunt M, Hahn M. Anticancer Res. 2020 Apr;40(4):2185-2190.		Andere vraagstelling
4. Could ductoscopy alleviate the need of microdochectomy in pathological nipple discharge? Chang YK, Chen CT, Wang M, Yang Y, Mark B, Zheng AQ, Kwong A. Breast Cancer. 2020 Jul;27(4):607-612.	Diagnostische accuratesse studie.	
5. Interventional Ductoscopy as an Alternative for Major Duct Excision or Microdochectomy in Women Suffering Pathologic Nipple Discharge: A Single-center Experience. Filipe MD, Waaijer L, van der Pol C, van Diest PJ, Witkamp AJ.Clin Breast Cancer. 2020 Jun;20(3):e334-e343.	Diagnostische accuratesse studie.	
6. [Abnormal Nipple Discharge]. Yamamoto D, Chiba T, Ishizuka M, Sueoka N, Yoshikawa K, Miyata M, Ueda A, Tsubota Y.Gan To Kagaku Ryoho. 2019 Feb;46(2):378-379.		Japans artikel
7. Is human papillomavirus associated with breast cancer or papilloma presenting with pathologic nipple discharge? Balci FL, Uras C, Feldman SM. Cancer Treat Res Commun. 2019;19:100122.		Voldoet niet aan juiste I
8. INTEND II randomized clinical trial of intraoperative duct endoscopy in pathological nipple discharge. Gui G, Agusti A, Twelves D, Tang S, Kabir M, Montgomery C, Nerurkar A, Osin P, Isacke C. Br J Surg. 2018 Nov;105(12):1583-1590.	Diagnostische accuratesse studie	
9. Galactography with Tomosynthesis Technique (Galactomosynthesis) - Renaissance of a Method? Schulz-Wendtland R, Preuss C, Fasching PA, Loehberg CR, Lux MP, Emons J, Beckmann MW, Uder M, Mueller-Schimpfle M. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2018 May;78(5):493-498.		Voldoet niet aan juiste I
10. Ex vivo feasibility study of endoscopic intraductal laser ablation of the breast. de Boorder T, Waaijer L, van Diest PJ, Witkamp AJ. Lasers Surg Med. 2018 Feb;50(2):137-142.		Voldoet niet aan juiste I

11. Diagnostic value of endoscopic appearance during ductoscopy in patients with pathological nipple discharge. Han Y, Li J, Han S, Jia S, Zhang Y, Zhang W. BMC Cancer. 2017 May 2;17(1):300.		Voldoet niet aan juiste P
12. Diagnosis of Nipple Discharge: Value of Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography in Comparison with Ductoscopy. Yılmaz R, Bender Ö, Çelik Yabul F, Dursun M, Tunacı M, Acunas G. Balkan Med J. 2017 Apr 5;34(2):119-126.		Voldoet niet aan juiste C
13. [Breast Cancer with Microinvasion and Lymph Node Metastasis Diagnosed by Microdochectomy - Report of a Case]. Sakurai K, Fujisaki S, Adachi K, Suzuki S, Masuo Y, Nagashima S, Hara Y, Hirano T, Enomoto K, Tomita R, Gonda K. Gan To Kagaku Ryoho. 2016 Nov;43(12):1455-1457.		Japans artikel
14. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ductoscopy in patients with pathological nipple discharge. Waaijer L, Simons JM, Borel Rinkes IH, van Diest PJ, Verkooijen HM, Witkamp AJ.Br J Surg. 2016 May;103(6):632-643.	Systematische review naar diagnostische accuratesse van ductoscopie bij PND	
15. Erratum to: A nomogram based on mammary ductoscopic indicators for evaluating the risk of breast cancer in intraductal neoplasms with nipple discharge. Lian ZQ, Wang Q, Zhang AQ, Zhang JY, Han XR, Yu HY, Xie SM. Breast Cancer Res Treat. 2016 Feb;155(3):619.		Erratum behoort bij nummer 21 (Lian, 2016)
16. Diagnostic accuracy of shear wave elastography for prediction of breast malignancy in patients with pathological nipple discharge. Guo X, Liu Y, Li W.BMJ Open. 2016 Jan 22;6(1):e008848.		Voldoet niet aan juiste I
17. Diagnostic Values of Carcinoembryonic Antigen, Cancer Antigen 15-3 and Cancer Antigen 125 Levels in Nipple Discharge. Zhao S, Gai X, Wang Y, Liang W, Gao H, Zhang K, Wang H, Liu Y, Wang J, Ma R. Chin J Physiol. 2015 Dec 31;58(6):385-92.		Voldoet niet aan juiste I
18. A Novel Light-Emitting Wire Enhances the Marking and Visualization of Pathologic Mammary Ducts During Selective Microdochectomy. Ma XP, Wang W, Kong Y, Ren Y, Liu SJ, Gao J, Wu DL, Den FS. Ann Surg Oncol. 2016 Mar;23(3):796-800.		Voldoet niet aan juiste I
19. Interventional ductoscopy in patients with pathological nipple discharge. Waaijer L, van Diest PJ, Verkooijen HM, Dijkstra NE, van der Pol CC, Borel Rinkes IH, Witkamp AJ. Br J Surg. 2015 Dec;102(13):1639-48.		Nee, studiepopulatie ook opgenomen in Filipe 2020
20. Mammary ductoscopy and follow-up avoid unnecessary duct excision in patients with pathologic nipple discharge. Liu M, Guo G, Xie F, Wang S, Yang H, Wang S. J Surg Oncol. 2015 Aug;112(2):139-43.	Diagnostische accuratesse studie	
21. A nomogram based on mammary ductoscopic indicators for evaluating the risk of breast cancer in intraductal neoplasms with nipple discharge.		Voldoet niet aan juiste I

Lian ZQ, Wang Q, Zhang AQ, Zhang JY, Han XR, Yu HY, Xie SM. Breast Cancer Res Treat. 2015 Apr;150(2):373-80.		
22. The significance of ductoscopy of mammary ducts in the diagnostics of breast neoplasms. Zielinski J, Jaworski R, Irga-Jaworska N, Haponiuk I, Jaskiewicz J. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2015 Apr;10(1):79-86.		Voldoet niet aan juiste P
23. Mammary ductoscopy and watchful follow-up substitute microdochectomy in patients with bloody nipple discharge. Makita M, Akiyama F, Gomi N, Iwase T. Breast Cancer. 2016 Mar;23(2):242-51.		Geen klinisch nut studie vanwege ontbreken controle groep. Ook niet te gebruiken voor complicaties omdat deze niet zijn gerapporteerd.
24. The role of breast ductoscopy in evaluation of nipple discharge: a chinese experience of 419 patients. Yang X, Li H, Gou J, Tan Q, Wang L, Lin X, Feng X, Jiang Y, Zhang S, Lv Q. Breast J. 2014 Jul-Aug;20(4):388-93.		Voldoet niet aan de juiste P
25. Exploring breast with therapeutic ductoscopy. Balci FL, Feldman SM. Gland Surg. 2014 May;3(2):136-41.		Niet systematische review
26. Use of ductoscopy as an additional diagnostic method and its applications in nipple discharge. Kamali S, Harman Kamali G, Akan A, Simşek S, Bender O. Minerva Chir. 2014 Apr;69(2):65-73.	Diagnostische accuratesse studie	
27. Ductoscopic detection of intraductal lesions in cases of pathologic nipple discharge in comparison with standard diagnostics: the German multicenter study. Ohlinger R, Stomps A, Paepke S, Blohmer JU, Grunwald S, Hahndorf W, Camara O, Deichert U, Peisker U, Kohlmann T, Buchholz I, Hegenscheid K, Utpatel K, Zygmunt M, Hahn M. Oncol Res Treat. 2014;37(11):628-32.		Voldoet niet aan juiste P
28. Improving ductoscopy with duct lavage and duct brushing. Zervoudis S, Tamer V, Iatrakis G, Bothou A, Tokou X, Augoulea A, Aranitis V, Spanopoulos X, Tomara E, Patralexis X.Eur J Gynaecol Oncol. 2014;35(5):548-53.		Voldoet niet aan juiste I
29. Evaluation of factors associated with pain experienced during mammary ductoscopy. Wang KR, Ye YQ, Zhang YL, Zhao LH, Gu YQ, Ma CL, Hou CM, Huang KK, Xu ZL. Oncol Res Treat. 2014;37(4):204-8.		Voldoet niet aan juiste O
30. Comparison of ductoscopy, galactography, and imaging modalities for the evaluation of intraductal lesions: a critical review. Sarica O, Ozturk E, Demirkurek HC, Uluc F. Breast Care (Basel). 2013 Oct;8(5):348-54.		Niet systematische review
31. Interventional ductoscopy for pathological nipple discharge. Balci FL, Feldman SM.Ann Surg Oncol. 2013 Oct;20(10):3352-4.		Case studie

32. Diagnostic accuracy of fiberoptic ductoscopy plus in vivo iodine staining for intraductal proliferative lesions. Feng XZ, Song YH, Zhang FX, Jiang CW, Mei H, Zhao B. Chin Med J (Engl). 2013 Aug;126(16):3124-9.		Voldoet niet aan juiste I en C
33. [Ductoscopy for pathologic nipple discharge]. Waaijer L, van Diest P, van der Pol CC, Verolme B, Hennink A, Witkamp AJ.Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157(29):A6358.		Niet systematische review
34. Nipple discharge: role of ductoscopy in comparison with standard diagnostic tests. Albrecht C, Thele F, Grunwald S, Kohlmann T, Hegenscheid K, Utpatel K, Zygmunt M, Ohlinger R. Onkologie. 2013;36(1-2):12-6.		Onvoldoende gegevens voor 2 x 2 tabel; ook geen info over complicaties.
35. Diagnostic and therapeutic value of ductoscopy in nipple discharge and intraductal proliferations compared with standard methods. Kamali S, Bender O, Kamali GH, Aydin MT, Karatepe O, Yuney E.Breast Cancer. 2014 Mar;21(2):154-61.		Nee, overlappende data
36. High levels of DJ-1 protein in nipple fluid of patients with breast cancer. Oda M, Makita M, Iwaya K, Akiyama F, Kohno N, Tsuchiya B, Iwase T, Matsubara O. Cancer Sci. 2012 Jun;103(6):1172-6.		Andere vraagstelling
37. Endoscopic appearance and clinicopathological character of breast cancer. Yamamoto D, Tsubota Y, Yoshida H, Kanematsu S, Sueoka N, Uemura Y, Tanaka K, Kwon AH. Anticancer Res. 2011 Oct;31(10):3517-20.		Classification system of intraductal lesions
38. A look into the ductoscope: its role in pathologic nipple discharge. Fisher CS, Margenthaler JA. Ann Surg Oncol. 2011 Oct;18(11):3187-91.	Diagnostische accuratesse studie	
39. [The role of ductoscopy in the modern diagnostics and therapy of breast diseases]. Mátrai Z, Tóth L, Bidlek M, Szabó É, Farkas E, Sávolt Á, Góbor L, Bartal A, Kásler M. Orv Hetil. 2011 Aug 7;152(32):1284-93.		Artikel in Hongaars
40. Office ductoscopy for surgical selection in women with pathologic nipple discharge. Khan SA, Mangat A, Rivers A, Revesz E, Susnik B, Hansen N. Ann Surg Oncol. 2011 Dec;18(13):3785-90.	Diagnostische accuratesse studie	
41. Breast duct endoscopy: ductoscopy from a diagnostic to an interventional procedure and its future perspective. Dubowy A, Raubach M, Topalidis T, Lange T, Eulenstein S, Hünerbein M. Acta Chir Belg. 2011 May-Jun;111(3):142-5.		Nee, studie voldoet niet aan juiste I en C. *Update van Hunerbein 2007 (nr. 76) en 2006 (nr. 86)*
42. [Breast ductoscopy]. Sharon E, Avin ID, Leong W. Harefuah. 2011 Feb;150(2):127-30, 206.		Artikel in Hebreeuws
43. Mammary ductoscopy in the current management of breast disease.		Niet systematische review

Tang SS, Twelves DJ, Isacke CM, Gui GP. Surg Endosc. 2011 Jun;25(6):1712-22.		
44. A randomized controlled study of selective microdochectomy guided by ductoscopic wire marking or methylene blue injection. Zhu X, Xing C, Jin T, Cai L, Li J, Chen Q. Am J Surg. 2011 Feb;201(2):221-5.		Voldoet niet aan juiste I en C
45. Intraductal approach to breast cancer: the role of mammary ductoscopy. Deshmane V. Indian J Surg Oncol. 2010 Sep;1(3):228-31.		Nee, het betreft preliminary results
46. Pathways to personalized medicine for breast and prostate cancers: emerging diagnostic methods and prognostic biomarkers. Watson AP, Egland KA. S D Med. 2010 Jul;63(7):247-53.		Geen klinische studie
47. Nipple aspirate fluid and ductoscopy to detect breast cancer. Sauter ER, Klein-Szanto A, Macgibbon B, Ehya H. Diagn Cytopathol. 2010 Apr;38(4):244-51.		Voldoet niet aan juiste I
48. Nipple discharge: is its significance as a risk factor for breast cancer fully understood? Observational study including 915 consecutive patients who underwent selective duct excision. Montroni I, Santini D, Zucchini G, Fiacchi M, Zanotti S, Ugolini G, Manaresi A, Taffurelli M. Breast Cancer Res Treat. 2010 Oct;123(3):895-900.		Voldoet niet aan juiste I
49. [Clinical application of breast fiber endoscopy in 3267 cases]. Li J, Liu J. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2010 Mar 2;90(8):523-5.		Artikel in Chinees
50. Quantitative evaluation of DNA hypermethylation in malignant and benign breast tissue and fluids. Zhu W, Qin W, Hewett JE, Sauter ER. Int J Cancer. 2010 Jan 15;126(2):474-82.		Voldoet niet aan juiste O
51. Ductoscopy-based descriptors of intraductal lesions and their histopathologic correlates. Rose C, Bojahr B, Grunwald S, Frese H, Jäger B, Ohlinger R.Onkologie. 2010;33(6):307-12.		Andere vraagstelling
52. Nipple discharge screening. Zervoudis S, Iatrakis G, Economides P, Polyzos D, Navrozoglou I. Womens Health (Lond). 2010 Jan;6(1):135-51.		Geen klinische studie
53. Ductoscopy in the evaluation and management of nipple discharge. Kamali S, Bender O, Aydin MT, Yuney E, Kamali G. Ann Surg Oncol. 2010 Mar;17(3):778-83.		(zie ook ref. 26 en 35 van Kamali uit 2014).
54. Mammary ductoscopy in the evaluation and treatment of pathologic nipple discharge: a Canadian experience. Simpson JS, Connolly EM, Leong WL, Escallon J, McCready D, Reedijk M, Easson AM. Can J Surg. 2009 Dec;52(6):E245-8.	Diagnostische accuratesse studie	
55. Breast ductoscopy and the evolution of the intra-ductal approach to breast cancer. Dooley WC. Breast J. 2009 Sep-Oct;15 Suppl 1:S90-4.		Geen klinische studie

56. Breast ductal endoscopy: how many procedures qualify? Zagouri F, Sergentanis TN, Giannakopoulou G, Panopoulou E, Chrysikos D, Bletsa G, Flessas J, Filippakis G, Papalabros A, Bramis KJ, Zografos GC. BMC Res Notes. 2009 Jun 30;2:115.		Andere vraagstelling
57. Ductoscopy--increasing clinical utility. Dooley WC. Breast J. 2009 Jul-Aug;15(4):327-8.		Editorial
58. Hypermethylated genes as biomarkers of cancer in women with pathologic nipple discharge. Fackler MJ, Rivers A, Teo WW, Mangat A, Taylor E, Zhang Z, Goodman S, Argani P, Nayar R, Susnik B, Sukumar S, Khan SA. Clin Cancer Res. 2009 Jun 1;15(11):3802-11.	Diagnostische accuratesse studie	
59. Selective microdochectomy after ductoscopic wire marking in women with pathological nipple discharge. Hahn M, Fehm T, Solomayer EF, Siegmann KC, Hengstmann AS, Wallwiener D, Ohlinger R. BMC Cancer. 2009 May 17;9:151.		Overlappende data met Hahn 2009 (Embase nr. 3)
60. The value of breast ductoscopy in radiologically negative spontaneous/persistent nipple discharge. Tekin E, Akin M, Kurukahvecioglu O, Tezcaner T, Gulen M, Anadol AZ, Taneri F.Breast J. 2009 Jul-Aug;15(4):329-32.		Onvoldoende gegevens voor 2 x 2 tabel, en ook geen info over complicaties.
61. Mammary ductoscopy and ductal washings for the evaluation of patients with pathologic nipple discharge. Vaughan A, Crowe JP, Brainard J, Dawson A, Kim J, Dietz JR. Breast J. 2009 May-Jun;15(3):254-60.		Nee, studiepopulatie ook opgenomen in Dietz 2002
62. Fiberoptic ductoscopy-guided intraductal biopsy improve the diagnosis of nipple discharge. Ling H, Liu GY, Lu JS, Love S, Zhang JX, Xu XL, Xu WP, Shen KW, Shen ZZ, Shao ZM.Breast J. 2009 Mar-Apr;15(2):168-75.		Andere vraagstelling
63. Scarless endoscopic papillomectomy of the breast. Bender O, Balci FL, Yüney E, Akbulut H.Onkologie. 2009 Mar;32(3):94-8.	Diagnostische accuratesse studie	
64. [Fiberoptic ductoscopy in 1,025 cases of nipple dischargde]. Xu F, Tang Z, Zhou E, Chen X, Yi W, Tang Q, Peng Y. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2009 Feb;34(2):175-80.		Artikel in Chinees
65. Mammary ductoscopy: current issues and perspectives. Uchida K, Fukushima H, Toriumi Y, Kawase K, Tabei I, Yamashita A, Nogi H. Breast Cancer. 2009;16(2):93-6.		Geen klinische studie
66. The role of mammary ductoscopy in breast cancer: a review of the literature. Kapenhas-Valdes E, Feldman SM, Boolbol SK. Ann Surg Oncol. 2008 Dec;15(12):3350-60.		Niet systematische review

67. Breast discharge: ultrasound and Doppler evaluation. Hamed ST, Abdo MH, Ahmed HH. J Egypt Natl Canc Inst. 2008 Sep;20(3):262-70.		Voldoet niet aan juiste I
68. [Clinical diagnosis of breast cancer with nonpalpable tumor]. Wu YH, Chen FY, Ouyang HY, Wang SM. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2008 Sep;33(9):861-4.		Artikel in Chinees
69. Mammary ductoscopy for evaluation of nipple discharge. Kapenhas-Valdes E, Feldman SM, Cohen JM, Boolbol SK. Ann Surg Oncol. 2008 Oct;15(10):2720-7.		Voldoet niet aan juiste P
70. The role and limitations of mammary ductoscope in management of pathologic nipple discharge. Denewer A, El-Etribi K, Nada N, El-Metwally M. Breast J. 2008 Sep-Oct;14(5):442-9.	Diagnostische accuratesse studie	
71. Technical enhancements to breast ductal lavage. Tondre J, Nejad M, Casano A, Mills D, Love S. Ann Surg Oncol. 2008 Oct;15(10):2734-8.		Voldoet niet aan juiste I
72. [A comparison of localization by ductoscopy-guided wire and conventional methods in terminal duct excision for women with pathological nipple discharge]. Xu XZ, Wang J, Wang ZZ, Zhang BL, Zhang HT, Wang X, Wei YH, Zhang BN.Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2008 Mar;30(3):234-6.		Artikel in Chinees
73. [Mammary ductoscopy--diagnostic opportunites for the assessment of women with pathologic nipple discharge]. Baĭchev G, Tomov S, Todorova A, Gorchev G. Akush Ginekol (Sofiia). 2008;47(5):13-6.		Artikel in Bulgaars
74. [Breast intraductal lesion resection under breast fiberoptic ductoscopy]. Wu W, Li XR, Yang KY, Dong BN, Chen DJ. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2008 Jan;33(1):81-4.		Artikel in Chinees
75. Breast ductal secretions: clinical features, potential uses, and possible applications. Lang JE, Kuerer HM. Cancer Control. 2007 Oct;14(4):350-9.		Niet systematische review
76. Gradient index ductoscopy and intraductal biopsy of intraductal breast lesions. Hünerbein M, Dubowy A, Raubach M, Gebauer B, Topalidis T, Schlag P. Am J Surg. 2007 Oct;194(4):511-4.		Voldoet niet aan juiste C (zie nr. 41)
77. Fiberoptic ductoscopy combined with cytology testing in the patients of spontaneous nipple discharge. Liu GY, Lu JS, Shen KW, Wu J, Chen CM, Hu Z, Shen ZZ, Zhang TQ, Shao ZM. Breast Cancer Res Treat. 2008 Mar;108(2):271-7.	Diagnostische accuratesse studie	
78. Diagnostic value of ductoscopy in the diagnosis of nipple discharge and intraductal proliferations in comparison to standard methods. Grunwald S, Heyer H, Paepke S, Schwesinger G, Schimming A, Hahn M, Thomas		Voldoet niet aan juiste C

A, Jacobs VR, Ohlinger R. Onkologie. 2007 May;30(5):243-8.		
79. Percutaneous endoscopy-guided biopsy of an intracystic tumor with a mammary ductoscopy. Uchida K, Toriumi Y, Kawase K, Tabei I, Yamashita A, Nogi H. Breast Cancer. 2007;14(2):215-8.		Voldoet niet aan juiste I
80. Ductoscopic biopsy of papillary tumors in women with nipple discharge. Hünerbein M, Schlag PM. Ann Surg. 2007 Jan;245(1):154-5.		Letter to editor
81. Identification of breast cancer in patients with pathologic nipple discharge: does ductoscopy predict malignancy? Louie LD, Crowe JP, Dawson AE, Lee KB, Baynes DL, Dowdy T, Kim JA. Am J Surg. 2006 Oct;192(4):530-3.		Voldoet niet aan juiste P
82. Mammary ductoscopy for the evaluation of nipple discharge and comparison with standard diagnostic techniques. Grunwald S, Bojahr B, Schwesinger G, Schimming A, Kohler G, Schulz K, Ohlinger R. J Minim Invasive Gynecol. 2006 Sep-Oct;13(5):418-23.		Voldoet niet aan juiste P
83. Endoscopic and histologic findings of intraductal lesions presenting with nipple discharge. Makita M, Akiyama F, Gomi N, Iwase T, Kasumi F, Sakamoto G.Breast J. 2006 Sep-Oct;12(5 Suppl 2):S210-7.		Andere vraagstelling
84. Clinical Experience With Mammary Ductoscopy. Valdes EK, Boolbol SK, Cohen JM, Balassanian R, Feldman SM.Ann Surg Oncol. 2006 Dec;23(Suppl 5):9015-9019.		Voldoet niet aan juiste P
85. Does mammary ductoscopy have a role in clinical practice? Al Sarakbi W, Salhab M, Mokbel K.Int Semin Surg Oncol. 2006 Jun 30;3:16.		Voldoet niet aan juiste P
86. Ductoscopy and intraductal vacuum assisted biopsy in women with pathologic nipple discharge. Hünerbein M, Raubach M, Gebauer B, Schneider W, Schlag PM. Breast Cancer Res Treat. 2006 Oct;99(3):301-7.		Voldoet niet aan juiste P
87. Twenty-year outcome following central duct resection for bloody nipple discharge. Nelson RS, Hoehn JL.Ann Surg. 2006 Apr;243(4):522-4.		Voldoet niet aan juiste I
88. The clinical applications of mammary ductoscopy. Escobar PF, Crowe JP, Matsunaga T, Mokbel K. Am J Surg. 2006 Feb;191(2):211-5.		Niet systematische review
89. Breast papillomas: current management with focus on a new diagnostic and therapeutic modality. Al Sarakbi W, Worku D, Escobar PF, Mokbel K.Int Semin Surg Oncol. 2006 Jan 17;3:1.		Geen klinische studie

90. Intraductal papilloma with bloody discharge from Montgomery's areolar tubercle examined by ductoscopy from the areola. Sakai T, Makita M, Akiyama F, Uehara K, Kasumi F, Horii R, Sakamoto G.Breast Cancer. 2006;13(1):104-6.		Case studie
91. Nipple fluid cytology. Masood S, Khalbuss WE. Clin Lab Med. 2005 Dec;25(4):787-94, vii-viii.		Niet systematische review
92. Comparative analysis of minimally invasive microductectomy versus major duct excision in patients with pathologic nipple discharge. Sharma R, Dietz J, Wright H, Crowe J, DiNunzio A, Woletz J, Kim J. Surgery. 2005 Oct;138(4):591-6; discussion 596-7.		Voldoet niet aan juiste I
93. The potential role of breast ductoscopy in breast cancer screening. Sarakbi WA, Escobar PF, Mokbel K. Int J Fertil Womens Med. 2005 Sep-Oct;50(5 Pt 1):208-11.		Niet systematische review
94. Breast ductoscopy with a 0.55-mm mini-endoscope for direct visualization of intraductal lesions. Jacobs VR, Kiechle M, Plattner B, Fischer T, Paepke S. J Minim Invasive Gynecol. 2005 Jul-Aug;12(4):359-64.		Voldoet niet aan juiste C en O
95. Breast cancer detection using mammary ductoscopy. Sauter E. Future Oncol. 2005 Jun;1(3):385-93.		Niet systematische review
96. Mammary ductoscopy: past, present, and future. Pereira B, Mokbel K. Int J Clin Oncol. 2005 Apr;10(2):112-6.		Niet systematische review
97. A comparison of ductoscopy-guided and conventional surgical excision in women with spontaneous nipple discharge. Moncrief RM, Nayar R, Diaz LK, Staradub VL, Morrow M, Khan SA. Ann Surg. 2005 Apr;241(4):575-81.	Diagnostisch accuratesse studie	
98. Fiberoptic ductoscopy findings in women with and without spontaneous nipple discharge. Sauter ER, Ehya H, Klein-Szanto AJ, Wagner-Mann C, MacGibbon B. Cancer. 2005 Mar 1;103(5):914-21.		Onvoldoende gegevens voor 2 x 2 tabel, en ook geen info over complicaties
99. Mammary ductoscopy: current status and future prospects. Mokbel K, Escobar PF, Matsunaga T. Eur J Surg Oncol. 2005 Feb;31(1):3-8.		Niet systematische review
100. Mammary ductoscopy by helical CT: initial experience. Matsuda M, Seki T, Kikawada Y, Isaka H, Teraoka H, Fukushima H, Goya T.Breast Cancer. 2005;12(2):118-21.		Voldoet niet aan juiste I en C
101. Intraductal biopsy for diagnosis and treatment of intraductal lesions of the breast. Matsunaga T, Kawakami Y, Namba K, Fujii M. Cancer. 2004 Nov 15;101(10):2164-9.		Overlappende data met Matsunaga 2009
102. Office-based breast ductoscopy for diagnosis. Dooley WC, Francescatti D,		Voldoet niet aan juist P en C

Clark L, Webber G.Am J Surg. 2004 Oct;188(4):415-8.		
103. Ductoscopic cytology and image analysis to detect breast carcinoma. Sauter ER, Klein-Szanto A, Ehya H, MacGibbon B. Cancer. 2004 Sep 15;101(6):1283-92.		Andere vraagstelling
104. Ductoscopy-assisted microdochectomy. Escobar PF, Baynes D, Crowe JP.Int J Fertil Womens Med. 2004 Sep-Oct;49(5):222-4.		Niet systematische review
105. The role of mammary ductoscopy in the assessment of breast disease. Leris C, Mokbel K. Int J Fertil Womens Med. 2004 Sep-Oct;49(5):200-2.		Niet systematische review
106. A review of mammary ductoscopy in breast cancer. Yamamoto D, Tanaka K. Breast J. 2004 Jul-Aug;10(4):295-7.		Niet systematische review
107. Ductoscopy: defining its role in the management of breast cancer. Dooley WC, Spiegel A, Cox C, Henderson R, Richardson L, Zabora J.Breast J. 2004 Jul-Aug;10(4):271-2.		Editorial
108. Escaping from Flatland: clinical and biological aspects of human mammary duct anatomy in three dimensions. Going JJ, Moffat DF.J Pathol. 2004 May;203(1):538-44.		Exploratory study
109. Ductoscopic cytology to detect breast cancer. Sauter ER, Ehya H, Schlatter L, MacGibbon B. Cancer J. 2004 Jan-Feb;10(1):33-41; discussion 15-6.		Overlappende data met Sauter 2005 (nr. 98). Bovendien geen aparte analyse voor vrouwen met en zonder PND.
110. Ductal approaches to assessment and management of women at high risk for developing breast cancer. Locke I, Mitchell G, Eeles R.Breast Cancer Res. 2004;6(2):75-81.		Niet systematische review
111. Evaluation of pathologic nipple discharge with ductoscopy. Hünerbein M, Estévez Schwarz L, Schneider U, Schlag PM.J Am Coll Surg. 2003 Oct;197(4):697-8. doi: 10.1016/S1072-7515(03)00724-5.		Comment
112.Assessment of utility of ductal lavage and ductoscopy in breast cancer-a retrospective analysis of mastectomy specimens. Badve S, Wiley E, Rodriguez N. Mod Pathol. 2003 Mar;16(3):206-9.		Voldoet niet aan juiste P
113. Detection of chromosomal aneusomy by fluorescence in situ hybridization for patients with nipple discharge. Yamamoto D, Senzaki H, Nakagawa H, Okugawa H, Gondo H, Tanaka K. Cancer. 2003 Feb 1;97(3):690-4.		Voldoet niet aan juiste I
114. Directed duct excision by using mammary ductoscopy in patients with pathologic nipple discharge.	Diagnostische accuratesse studie	

Dietz JR, Crowe JP, Grundfest S, Arrigain S, Kim JA. Surgery. 2002 Oct;132(4):582-7; discussion 587-8.		
115. Ductal lavage and ductoscopy: the opportunities and the limitations. Khan SA, Baird C, Staradub VL, Morrow M. Clin Breast Cancer. 2002 Aug;3(3):185-91; discussion 192-5.		Niet systematische review
116. Management of bloody nipple discharge. Vargas HI, Romero L, Chlebowski RT. Curr Treat Options Oncol. 2002 Apr;3(2):157-61.		Niet systematische review
117. The evolving role of mammary ductoscopy. Mokbel K, Elkak AE.Curr Med Res Opin. 2002;18(1):30-2.		Niet systematische review
118. A utility of ductography and fiberoptic ductoscopy for patients with nipple discharge. Yamamoto D, Shoji T, Kawanishi H, Nakagawa H, Haijima H, Gondo H, Tanaka K. Breast Cancer Res Treat. 2001 Nov;70(2):103-8.		Voldoet niet aan juiste C
119. Fiberoptic ductoscopy for breast cancer patients with nipple discharge. Shen KW, Wu J, Lu JS, Han QX, Shen ZZ, Nguyen M, Barsky SH, Shao ZM. Surg Endosc. 2001 Nov;15(11):1340-5.		Voldoet niet aan juiste P
120. Mammary ductoscopy for diagnosis and treatment of intraductal lesions of the breast. Matsunaga T, Ohta D, Misaka T, Hosokawa K, Fujii M, Kaise H, Kusama M, Koyanagi Y. Breast Cancer. 2001;8(3):213-21.		Voldoet niet aan juiste C
121. Fiberoptic ductoscopy for patients with nipple discharge. Shen KW, Wu J, Lu JS, Han QX, Shen ZZ, Nguyen M, Shao ZM, Barsky SH. Cancer. 2000 Oct 1;89(7):1512-9.		Zie ook Shen 2001 (nr. 119) met langere studie periode en meer patiënten.
122. Feasibility and Technical Considerations of Mammary Ductoscopy in Human Mastectomy Specimens. Dietz JR, Kim JA, Malycky JL, Levy L, Crowe J. Breast J. 2000 May;6(3):161-165.		Voldoet niet aan juiste P
123. [Fiberoptic ductoscopy for patients with intraductal papillary lesions]. Shen K, Lu J, Yuan J, Wu G, Zhang J, Han Q, Shen Z. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2000 Apr;38(4):275-7, 18.		Artikel in Chinees
124. [Mammoscopy (duct endoscopy)]. Namba K. Nihon Rinsho. 2000 Apr;58 Suppl:113-9.		Artikel in Japans
125. Nipple discharge disorders: current diagnostic management and the role of fiber-ductoscopy. Okazaki A, Hirata K, Okazaki M, Svane G, Azavedo E. Eur Radiol. 1999;9(4):583-90.		Niet systematische review
126. Breast-duct endoscopy to study stages of cancerous breast disease. Love SM, Barsky SH.		Voldoet niet aan juiste P

Lancet. 1996 Oct 12;348(9033):997-9.		
127. [Progress of ductoscopy of the breast]. Okazaki A, Okazaki M, Hirata K, Tsumanuma T.Nihon Geka Gakkai Zasshi. 1996 May;97(5):357-62.		Artikel in Japans
128. [Experimental microendoscopy of the milk duct system (ductoscopy)]. Rimbach S, Wallwiener D, Fein A, von Fournier D, Bastert G. Zentralbl Gynakol. 1995;117(4):198-203.		Geen klinische studie
129. Duct endoscopy and endoscopic biopsy in the evaluation of nipple discharge. Makita M, Sakamoto G, Akiyama F, Namba K, Sugano H, Kasumi F, Nishi M, Ikenaga M. Breast Cancer Res Treat. 1991 Aug;18(3):179-87		Voldoet niet aan juiste P
130. Fiberoptic ductoscopy of the breast: a new diagnostic procedure for nipple discharge. Okazaki A, Okazaki M, Asaishi K, Satoh H, Watanabe Y, Mikami T, Toda K, Okazaki Y, Nabeta K, Hirata K, et al. Jpn J Clin Oncol. 1991 Jun;21(3):188-93.		

Aanvullende referenties uit andere publicaties		
	Reden voor inclusie	Reden voor exclusie
1. Intraductal approach to the detection of intraductal lesions of the breast. Matsunaga T, Misaka T, Hosokawa K, et al. Breast Cancer Res Treat 2009; 118: 9-13		Voldoet niet aan juiste P
2. Breast duct microendoscopy in nipple discharge. Beechey-Newman N, Kulkarni D, Kothari A, et al. Surg Endosc 2005; 19: 1648-1651		Voldoet niet aan juiste C
3. Routine operative breast endoscopy for bloody nipple discharge. Dooley W. Annals of Surgical Oncology 2002; 9: 920-923.		Onvoldoende gegevens voor 2 x 2 tabel , en ook geen info over complicaties

Bijlage 5 – Kenmerken geïncludeerde studies

Referentie, land, studie design, studie periode en uitkomst	Inclusiecriteria	Aantal patiënten en patiëntkenmerken	Indextest	Referentie-standaard
1.Bender (2009) Turkije Single center prospectieve cohortstudie Periode: 2006-2008 Uitkomst: Diagnostische accuratesse	Vrouwen met enkelzijdige pathologische tepeluitvloed zonder palpabele massa en indicatie voor maligniteit bij (conventioneel) radiologisch onderzoek. Pathologische tepeluitvloed wordt gekarakteriseerd door spontane, unilaterale uitvloed uit één melkgang tijdens een niet-lactatie periode.	Aantal patiënten: 126 Mediane leeftijd 49,2 jaar (range 24-80) Duur PND klachten: gemiddeld 22,1 (SD 32,6) maanden, range (0,3-136)	Ductoscopie met biopsie device. LaDuScope Polyschaft® endoscoop (0,55 mm en 1,1 mm buiten diameter) met een endobasket. Ductoscopie onder lokale anesthesie Succesvolle cannulatie: 80,9%	Patiënten met negatieve ductoscopie en negatieve cytologie werden klinisch gevolgd. Gemiddelde follow-up duur 11,5 ± 5,8 mnd (range 2-22 mnd). Patiënten met positieve cytologie ondergingen ductoscopisch geassisteerde terminal ductal-lobular unit (TDLU) excision. Patiënten met intraductale leasies met de ductoscoop, maar met negatieve cytologie, ondergingen endoscopische polypectomie (EP) of microdochectomie. Indien EP niet mogelijk was of bij multiple papillomas werd microdochectomie uitgevoerd.
2.Chang (2020) China Retrospectieve cohortstudie in 3 centra	Vrouwen met minimaal 2 van de 3 criteria voor pathologische tepeluitvloed: 1) uitvloed uit één melkgang, 2)	Aantal patiënten: 223 Mediane leeftijd: 45 jaar Unilateraal en spontaan: 90% Eén melkgang: 79,4%	Ductoscopie (Karl Storz Rigid endoscope 1,3 mm of FVY-780 0,75 mm) met endobasket. Ductoscopie onder lokale	Als er geen intraductale afwijking werd gezien of de pathologie was goedaardig na verwijdering met ductoscopie

Periode: 2016-2018 Uitkomst: Diagnostische accuratesse	spontane uitvloed 3) sereus of bloederig, zonder palpabele massa of abnormale mammografie en ultrasound (BIRADS < 4c). Bij patiënten met een BIRADS score 4a of 4b liet biopsie een goedaardige en niet-proliferatieve pathologie zien.	Bloederig: 48,4% BIRADS 1-3: 80%, rest BIRADs 4a of 4b.	anesthesie Succesvolle cannulatie: 94,2%	dan werd de patiënt iedere 6 maanden klinisch gevolgd voor een minimum van 2 jaar. Microdochectomie werd uitgevoerd bij een verdachte afwijking maar gefaalde extractie, na gefaalde ductoscopie of op verzoek van patiënt. Mediane follow-up: 2 jaar
3.Denewer (2008) Egypte Single center prospectieve cohortstudie Periode: 2005-2006 Uitkomst: diagnostische accuratesse	Vrouwen met spontane persisterende enkelzijdige uniductale pathologische tepeluitvloed (buiten een lactatieperiode), die geen palpabele massa hebben en negatieve mammografie	Aantal patiënten: 54 Gemiddelde leeftijd 46 jaar (range 20-75) Gemiddelde duur PND klachten: 10 maanden	Ductoscopie (Baumann) Diameter: 0,7-1,1 mm Ductoscopie onder lokale anesthesie Succesvolle cannulatie: 100%	Na ductoscopie volgde microdochectomie
4.Dietz (2002) Verenigde Staten Single center retrospectieve cohortstudie Periode: 1999-2001 Uitkomst: diagnostische accuratesse	Vrouwen met enkelzijdige spontane of gemakkelijke te provoceren persisterende meestal uniductale pathologische tepeluitvloed. Preoperatieve screening werd uitgevoerd, inclusief mammografie.	Aantal patiënten: 119 (121 procedures) Gemiddelde leeftijd 52 jaar (range 14-82) BIRADS categorie: I-II: 105 (86,8%) >II: 16 (13,2%) Drie of meer melkgangen: 4 (3,3%)	Ductoscopie met Acueity endoscope (CA, USA) Buitendiameter: 0,9-1,2 mm Ductoscopie onder algehele anesthesie Succesvolle cannulatie: 88%	Na ductoscopie volgde microdochectomie onder algehele narcose
5.Fackler (2009) Verenigde Staten	Vrouwen met 2 van de 3 criteria voor pathologische	Aantal patiënten: 49 (64 ductoscopieeen)	Ductoscopie met 0,9 mm Acueity endoscope (Larkspur,	Na ductoscopie volgde bij significante bevindingen

Single centre prospective study Uitkomst: diagnostische accuratesse	tepeluitvloed: 1) spontane uitvloed; 2) uitvloed uit één melkgang; 3) sereus of bloederig.	Gemiddelde leeftijd: 48 jaar	CA).	(papilloma) een operatie en bij niet-significante abnormaliteiten (red patch, fronds) klinische follow-up. Minimale follow-up duur: 2 jaar.
6.Filipe (2020) Nederland Single center retrospectieve cohortstudie Periode: 2010-2017 Uitkomst: diagnostische accuratesse en complicaties	Opeenvolgende patiënten met enkelzijdige spontane aanhoudende pathologische tepeluitvloed voor tenminste 3 maanden, die geen radiologische en/of pathologische verdenking hebben op maligniteit. Alleen eerste ductoscopische procedure was geïncludeerd voor analyse. Voor ductoscopie werd ultrasound en/of mammografie gedaan. Bij een palpabele massa of Bi-RADS IV werd aanvullend een MRI gedaan en/of core needle biopsie. Wanneer deze aanvullende testen negatief waren voor malignititeit (waarbij de initiele BIRADs score verlaagd werd), kwamen patiënten in aanmerking voor ductoscopie.	Aantal patiënten: 215 Gemiddelde leeftijd: 49 jaar (range 20-81) BIRADS MG en US: I, II: 199; 200 (93%) III: 1; 4 (0,5%;1,9%) IVa: 2; 1 (1%;0,5%) Anders: 1; 1 (0,5%) Niet uitgevoerd: 12; 9 (5,6%;4,2%) Bilaterale uitvloed: 9 (4,2%)	Ductoscopie met biopsie device. LaDuScope Polyschaft® endoscoop (0,55 mm en 1,15 mm buiten diameter) met een endobasket. De maximale onderzoekslengte is 8 cm. Ductoscopie onder lokale anesthesie Succesvolle cannulatie: 70,2%	Na ductoscopie volgde, afhankelijk van de uitkomst (verdachte bevindingen, terugkerende tepeluitvloed en/of patiëntvoorkeur) operatie of klinische follow-up. Gemiddelde follow-up duur 14,5 mnd (range 3-44).

7.Fisher (2011) Verenigde Staten Single center retrospectieve cohortstudie Periode: 2006-2010 Uitkomst: diagnostische accuratesse	Vrouwen met pathologische tepeluitvloed. Pathologische tepeluitvloed is gedefinieerd als spontane of bloederige tepeluitvloed uit één melkgang. Voorafgaand werd beeldvormende onderzoek gedaan (mammografie, ultrasound)	Aantal patiënten: 121 Gemiddelde leeftijd: 47 jaar (range 22-81) BIRADS-categorie: I,II,III: 112 (93%) IV: 6 (5,0%) Niet bekend: 3 (2%) Bloederige tepeluitvloed: 66 Niet bloederige tepeluitvloed: 55	Viaduct mammary ductoscope (Acueity, CA). Diameter 0,9 mm Ductoscopie onder algehele anesthesie Succesvolle cannulatie: 98,3%	Na ductoscopie volgde microdochectomie. Mediane follow-up duur 3 jaar.
8.Gui (2018) United Kingdom Randomized controlled trial Periode: 2006-2016 Uitkomst: diagnostische accuratesse en complicaties	Patiënten met single-duct persisterende tepeluitvloed, zonder palpabele massa of verdachte laesies bij beeldvormend onderzoek.	Aantal patiënten na randomisatie: I: ductoscopie n=33 (35 borsten) C: microdochectomie n=38 Mediane leeftijd 49 jaar (range 19-81) Eén melkgang: 22/32* Twee melkgangen: 8/32 Meer dan drie melkgangen: 2/32 *32 ductoscopieën uitgevoerd	Ductoscopie (Laduscope). Buitendiameter: 0,95-1,1 mm Ductoscopie onder algehele anesthesie Succesvolle cannulatie: 96,7%	I: Na ductoscopie volgde microdochectomie C: Microdochectomie Mediane follow-up: 5,4 jaar in ductoscopie groep en 5,7 jaar in microdochectomie groep
9.Hahn (2009) Duitsland Prospectieve singlecenter cohortstudie Periode: 2007-2009 Uitkomst: Diagnostische accuratesse	Vrouwen met uniductale pathologische tepeluitvloed zonder abnormale bevindingen waarvan een biopt kon worden genomen. Preoperatieve screening bestond uit 'nipple smear	Aantal patiënten: 45 Gemiddelde leeftijd 52 jaar (range 20-71)	Ductoscopie (Karl Storz Rigid endoscope 1,1 mm met werkkanaal en 0,9 mm zonder werkkanaal). Ductoscopie onder algehele anesthesie Succesvolle cannulatie: 100%	Tijdens ductoscopie werd een draadmarkering geplaatst. Na ductoscopie volgde microdochectomie onder algehele narcose. Follow-up: 1 week na operatie.

	(tepel uitstrijkje'), mammografie, sonografie en galactografie.			Na goedaardige bevinding volgde na 6 maanden lichamelijk onderzoek met mammografie en sonografie.
10.Kamali (2014) Turkije Prospectieve cohortstudie Periode: 2005-2010 Uitkomst: Diagnostische accuratesse	Vrouwen met spontane, bloederige/sereuze of uniducatale tepeluitvloed Alle vrouwen ondergingen een lichamelijk onderzoek, mammografie (niet vereist bij vrouwen < 40 jaar), ultrasonografie en 'ductal lavage cytologie'.	Aantal ductosocpieen: 456 bij 430 vrouwen	Ductoscopie (LaDuScope S en T-flex, 0,55mm en 1,1 mm) met werkkanaal voor basket. Ductoscopie onder lokale anesthesie Succesvolle cannulatie: 84%	Vrouwen met een normale ductoscopie uitslag, normale beeldvorming en benigne uitslag van cytologie werden niet geopereerd. De rest werd geopereerd of kreeg basketextractie (indien mogelijk). Gemiddelde follow-up: 23 maanden (range 2-64 maanden).
11.Khan (2011) USA Prospectieve cohortstudie Periode: 2005-2007 Uitkomst: Diagnostische accuratesse	Vrouwen met minimaal 2 van de 3 criteria voor pathologische tepeluitvloed: 1) uitvloed uit één melkgang, 2) spontane uitvloed 3) sereus of bloederig. Klassieke pathologische tepeluitvloed als deze 3 criteria aanwezig zijn.	Aantal patiënten: 59 Gemiddelde leeftijd 45 jaar (range 26-75) Klassieke PND: 44,4%	Ductoscopie met 0,9 mm Acueity endoscope (Larkspur, CA). Ductoscopie onder lokale anesthesie Succesvolle cannulatie: 85%	Chirurgische excisie werd aanbevolen bij een significante lesie in een tepelgang of bij vrouwen met klassieke PND bij wie ductoscopie niet succesvol was. Vrouwen met normale of minimale ductoscopische bevindingen of vrouwen zonder klassieke PND bij wie ductoscopie niet succesvol was, werd follow-up aangeboden die bestond uit herhaald lichamelijk onderzoek na 3, 6 en 12 maanden en daarna jaarlijks lichamelijk

				onderzoek en mammografie. Follow-up periode 4 jaar.
12.Moncrief (2005) Verenigde Staten Single center retrospectieve cohortstudie Periode: 1996-2003 Uitkomst: diagnostische accuratesse	Opeenvolgende patiënten verdacht van intraductale neoplasia o.b.v. klinische karakteristieken: single-duct, spontaan, heldere, sereuze of bloederige tepeluitvloed. Er is radiologisch onderzoek (mammografie, ultrasound en ductogram) verricht en patiënten met abnormale bevindingen zijn geïncludeerd. Mammographic findings considered abnormal were clustered calcifications, densities that persisted with spot compressions and dilated ducts. Abnormal ultrasound finding relevant to evaluation of nipple discharge were intraductal nodules and dilated ducts.	Aantal patiënten: 114 (117 borsten), waarvan 58 standaard operatie en 59* ductoscopie. *Bij 68 borsten was ductoscopie uitgevoerd en bij 9 was dit niet succesvol. Gemiddelde leeftijd: 49 jaar, range 28-83. Spontane uitvloed: 53 (93%) Gemakkelijk te provoceren uitvloed: 4 (7%)	Ductoscopie met 0,9 mm Acueity endoscope (Larkspur, CA). Ductoscopie onder algehele anesthesie Succesvolle cannulatie: 86,8%	Na ductoscopie volgde microdochectomie
13.Liu M (2015) China Single center prospectieve	Vrouwen met pathologische tepeluitvloed. Pathologische tepeluitvloed is	Aantal patiënten: 243 (266 procedures)	Ductoscopiesysteem (FVS-6000MI, Blade Opti-Electronic Technology Development Cl.,	Na positieve ductoscopie volgde een operatie. Na negatieve ductoscopie maar

cohortstudie Periode: 2008-2014 Uitkomst: diagnostische accuratesse en complicaties	gedefinieerd als spontane of gemakkelijke te provoceren pathologische tepeluitvloed uit één melkgang. Patiënten met een palpabele massa in dezelfde borst zijn geexcludeerd. Alle vrouwen werden lichamelijk onderzocht en ondergingen mammografie, ultrasound en ductografie.	Mediane leeftijd: 41 jaar, range 16-76 Duur symptomen: mediaan 5 maanden, range 7 dg - 5 jr Unilaterale PND: n = 210 Bilaterale PND: n = 28 (12%) BIRADS IVa op US: n = 28/266 (11%) maligne calcificatie op MG: n=10/195 (5%)	Ltd., Beijing, China). De buitendiameter van de silicafiberscope is 0,75 mm en de maximale onderzoekslengte is 8 cm. Ductoscopie onder lokale anesthesie Succesvolle cannulatie: 97,9%	met een BIRADS IV of V volgde ook een operatie. Na negatieve ductoscopie en BIRADS < 4 volgde klinische follow-up met intervallen van zes maanden. Mediane follow-up: 48 maanden (range 6-84 mnd).
14.Liu GY (2008) China Single center retrospectieve cohortstudie Periode: 1997-2005 Uitkomst: Diagnostische accuratesse	Vrouwen met spontane enkelzijdige pathologische tepeluitvloed zonder palpabele massa of abnormale mammografie. Pathologische tepeluitvloed wordt gekarakteriseerd door spontane, unilaterale uitvloed uit één melkgang.	Aantal ductoscopieen: 1083 Mediane leeftijd 43 jaar (range 13-80) Unilaterale PND: 86,8% Eén melkgang: 93,4% Sereus: 57,9%	Ductoscopie (Polydiagnost, Germany) Ductoscopie onder lokale anesthesie	Patiënten zonder afwijkingen in melkgangen en negatieve cytologie werden klinisch gevolgd. Overige patiënten ondergingen microdochectomie. Mediane follow-up: 19 maanden.
15.Simpson (2009) Canada Single center prospectieve cohortstudie Periode: 2004-2008 Uitkomst: diagnostische accuratesse	Vrouwen met pathologische tepeluitvloed. Pathologische tepeluitvloed is gedefinieerd als unilateraal, persisterend en spontane tepeluitvloed uit één melkgang. Voorafgaande aan ductoscopie werd niet	Aantal patiënten: 65 Range leeftijd: 25-76 jaar Twee melkgangen: n=1	Ductoscopie, Fiber Tech CO, Ltd Japan. Diameter: 0,7 mm. Ductoscopie onder algehele anesthesie Succesvolle cannulatie: 95%	Na ductoscopie volgde microdochectomie onder algehele narcose

	standaard maar op aangeven van de radioloog een ductografie gedaan.			

Bijlage 6 - Beoordeling risico op bias

Tabel 1. AMSTAR beoordeling[38] systematische reviews

	Waaijer et al, 2016	**Filipe, 2021**
Item		
1. Is de vraagstelling adequaat geformuleerd?	+ Het doel van de huidige SR en meta-analyse is om de diagnostische accuratesse van ductoscopie te bepalen voor de detectie van een intraductale afwijking en maligniteit bij patiënten met pathologische tepeluitvloed. Referentiestandaard is histopathologisch onderzoek en/of klinische follow-up.	+ Het doel van de SR is de diagnostische accuratesse van MRI en ductoscopie voor de detectie van een maligniteit bij patiënten met pathologische tepeluitvloed te vergelijken. Aanvullend is de kosteneffectiviteit van beide testen onderzocht. Het betreft patiënten zonder radiologische verdenking op maligniteit. Referentiestandaard is bij alle patiënten histopathologisch onderzoek.
2. Is de zoekactie adequaat uitgevoerd?	+/- Er is systematisch gezocht in Pubmed, Embase en de Cochrane databases. De zoekquery is beperkt tot 2 februari 2015. Er zijn geen aanvullende zoekacties of referenties gecheckt, enkel artikelen in Nederlands, Engels, Duits of Frans.	+/- Er is systematisch gezocht in Pubmed en Embase. De zoekquery is uitgevoerd tot januari 2020. Er zijn geen aanvullende zoekacties of referenties gecheckt, enkel artikelen in Engels.
3. Is de selectieprocedure van artikelen adequaat uitgevoerd?	+ /- Twee auteurs hebben onafhankelijk van elkaar de studieselectie uitgevoerd. Elk meningsverschil werd opgelost door her-evaluatie door een derde auteur, die blind was voor de uitkomst van de eerdere beoordeling Er ontbreekt een lijst met studies die geëxcludeerd zijn en wat de reden is.	+ / - Twee auteurs hebben onafhankelijk van elkaar de studieselectie uitgevoerd. Elk meningsverschil werd opgelost door discussie om consensus te bereiken. Er ontbreekt een lijst met studies die geëxcludeerd zijn en wat de reden is.
4. Is de kwaliteitsbeoordeling adequaat uitgevoerd?	+ Twee auteurs hebben onafhankelijk van elkaar de kwaliteitsbeoordeling uitgevoerd. Elk meningsverschil werd opgelost door her-	+/? Er is niet beschreven of de kwaliteitsbeoordeling door twee beoordelaars is gedaan. De kwaliteitsboordeling werd

[38] Eigen AMSTAR-lijst o.b.v. AMSTAR (niet AMSTAR 2)

	evaluatie door een derde auteur, die blind was voor de uitkomst van de eerdere beoordeling De kwaliteitsboordeling werd beoordeeld met behulp van de QUaDAS-2 vragenlijst.	beoordeeld met behulp van de QUaDAS-2 vragenlijst. Een overzicht van de beoordeling per studie ontbreekt, maar is wel terug te vinden in de netwerk meta-analyse van Filipe (2020) die op dezelfde zoekactie gebaseerd lijkt te zijn.
5. Is data-extractie adequaat uitgevoerd?	+ Twee auteurs hebben onafhankelijk van elkaar de data-extractie uitgevoerd. Elk meningsverschil werd opgelost door her-evaluatie door een derde auteur, die blind was voor de uitkomst van de eerdere beoordeling.	? Hier wordt niets over vermeld.
6. Zijn de belangrijkste kenmerken van de oorspronkelijke onderzoeken beschreven?	+ In tabel 1 staan de studie karakteristieken van de geïncludeerde studies en in tabel 2 patiënt karakteristieken en uitkomsten.	- Studie- en patiënt karakteristieken van de geïncludeerde studies worden zeer beperkt beschreven (zie tabel 1).
7. Is de meta-analyse op een correcte manier uitgevoerd?	- Er wordt geen hiërarchisch model gebuikt (Bivariate model; hierarchical SROC (HSROC) model of Rutter and Gatsonis).	- Er wordt geen hiërarchisch model gebuikt (Bivariate model; hierarchical SROC (HSROC) model of Rutter and Gatsonis).

Tabel 2 Quadas beoordeling diagnostische accuratesse studies

Referentie, year of publication	**Risk of bias**				**Applicability concerns**		
	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Patient selection	Index test	Reference standard
Bender et al, 2009	?*	+	-	?	?*	+	-
Chang et al, 2020***	+	+	+	-	+	+	+
Denewer et al, 2008	+	+	+	+	+	+	+
Dietz et al, 2002	+	+	+	+	+	+*	+
Fackler et al, 2009	_	+	?*	?	-	+*	?
Filipe et al, 2020***	+	?	+	?	+	+	+
Fisher et al, 2011	+	+	+	+	+	+	+
Gui et al, 2018***	+	+	+	+	+	+	+
Hahn et al, 2009**	+	+	+	+	+	+	+
Kamali et al, 2014	+	+	+*	-	+*	+	+*
Khan et al, 2011	+	+	+	+	+	+	+
Liu GY et al, 2008	+	?	+	-	?	?	+*
Liu M et al, 2015***	+	+	+	+	+	+	+
Moncrief et al, 2005	+	+	+	+	?	+	+
Simpson et al, 2009	+	+	+	+	-*	?*	+

+ = low risk/concern, - = high risk/concern , ? = unclear risk/concern

We nemen in principe de beoordeling van de SR van Waaijer (2016) over. Echter, Waaijer heeft ook een categorie 'intermediate score'. We hebben deze 'intermediate score' ingedeeld in de categorieën low, high of unclear.

* Intermediate score in SR van Waaijer.

**Update (45 patiënten) van Hahn 2009 (33 patiënten) die is geïncludeerd in SR van Waaijer; daarom beoordeling van SR van Waaijer overgenomen.

*** Studies zijn niet opgenomen in SR van Waaijer. Wij hebben zelf een QUADAS beoordeling uitgevoerd. Zie tabel 3.

Tabel 3: Beoordeling studies die niet zijn opgenomen in de SR van Waaijer

Liu 2015

DOMAIN 1: PATIENT SELECTION	**Judgement**	**Comments (optional)**
A. Risk of Bias		
• Was a consecutive or random sample of patients enrolled?	Unclear	Consecutieve wordt niet genoemd.
• Was a case-control design avoided?	Yes	
• Did the study avoid inappropriate exclusions?	Yes	Patient with a palpable mass in the same breast as PND was excluded.
Could the selection of patients have introduced bias?	**Low risk**	
B. Concerns regarding applicability		
Are there concerns that the included patients do not match the review question?	**Low concern**	28/238 patiënten hadden bilaterale tepeluitvloed, 28 patiënten hadden BI-RADS 4a. Omdat dit redelijk lage aantallen zijn, geen concern voor applicability.
DOMAIN 2: INDEX TEST		
A. Risk of Bias		
• Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	Yes	
• If a threshold was used, was it pre-specified?	Yes	Positive cases including solitary papilloma, multiple papilloma and surface abnormalities.
Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?	**Low risk**	
B. Concerns regarding applicability		
Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?	**Low concern**	

DOMAIN 3: REFERENCE STANDARD		
A. Risk of Bias		
• Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	Yes	Na positieve ductoscopie volgde een operatie. Na negatieve ductoscopie maar met een BIRADS IV of V na mammografie volgde ook een operatie. Na negatieve ductoscopie maar BIRADS < 4 volgde klinische follow-up met intervallen van zes maanden. Dus niet iedereen krijgt exact dezelfde referentiestandaard. De kans dat je een maligniteit mist in de follow-up groep is groter dan de kans dat je maligniteit mist in de operatie groep. We hebben hier echter yes gescoord, maar in het volgende domein (flow and timing) dit meegenomen. Follow-up is iets minder 'goud' dan operatie, maar het is geen slechte referentiestandaard.
• Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	Yes	Histologische onderzoek vindt in lab plaats en is een harde uitkomstmaat.
Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?	**Low risk**	
B. Concerns regarding applicability		
Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?	**Low concern**	

DOMAIN 4: FLOW AND TIMING		
A. Risk of Bias		
• Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?	Yes	
• Did all patients receive a reference standard?	Yes	Operatie of klinische follow-up
• Did all patients receive the same reference standard?	No	Afhankelijk van uitslag ductoscopie. Echter patiënten met negatieve uitslag worden gevolgd en er wordt snel aanvullend onderzoek gedaan of alsnog geopereerd
• Were all patients included in the analysis?	No	10 patients (4%) lost-to-follow-up
Could the patient flow have introduced bias?	**Low risk**	Een deel van de patiënten kreeg follow-up in plaats van operatie, echter follow-up werd goed uitgevoerd (weinig loss-to-follow-up) dus waarschijnlijk geen bias.

Filipe 2020

DOMAIN 1: PATIENT SELECTION	**Judgement**	**Comments (optional)**
A. Risk of Bias		
• Was a consecutive or random sample of patients enrolled?	Yes	
• Was a case-control design avoided?	Yes	
• Did the study avoid inappropriate exclusions?	Yes	
Could the selection of patients have introduced bias?	**Low risk**	
B. Concerns regarding applicability		
Are there concerns that the included patients do not match the review question?	**Low concern**	

DOMAIN 2: INDEX TEST		
A. Risk of Bias		
• Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	Yes	
• If a threshold was used, was it pre-specified?	No	In de studie van Filipe staan de afkappunten niet expliciet beschreven. Maar omdat deze studie een update is van de cohort studie van Waaijer (2015), gaan we er van uit dat dezelfde afkappunten worden gehanteerd. Positive ductoscopy: (epithelial, polypoid and miscellaneous).
Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?	**Unclear risk**	
B. Concerns regarding applicability		
Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?	**Low concern**	
DOMAIN 3: REFERENCE STANDARD		
A. Risk of Bias		
• Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	Yes	Na ductoscopie volgde, afhankelijk van de uitkomst (verdachte bevindingen, terugkerende tepeluitvloed en/of patiëntvoorkeur) operatie of klinische follow-up. Niet iedereen krijgt exact dezelfde referentiestandaard. De kans dat je een maligniteit mist in de follow-up groep is groter dan de kans dat je maligniteit mist in de operatie

		groep. We hebben hier echter yes gescoord, maar in het volgende domein (flow and timing) dit meegenomen. Follow-up is iets minder 'goud' dan operatie, maar het is geen slechte referentiestandaard.
• Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	Yes	Histologische onderzoek vindt in lab plaats en is een harde uitkomstmaat.
Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?	**Low risk**	
B. Concerns regarding applicability		
Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?	**Low concern**	
DOMAIN 4: FLOW AND TIMING		
A. Risk of Bias		
• Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?	Yes	
• Did all patients receive a reference standard?	Yes	Operatie of klinische follow-up
• Did all patients receive the same reference standard?	No	Na ductoscopie volgde, afhankelijk van de uitkomst (verdachte bevindingen, terugkerende tepeluitvloed en/of patiëntvoorkeur) operatie of klinische follow-up.
• Were all patients included in the analysis?	No	28 patiënten (11%) lost-to-follow-up, onduidelijk of dit selectieve uitval is.
Could the patient flow have introduced bias?	**Unclear Risk**	

Gui 2018

DOMAIN 1: PATIENT SELECTION	Judgement	Comments (optional)
A. Risk of Bias		
• Was a consecutive or random sample of patients enrolled?	Yes	Patiënten met PND die aan inclusiecriteria voldeden en consent gaven werden geïncludeerd. Vervolgens werden vrouwen random toegewezen aan ductoscopie groep.
• Was a case-control design avoided?	Yes	
• Did the study avoid inappropriate exclusions?	Yes	
Could the selection of patients have introduced bias?	**Low risk**	
B. Concerns regarding applicability		
Are there concerns that the included patients do not match the review question?	**Low concern**	2/32 borsten (6,25%) hadden multifocale tepeluitvloed (3 of meer melkgangen)
DOMAIN 2: INDEX TEST		
A. Risk of Bias		
• Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	Yes	
• If a threshold was used, was it pre-specified?	Yes	Findings were classified as: papilloma, duct ectasia, flat raised lesion, irregular raised plaque, stricture, erythema, and stranding.
Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?	**Low risk**	
B. Concerns regarding applicability		
Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?	**Low concern**	

DOMAIN 3: REFERENCE STANDARD		
A. Risk of Bias		
• Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	Yes	
• Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	Yes	Histologische onderzoek vindt in lab plaats en is een harde uitkomstmaat.
Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?	**Low risk**	
B. Concerns regarding applicability		
Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?	**Low concern**	
DOMAIN 4: FLOW AND TIMING		
A. Risk of Bias		
• Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?	Yes	
• Did all patients receive a reference standard?	Yes	
• Did all patients receive the same reference standard?	Yes	
• Were all patients included in the analysis?	No	Enkele vrouwen zijn geëxcludeerd omdat de operatie gecanceld was (n=1) of er problemen waren met equipment (n=2).
Could the patient flow have introduced bias?	**Low risk**	

Chang 2020

DOMAIN 1: PATIENT SELECTION	**Judgement**	**Comments (optional)**
A. Risk of Bias		
• Was a consecutive or random sample of patients enrolled?	Yes	Consecutive female patients
• Was a case-control design avoided?	Yes	

• Did the study avoid inappropriate exclusions?	Yes	Patients who had biopsy-confirmed or clinically suspicious malignant lesion (palpable breast mass, MMG and USG BIRADS 4c of above lesions) or patients who have biopsy showing atypical ductal hyperplasia or sclerosing adenosis were excluded.
Could the selection of patients have introduced bias?	**Low risk**	
B. Concerns regarding applicability		
Are there concerns that the included patients do not match the review question?	**Low concern**	More than 90% of patients had spontaneous and unilateral PND, and 80% was single duct PND. About 20% had BIRADS score 4a or 4b but biopsy showing benign and non-proliferative pathology. Geen concern voor applicability.
DOMAIN 2: INDEX TEST		
A. Risk of Bias		
• Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	Yes	
• If a threshold was used, was it pre-specified?	Yes	Positive finding: intra-ductal mass; negative finding: no intra-ductal mass (inflammation, debris, no pathology).
Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?	**Low risk**	
B. Concerns regarding applicability		
Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?	**Low concern**	

DOMAIN 3: REFERENCE STANDARD		
A. Risk of Bias		
• Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	Yes	Na positieve ductoscopie volgde ductoscopische extractie, een operatie of klinische follow-up. Microdochectomie werd uitgevoerd bij een verdachte afwijking maar gefaalde extractie, na gefaalde ductoscopie of op verzoek van patiënt. Na negatieve ductoscopie volgde klinische follow-up met intervallen van zes maanden. Dus niet iedereen krijgt exact dezelfde referentiestandaard. De kans dat je een maligniteit mist in de follow-up groep is groter dan de kans dat je maligniteit mist in de operatie groep. We hebben hier echter yes gescoord, maar in het volgende domein (flow and timing) dit meegenomen. Follow-up is iets minder 'goud' dan operatie, maar het is geen slechte referentiestandaard.
• Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	Yes	Histologische onderzoek vindt in lab plaats en is een harde uitkomstmaat.
Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?	**Low risk**	
B. Concerns regarding applicability		

Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?	**Low concern**	
DOMAIN 4: FLOW AND TIMING		
A. Risk of Bias		
• Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?	Yes	Mediane follow-up: 2 jaar
• Did all patients receive a reference standard?	Yes	Operatie of klinische follow-up
• Did all patients receive the same reference standard?	No	Na ductoscopie volgde afhankelijk van de uitkomst (wel of geen intraductale afwijking, terugkerende tepeluitvloed en/of patiëntvoorkeur) operatie of klinische follow-up. In het geval van klinische follow-up worden patiënten iedere 6 mnd gevolgd gedurende tenminste 2 jaar en er wordt snel aanvullend onderzoek gedaan of alsnog geopereerd
• Were all patients included in the analysis?	No	Bij negatieve testuitslag geen loss-to-follow-up. Bij positieve testestuitslag 23 patiënten lost-to-follow-up.
Could the patient flow have introduced bias?	**High risk**	Een deel van de patiënten met een positieve testuitslag kreeg follow-up (n=55) in plaats van operatie. Maar follow-up werd slecht uitgevoerd (42% loss-to-follow-up) dus waarschijnlijk wel sprake van bias.

Bijlage 7 – Waarborgendocument voor passende zorg

Waarborgendocument ductoscopie

Opgesteld door Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
in samenwerking met Zorginstituut Nederland en Zorgverzekeraars Nederland

Definitieve versie 1 december 2022

Introductie

Pathologische tepeluitvloed is spontane, unilaterale (bloederige, bruine of sereuze uitvloed) tepeluitvloed uit een enkele melkgang wat langer dan drie maanden aanhoudt. Vanwege de mogelijke associatie met een onderliggende maligniteit is pathologische tepeluitvloed altijd een reden voor verwijzing naar een mammapolikliniek, waarbij wat betreft beeldvormend onderzoek als eerste een mammografie en echografie dienen te worden verricht, eventueel aangevuld met een MRI. In 5-11% van de gevallen is er daadwerkelijk sprake van een onderliggende (pre)maligniteit [1] [2] [3], echter in de meeste gevallen is een benigne intraductale afwijking, gelokaliseerd direct achter de tepel, de oorzaak. Bij pathologische tepeluitvloed zonder bijkomende klachten of afwijkingen op beeldvorming kan in eerste instantie voor een afwachtend beleid worden gekozen, omdat bij een deel van de patiënten de klachten self limiting zijn en het risico op onderliggende maligniteit zoals gezegd relatief laag. Echter, wanneer na 3 maanden de klachten persisteren dient vervolg onderzoek/ behandeling plaats te vinden om toch een onderliggende maligniteit zo goed als mogelijk uit te sluiten. Van oudsher was de vervolgstap dan een diagnostische chirurgische ingreep onder algehele narcose (microdochectomie of conus excisie). Nu is echter ook ductoscopie beschikbaar als tussenstap om intraductale pathologie uit te sluiten. Zie hiervoor ook de richtlijn mammacarcinoom [4].

Ductoscopie is een micro-endoscopische techniek waarbij via de tepel de melkgangen van de borst worden gevisualiseerd en intraductale afwijkingen kunnen worden opgespoord. Via het werkkanaal kan een endobasket opgevoerd worden waarmee een biopt genomen kan worden en tevens intraductale afwijkingen als papillomen verwijderd kunnen worden [5]. Ductoscopie vindt plaats onder lokale anesthesie op de polikliniek door een chirurg, geassisteerd door een verpleegkundige. Door ductoscopie toe te voegen aan de diagnostische work-up bij vrouwen met pathologische tepelvloed kan beter worden geselecteerd wie baat heeft bij een operatieve behandeling onder algehele narcose.

Inmiddels zijn in Nederland zo'n 500 vrouwen met pathologische tepelvloed zonder afwijkingen op beeldvorming behandeld met ductoscopie. Meerdere onderzoeken toonden aan dat uiteindelijk bij 50% van hen een microdochectomie of conus excisie kan worden voorkomen.

Ductoscopie is een veilige interventie met slechts weinig en overwegend milde bijwerkingen; mastitis (<1%) en post procedurele pijn langer dan 1 dag (2,5%) [6].

Sinds 2020 is ductoscopie opgenomen in de richtlijn Borstkanker als behandelmodaliteit in het diagnostisch traject bij pathologische tepeluitvloed.

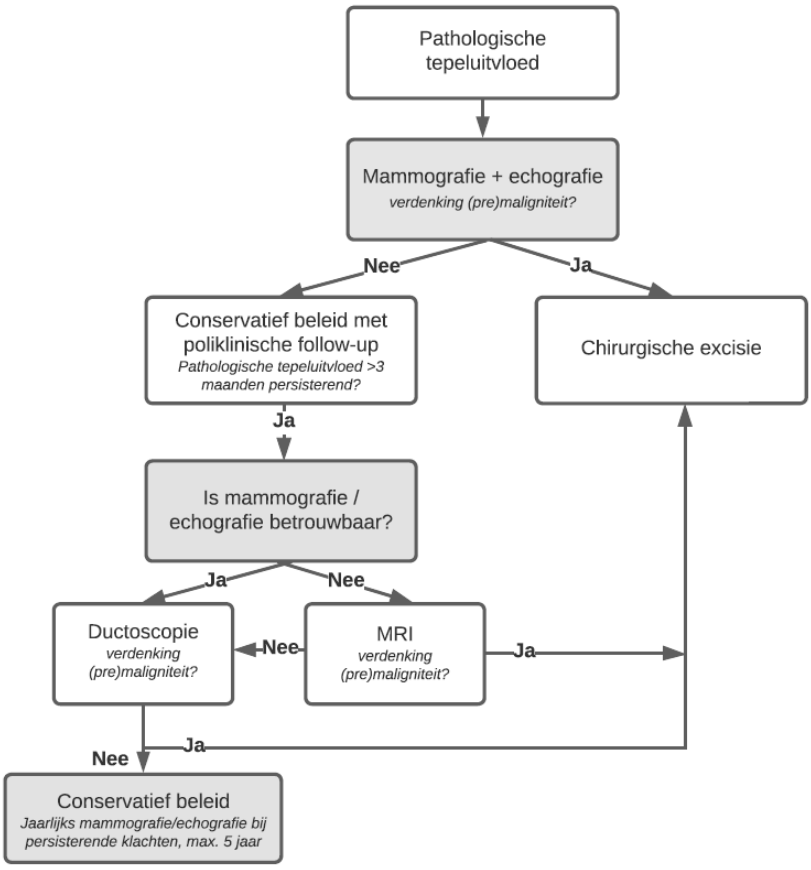
In dit document beschrijven we de implementatie van ductoscopie in de praktijk, patiënt selectiecriteria en de training van chirurgen. Er worden tevens randvoorwaarden voor kwaliteitsmonitoring en registratie beschreven.

Dit document dient als waarborgendocument voor de zorgprofessionals. Het Zorginstituut zal op basis van dit document de toepassing van ductoscopie in de praktijk monitoren, de Zorgverzekeraars gaan op basis van dit waarborgendocument de zorg inkopen en patiënten weten op basis van het waarborgendocument welke kwaliteit van zorg ze van de professional mogen verwachten.

Indicatie

Conform richtlijn Borstkanker, initiatief door Nationaal Borstkanker Overleg Nederland en Nederlandse Internisten Vereniging, versie 07.02.2020

- Ductoscopie wordt toegepast in de work-up bij patiënten met pathologische tepeluitvloed, langer dan 3 maanden bestaand, zonder voor maligniteit verdachte afwijkingen op conventionele beeldvorming (tenminste mammografie en echografie), zie figuur 1.
- Er is sprake van pathologische tepeluitvloed wanneer patiënten >3 maanden last hebben van spontane, unilaterale bloederig, bruin of sereus tepelvocht uit één enkele melkgang.
- Patiënten met indicatie voor een ductoscopie worden door een chirurg zo nodig doorverwezen naar de kliniek waar de ductoscopie procedure wordt uitgevoerd, als deze techniek in het eigen ziekenhuis niet beschikbaar is.
- Contra-indicaties: BIRADS-IV of hoger op beeldvorming zonder dat daarbij een onderliggende maligniteit is uitgesloten, niet reponeerbare tepelretractie en een eerdere operatie aan het tepel-areola complex.



Figuur 1. Work-up van patiënten met pathologische tepeluitvloed.

Dataregistratie

In het kader van kwaliteitsmonitoring, zullen alle behandelcentra na implementatie deelnemen aan de kwaliteitsregistratie ductoscopie, welke bij voorkeur onderdeel wordt van de NABON Breast Cancer Audit (NBCA).

Hierbij zullen ten minste de volgende items worden gescoord:

- Verricht instelling ductoscopie (ja/nee)

Indien antwoord ja:

- Is hiervoor geaccrediteerde training gevolgd?
- Hoeveel ductoscopieën zijn er afgelopen (DICA) jaar verricht?
- Bij hoeveel patiënten werd na ductoscopie alsnog een chirurgische ingreep onder algehele narcose verricht < 1 jaar na ductoscopie

De data zullen jaarlijks worden aangeboden aan Zorginstituut Nederland en Zorgverzekeraars Nederland.

Ductoscopie centra

Er zijn in Nederland ongeveer 3500-4500 vrouwen per jaar die lijden aan

pathologische tepelvloed. Geschat wordt dat bij 25% de klacht self limiting is [7], dat betekent dat 2600-3000 vrouwen in aanmerking zouden komen voor ductoscopie. Om te borgen dat er voldoende ervaring in de behandelcentra wordt opgedaan, moeten er tenminste 5 en maximaal 10 ductoscopie centra komen voldoende verspreid over het land.

Een ductoscopie kennis/behandelcentrum zal aan de volgende voorwaarden moeten voldoen:

- Voldoet aan de SONCOS normen voor de behandeling van mammacarcinoom
- Een door de NVvH geaccrediteerde training moet zijn gevolgd
- Deelname aan kwaliteitsregistratie ductoscopie
- Aantoonbare ervaring van operateurs
- Beschikbaarheid van polikliek voor uitvoeren steriele procedure
- Per centrum vinden jaarlijks gemiddeld (gemeten over een aaneensluitende periode van 3 jaar) tenminste 30 ductoscopie procedures plaats (na implementatie). Dit betekent dat dit cijfer over een aansluitende periode van 3 jaar kan fluctueren, waarbij het totaal aantal ductoscopieën over deze 3 jaar 90 moet zijn.
- Vergaren van kennis door deelname aan trials en bijdragen aan wetenschappelijke output.
- Hebben adequate interne samenwerking met andere specialisten (patholoog, radioloog, etc.)
- Het behandelcentrum en de chirurg garanderen follow-up van patiënten en dragen zorg voor adequate opvolging en vervanging met betrekking tot de vereiste expertise.

*Expertise centrum**:

- Samen met betrokken WV verantwoordelijk voor opzetten en continuïteit van registratie behandelresultaten ductoscopie (bij voorkeur als onderdeel van DICA/NBCA).
- Verantwoordelijk voor geaccrediteerde scholing van instituten en chirurgen die willen starten met ductoscopie
- Neemt initiatief bij wetenschappelijk onderzoek en verantwoordelijk voor bekendheid en ontwikkeling van ductoscopie door hierover regelmatig naar buiten te treden middels publicaties, presentaties en het geven van voorlichting
- Coördineert waar nodig een landelijk netwerk voor ductoscopie

*Vooralsnog is het UMC Utrecht het enige expertise centrum, deze rol kan ter zijner

tijd (na volledige implementatie) echter worden overgenomen door 1 of meerdere andere centra.

Expertise uitvoerend artsen

Criteria:

- Moet gecertificeerd zijn als oncologisch chirurg, met aantoonbare expertise in mammapathologie
- Moet een door de NVvH geaccrediteerde ductoscopie training hebben ondergaan.
- Het behandelcentrum en de chirurg garanderen follow-up van patiënten en dragen zorg voor adequate opvolging en vervanging met betrekking tot de vereiste expertise.

Training:

Voor de uitvoerende chirurgen van ductoscopie en startende centra is een gerichte training nodig. Het UMC Utrecht zal als expertisecentrum een geaccrediteerde scholing aanbieden, inclusief proctoring voor startende centra om voldoende ervaring op te bouwen met het uitvoeren van ductoscopie.

Actie- en beleidspunten

Patiënten informatie:

Ductoscopie wordt al 12 jaar uitgevoerd in het UMC Utrecht, waarbij er al een schriftelijke patiëntinformatie is opgesteld. Dit formulier kan als format dienen voor andere instellingen. Zie *bijlage 1*.

Verdere actiepunten:

- Actie NVvH bestuur: akkoord waarborgdocument
- Actie ZN: akkoord waarborgdocument
- Actie expertisecentrum: opzetten training programma in uiterlijk het tweede half jaar van 2023, inventariseren en identificeren centra, i.s.m. DICA/NBCA adequate kwaliteitsregistratie borgen
- Actie expertisecentrum: ontwikkelen tool voor samen beslissen; beslisboom 1e kwartaal 2023 (tijdelijke oplossing), shared decision tool uiterlijk 4e kwartaal 2024

Bijlage 1: Patiënt informatie ductoscopie bij tepelvloed.

Patiënten Informatie- Ductoscopie bij tepelvloed
U bent door uw specialist aangemeld voor een ductoscopie, in deze patiënten informatie brief vindt u informatie over tepelvloed, de ductoscopie en nazorg. Omdat de afspraak bij de chirurg en de ductoscopie op dezelfde dag plaatsvinden vragen wij u om de patiënten informatie voorafgaand aan het poli bezoek door te lezen.

Wat is tepelvloed?
Tepelvloed is er in verschillende vormen. Heldere uitvloed is onschuldig en komt veel voor. Niks aan de hand dus. Wanneer de tepelvloed echter bloederig, melkachtig of bruin van kleur is, noemen we dit pathologische tepelvloed. Dit kan duiden op borstkanker en moet dus onderzocht worden. Daarom worden een mammografie en echografie van de aangedane borst gemaakt.
Gelukkig blijkt in verreweg de meeste gevallen (90%) dat het gaat om een goedaardige aandoening. Meestal betreft het een papilloom; een soort poliepje.

Hoe wordt tepelvloed normaal behandeld?
Wanneer een papilloom bij echografie zichtbaar is, kan dit met een gerichte chirurgische ingreep verwijderd worden. Vaker is zo'n papilloom echter maar een paar millimeter groot en beperkt het zich tot een melkgang van de borst. Om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen en om de tepelvloed te verhelpen kiezen vrouwen vaak voor een operatie, dit is de standaard behandeling van tepelvloed. De afwijking zit meestal achter de tepel. De chirurg maakt daarom een sneetje rondom de tepelhof en klapt deze samen met de tepel opzij. Omdat de afwijking meestal niet zichtbaar is met het blote oog, wordt er vervolgens al het borstklierweefsel direct achter de tepel 'blind' verwijderd. Het doel is om zo ook de afwijking te verwijderen. Vaak lukt dit. Het komt echter soms ook voor dat in het weggenomen weefsel de afwijking niet wordt teruggevonden. Dan is de afwijking die de tepelvloed veroorzaakt, achtergebleven in de borst. Gelukkig verdwijnen de klachten van bloederige tepelvloed vaak toch. Dit komt, doordat de melkgangen naar de tepel bij de operatie zijn doorgenomen. Het vervelende is dat er in zo'n geval onzekerheid blijft bestaan over de uiteindelijke diagnose.
Een operatie wordt uitgevoerd onder volledige narcose en veroorzaakt een litteken en soms een verminderde gevoeligheid van de tepel. Een operatie kan ook effect hebben op het geven van borstvoeding.

Hoe gaat een behandeling met ductoscopie?
Voor dit onderzoek neemt u plaats op de behandelbank.
Indien u geen spontane tepelvloed heeft, krijgt u 30 minuten voor de behandeling Syntocinon neusspray toegediend. Deze spray bevat een stof (oxytocine) die van nature voorkomt in het bloed van zwangere vrouwen en het op gang komen van borstvoeding stimuleert. Deze neusspray zorgt ervoor dat cellen in de borst zich samentrekken waardoor vocht dat zich in de borst bevindt naar voren wordt gedrukt.
Hierna zal de behandeling met de ductoscopie plaatsvinden. De chirurg of mammacare verpleegkundige zal de behandeling nog even met u doorspreken.
De tepel wordt verdoofd met een klein aantal prikjes. Dan wordt de melkuitgang opgezocht waaruit de tepelvloed komt en deze zal een beetje worden opgerekt. Dan wordt er een dun kijkbuisje met een camera door de tepel naar binnen gebracht. Deze camera is ongeveer 1 millimeter in doorsnede. Op deze manier kunnen de melkgangen worden afgebeeld op een monitor. Als u wilt, kunt u hierop meekijken.
Vaak treffen we de boosdoener direct aan: het papilloom. Om dit weg te halen

gebruiken we een heel klein instrumentje; een soort vangnetje. Vaak lukt dit en zijn de klachten van tepelvloed verholpen. Onder de microscoop wordt vervolgens naar het weefsel gekeken en de definitieve diagnose gesteld.
Soms zit het papilloom te vast of is het te groot om het via de ductoscoop te verwijderen. Dan volgt alsnog een operatie, maar dan weet de chirurg wél precies waar het zit en kan het gericht worden verwijderd. Van 'blind' snijden, is dan geen sprake meer.
De kans is aanwezig dat plugjes huidcellen de tepelgangen verstoppen, wat de procedure bemoeilijkt. Graag zouden wij u daarom willen vragen om in de week voorafgaand het onderzoek de tepels en tepelhof een aantal maal onder de douche te scrubben met een washand of met een milde scrubcréme.

Is een ductoscopie veilig?
Een ductoscopie heeft geen nadelige gevolgen. Er ontstaat geen litteken of ongevoeligheid. De ductoscopie is een bewezen effectieve behandeling bij tepelvloed. Zij is uit de VS komen overwaaien. Hoewel wij in Nederland de eerste zijn die het toepassen, is het zeker geen experimentele behandeling. Inmiddels hebben we in het UMC Utrecht ruime ervaring opgedaan met ductoscopie.

Na de ductoscopie
Vlak na de behandeling kan er nog even sprake zijn van wat meer tepelvloed, maar dat is slechts tijdelijk. Ook kan de tepel na de behandeling wat gevoelig zijn. Wanneer u hier last van heeft, kunt u paracetamol innemen.
Na de ductoscopie zal op advies van de chirurg een telefonische afspraak voor u worden ingepland. Tijdens dit gesprek wordt besproken hoe het met u is gegaan na de ductoscopie en of er nog klachten zijn. Ook wordt de uitslag besproken van eventueel afgenomen weefsel.

Waar moet ik zijn?
De ductoscopie zal plaatsvinden op de polikliniek Heelkunde, Cancer Center.
U kunt zich melden op afdeling B5 West, oncologische chirurgie.
We raden u aan om samen met iemand te komen, zodat u niet zelf hoeft terug te rijden.
Mocht u na het lezen van deze informatie nog vragen hebben of als u onverwacht verhinderd bent voor de afspraak, dan kunt u contact opnemen met het afsprakenbureau van de polikliniek heelkunde.
Telefoonnummer: 088 7556901
Bereikbaar op werkdagen van 8.30 tot 12.00 en van 13.30 tot 16.00 uur.

Bronnen:
[1] R. Ohlinger *et al.*, "Correlation of ductoscopic and histopathological findings and their relevance as predictors for malignancy: A German multicenter study," *Anticancer Res.*, vol. 40, no. 4, pp. 2185–2190, 2020, doi: 10.21873/anticanres.14179.
[2] R. E. Foulkes, G. Heard, T. Boyce, R. Skyrme, P. A. Holland, and C. A. Gateley, "Duct Excision is Still Necessary to Rule out Breast Cancer in Patients Presenting with Spontaneous Bloodstained Nipple Discharge," *Int. J. Breast Cancer*, vol. 2011, pp. 1–6, 2011, doi: 10.4061/2011/495315.
[3] J. E. R. E. Wong Chung, S. A. H. Jeuriens-Van De Ven, N. Van Helmond, C. A. P. Wauters, L. E. M. Duijm, and L. J. A. Strobbe, "Does nipple discharge color predict (pre-) malignant breast pathology?," *Breast J.*, vol. 22, no. 2, pp. 202–208, 2016, doi: 10.1111/tbj.12544.
[4] "Richtlijn Borstkanker," *Federatie Medisch Specialisten*. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/borstkanker/ductoscopie.html
[5] L. Waaijer, P. J. van Diest, C. C. van der Pol, B. Verolme, A. Hennink, and A. J.

Witkamp, "Ductoscopie bij pathologische tepeluitvloed," *Ned Tijdschr Geneeskd.*, vol. 157:A6358, pp. 1–4, 2013.
[6] M. D. Filipe, L. Waaijer, C. van der Pol, P. J. van Diest, and A. J. Witkamp, "Interventional Ductoscopy as an Alternative for Major Duct Excision or Microdochectomy in Women Suffering Pathologic Nipple Discharge: A Single-center Experience," *Clin. Breast Cancer*, vol. 20, no. 3, pp. e334–e343, 2020, doi: 10.1016/j.clbc.2019.12.008.
[7] L. Waaijer *et al.*, "Interventional ductoscopy in patients with pathological nipple discharge," *Br. J. Surg.*, vol. 102, no. 13, pp. 1639–1648, 2015, doi: 10.1002/bjs.9950.

Bijlage 8 – Reacties van partijen op conceptstandpunt

Reactie Borstkankervereniging Nederland

17 november 2021

Goedemorgen,
Naar aanleiding van uw verzoek, hebben wij gezocht naar vrijwilligers om mee te lezen.
Het is voor een item waar weinig ervaring bij is.

Het volgende willen we graag terug geven.
Wat ons opvalt is dat dit 7 jaar geleden ook al aan de orde was en we destijds ook geadviseerd hebben (die bijvoegen).
Zaken die vanuit patientenperspectief een rol kunnen spelen zijn;

- Hoe invasief is deze methode ten opzichte van opereren
- Heeft een patiënt een keuze voor de ene of andere aanpak, dan is samen beslissen essentieel.
- Het is best wel eng. Er gaat een heel dun draadje in de tepel. Is het onder narcose?
- Enige bijwerkingen. Welke?
- Er was nog discussie over welk type verdoving.
- Wat wordt het toepassingsgebied? Bij vrouwen met een verhoogd risico op borstkanker? Of bv. specifiek bij vrouwen met erfelijke borstkanker? Bv. jaarlijks toepassen? |I.p.v. preventieve operatie
- Indien het een operatie kan voorkomen, zou het oi meerwaarde kunnen hebben. Het helpt dan bij overbehandeling, ervan uitgaande dat ook de late gevolgen van deze ingreep minder zijn dan bij een operatie.

Door de beperkte inzetbaarheid, is dit ons advies.
Hopelijk kunt u bovenstaande betrekken bij de verdere gedachtenvorming. En wellicht overbodig om te noemen, maar we veronderstellen dat u de zorgverleners zelf betrokken heeft, zowel voor als tegenstanders van de ductoscopie?

Met hartelijke groet,

Cristina Guerrero Paez
Directeur
Borstkankervereniging Nederland (BVN)

21 juni 2022

Goedemorgen,
Wij zullen niet reageren op dit standpunt.
Helaas hebben wij beperkte capaciteit en ligt onze focus op andere aandachtspunten.

Hartelijke groet,

Cristina Guerrero Paez
Directeur
Borstkankervereniging Nederland (BVN)

Reactie Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie en Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Zorginstituut Nederland
Dr. ir. D. Welten
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Onze ref.: 20223291 Utrecht, 14 juli 2022

Betreft: reactie op herziene conceptstandpunt "ductoscopie bij pathologische tepelvloed"

Geachte mevrouw Welten,

Dank voor de toezending van de herziene versie van het conceptstandpunt "ductoscopie bij pathologische tepelvloed".

Namens de Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie en de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde bij deze een korte schriftelijke reactie en antwoorden op de door u gestelde vragen in uw mail van 21 april jl.

Door de aanpassingen welke zijn gedaan ten opzichte van het oorspronkelijke document is het nu een goed onderbouwd en helder standpunt met een duidelijk advies waar wij ons als chirurgen goed in kunnen vinden.

Inhoudelijk hebben wij nog slechts een paar kleine opmerkingen;

- Pagina 16: Uit de flowchart wordt niet geheel duidelijk wat nu de indicatie is om alsnog een microdochectomie te verrichten; 1) wanneer sprake is van niet succesvolle ductoscopie, 2) wanneer een laesie is gevonden welke niet kon worden gebiopteerd, 3) op verzoek van patiënt wanneer sprake is persisterende uitvloed. Wanneer wel een (pre)maligne afwijking wordt gevonden bij ductoscopie zal verdere behandeling plaatsvinden conform richtlijn mammacarcinoom
- Pagina 38: Onder het kopje "terecht niet geopereerd" moet bij XX 5 jaar worden ingevuld.
- In het standpunt wordt op meerdere plaatsen vermeld dat perforatie van een duct als complicatie beschouwd moet worden. Strikt genomen is het pas een complicatie als er sprake is van een ductperforatie welke verdere inspectie onmogelijk maakt

Ten aanzien van de door u gestelde medische inhoudelijke vragen het volgende;

- Welke patiënten worden vervolgd? Dat zijn patiënten met een negatieve testuitslag (geen afwijkingen bij goed beoordeelbare ductoscopie) en aanhoudende klachten. De follow-up termijn welke hierbij wordt gehanteerd is 5 jaar. De follow-up frequentie is eenmaal per jaar, inclusief mammografie. Wanneer wel een intraductale afwijking is gevonden (positieve testuitslag) welke niet volledig endoscopisch te verwijderen is, maar geen (pre)maligniteit bevat, bestaat de keuze tussen gerichte chirurgische excisie of follow-up wanneer sprake blijft van uitvloed. Ook dan is de follow-up periode 5 jaar, met jaarlijkse beeldvorming (in dit geval mammografie en echografie). Wanneer een (pre)maligne afwijking wordt gevonden bij ductoscopie zullen patiënten verder worden behandeld conform de richtlijn mammacarcinoom
- Zijn de aannames dat bij 30% de tepelvloed stopt na positieve ductoscopie en bij vrouwen bij wie de tepelvloed stopt is geen sprake van (pre)maligniteit juist? Hoewel de inschatting dat bij 30% de tepelvloed stopt na positieve ductoscopie wat aan de conservatieve kant is, lijkt het in het kader van dit standpunt een juiste aanname. Wanneer de tepelvloed spontaan stopt, kan er inderdaad van worden uitgegaan dat er geen sprake is van (pre)maligniteit

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht • Postbus 20061, 3502 LB Utrecht
085 - 04 81 460 • nvvh@heelkunde.nl • www.heelkunde.nl • KvK 40476313 • BTW NL006420412B01

- Hoofstuk 6.1.4 kopje "behandelbeleid": Wanneer er sprake is van een positieve testuitslag en aanhoudende tepelvloed, dan zal het beleid afhangen van de vraag of het gelukt is om een biopt af te nemen. Indien een biopt niet mogelijk bleek dan zal gerichte excisie plaatsvinden.
  Wanneer biopt benigne is, dan is wel of niet chirurgische excisie in principe de keus van patiënt (indien geen excisie dan wel follow-up). Bij (pre)maligne biopt behandelen als mammacarcinoom
- Hoofdstuk 6.1.4 kopje "aanname wel/niet opereren"? Onze inschatting is dat dit na negatieve ductoscopie eerder in de buurt van de 30% dan van de 50% ligt.
  Deze keuze lijkt vooral af te hangen van de mate van uitvloed.

Ten aanzien van de vragen ten aanzien van kostenplaatje het volgende

1. Declaratiegegevens ductoscopie:
   - Diagnosecode; 014214 (pathologische tepelvloed)
   - Zorgactiviteit; 33917 (therapeutisch) en 33918 (diagnostisch)
   - Zorgproductcode; 140801006 (operatie mamma middel)
2. Declaratiegegevens microdochectomie:
   - Diagnosecode; 014214 (pathologische tepelvloed)
   - Zorgactiviteit; 033913
   - Zorgproductcode; 140801002 (operatie mamma zwaar)
3. Kosten ductoscopie: Met gebruik endobasket € 1401,33 en zonder gebruik endobasket 1215, 93. Deze kosten zijn berekend obv 80 opeenvolgende patiënten behandeld met ductoscopie in het UMCU.
4. Kosten microdochectomie: De tarieven hiervoor variëren per zorgaanbieder, maar het rekenvoorbeeld in het conceptstandpunt met een tarief van € 2950,00 lijkt realistisch. Kostprijs van de microdochectomie met productcode 140801002 (mamma zwaar) is rond de € 3166.6. Kostprijs van de microdochectomie met productcode 140801006 (mamma middel) is rond de € 2362.02.

Voor wat betreft het waarborgdocument; hiermee gaan wij aan de slag en hopen we in het najaar van 2022 op te kunnen leveren.

Via deze weg willen wij u nogmaals danken voor de uitgebreide aanpassingen aan het oorspronkelijke conceptstandpunt.

In de hoop u hiermee van voldoende informatie te hebben voorzien,

Met vriendelijke groet,

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR HEELKUNDE

Dr. A.J. Witkamp
Voorzitter NVCO

Dr. B.H.P. Elsman
Voorzitter NVvH

Reactie Nederlandse Vereniging voor Radiologie
2 juni 2022

Beste mevrouw Welten,

De NVvR heeft het conceptstandpunt Ductoscopie besproken met het sectiebestuur mammaradiologie. Het sectiebestuur mammaradiologie kan de voorlopige conclusie *'het klinisch nut van ductoscopie bij pathologische tepeluitvloed die langer dan drie maanden persisteert zonder verdenking op maligniteit bij mammografie of echografie, in voldoende mate is aangetoond'* niet onderschrijven.

Het sectiebestuur mammaradiologie heeft vorig jaar (besproken en genotuleerd op de ALV van november 2021) de volgende terugkoppeling gegeven over het onderwerp ductoscopie:
'Ten eerste wordt er gesproken van "pathologische tepeluitvloed" ook bij niet-bloederige tepeluitvloed. Wanneer de literatuur waarnaar verwezen wordt goed bestudeerd wordt is te lezen dat patiënten met niet-bloederige tepeluitvloed een (pre-) maligniteit vrijwel niet voorkomt. Het geeft dus een vertekend beeld wanneer bloederige en niet-bloederige tepeluitvloed op één hoop gegooid wordt. Alleen de auteurs Kamali, Wong en Fisher geven het verschil aan tussen bloederige en niet-bloederige tepeluitvloed, waarbij bij < 5% van de patienten met niet-bloederige tepeluitvloed een (pre-)maligniteit gevonden wordt. De overige auteurs waarnaar verwezen wordt hebben dit niet weergegeven in hun artikel.
Ten tweede, in alle literatuur waarnaar wordt verwezen is de rol van MRI niet beschreven. MRI is een veel minder invasief en vaak een prettiger onderzoek voor vrouwen dan een ductoscopie. Kamali, Wong en Fisher hebben aangegeven dat er soms een mammografie, soms alleen een echo en soms beide hebben gedaan. Geen van alle studies heeft beschreven wat de waarde is van MRI. De meeste hebben voorafgaand aan een ductoscopie geen MRI gekregen. Of een negatieve MRI (in combinatie met echo en mammografie) ook nog een (pre) maliginiteit bij bloederige tepeluitvloed kan aantonen is niet wetenschappelijk onderzocht.'

Het mammasectiebestuur staat nog steeds achter deze terugkoppeling en kan daarom de voorlopige conclusie van het concept standpunt niet ondersteunen.

T.a.v. de vraag *'Welke patiënten worden na een ductoscopische test klinisch gevolgd middels beeldvormend onderzoek? Zijn dat alle patiënten met een negatieve testuitslag, of alleen degenen waarbij de tepeluitvloed aanhoudt? Worden patiënten met een positieve testuitslag maar die geen microdochectomie krijgen ook gevolgd? Hoe lang en hoe frequent worden patiënten gevolgd?'* Deze gegevens zijn bij de NVvR niet bekend.

Met vriendelijke groet,

Karli Hubert
Adviseur kwaliteit en wetenschap NVvR
Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Reactie Zorgverzekeraars Nederland

19 mei 2022

Beste mevrouw Welten,

Het conceptstandpunt Ductoscopie is ter consultatie voorgelegd aan onze leden.

Zij hebben geen aanvullingen, opmerkingen of vragen.

Met vriendelijke groet,

Mevr. dr. Christine Ritoe
Adviserend Geneeskundige
c.ritoe@zn.nl
030-6988289

Zorgverzekeraars Nederland
Sparrenheuvel 16 | 3708 JE ZEIST
c.ritoe@zn.nl