

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/25226>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-07 and may be subject to change.

Vrouwen met erfelijk risico op borstkanker: consensus van chirurgische vertegenwoordigers van de werkgroepen voor erfelijke tumoren ten aanzien van intensieve controle, diagnostiek en preventieve ablatio

A.N.VAN GEEL, E.J.T.RUTGERS, G.C.VOS-DECKERS, J.DE VRIES EN TH.WOBBES*

De snelle ontwikkelingen in de kankergenetica betreffen onder meer de ontdekking van de genen die de oorzaak zijn van het ontstaan van familiair voorkomende borstkanker. Door deze ontwikkelingen worden specialisten die zich bezighouden met de behandeling van de patiënt met borstkanker voor belangrijke klinische problemen gesteld.¹ Het bij gezonde vrouwen aantreffen van genen die tot borstkanker leiden, kan namelijk grote gevolgen hebben. Momenteel zijn er in ons land verscheidene centra die mutaties in het *BRCA1*-gen op chromosoom 17 en in het *BRCA2*-gen op chromosoom 13 kunnen identificeren en het zal niet lang duren of ook andere gen-identificaties zullen voor de dagelijkse praktijk beschikbaar zijn.

Ongeveer 5% van de borstkankerincidentie in Nederland wordt toegeschreven aan erfelijke factoren. Veranderingen in het *BRCA1*-gen vormen de oorzaak bij 30-45% van de families waarin borstkanker de opvallendste tumor is en in meer dan 80% van de families waarin tevens ovariumcarcinoom voorkomt. Een *BRCA1*-mutatie zou voorkomen bij 1,7% van alle vrouwen, waarbij de kans op mutatie extra groot is bij jonge patiënten.² De kans dat een gezonde vrouw met een *BRCA1*-mutatie gedurende haar leven borstkanker krijgt, is ongeveer 85% en het relatieve risico is extreem hoog voor jonge vrouwen: de kans op borstkanker bij gezonde vrouwen onder de 40 jaar is 200 keer zo groot als bij leeftijdgenoten zonder de mutatie.³ Dergelijke gegevens zijn voor het *BRCA2*-gen nog niet bekend.

Eerder werd in dit tijdschrift gesteld dat DNA-diagnostiek met grote behoedzaamheid dient te geschieden en dat de betrokkenen zorgvuldig begeleid dienen te worden in een wetenschappelijke omgeving, waar de

SAMENVATTING

- Vrouwen bij wie een erfelijk vergrote kans op borstkanker is vastgesteld, wenden zich uit ongerustheid vaak tot een chirurg met het verzoek tot het intensief periodiek controleren van de borsten of tot een profylactische verwijdering van het borstweefsel. Dit artikel bevat een consensus van chirurgen uit de 2 kankercentra en de 8 academische ziekenhuizen in Nederland over het beleid terzake.
- Intensieve controle is dan pas geïndiceerd wanneer de kans op borstkanker 2 keer zo groot is als bij vrouwen uit de algemene bevolking.
- De leeftijd waarop controles plaatsvinden, is vanaf 25 jaar of vanaf 5 jaar voor de leeftijd waarop het jongste familielid borstkanker kreeg.
- Voor al dan niet geïdentificeerde gendraagsters uit families met erfelijke borstkanker is ondanks intensieve controle de kans om aan borstkanker te overlijden 7-20%.
- Preventieve dubbelzijdige ablatio mammae wordt pas geadviseerd bij een bewezen genmutatie of bij een levenslang risico op borstkanker groter dan 50%.
- Ook na preventieve chirurgische behandeling dienen de vrouwen zich jaarlijks te laten controleren, omdat er vaak toch enig melkklierweefsel achterblijft.

psychologische en oncologische aspecten en de waarde van periodiek onderzoek en preventieve maatregelen kunnen worden geëvalueerd.⁴ Uit ongerustheid wendt echter een deel van de vrouwen bij wie een hoog risico voor het krijgen van borstkanker is vastgesteld zich tot een chirurg met het verzoek tot het intensief periodiek controleren van de borsten of in het extreme geval tot een profylactische verwijdering van het borstweefsel.

Binnen de chirurgische beroepsgroep is geen overeenstemming over het te volgen beleid. Om deze reden hebben de auteurs als chirurgische vertegenwoordigers van werkgroepen die actief zijn op het gebied van erfelijke tumoren de klinische consequenties van de ontwikkelingen op genetisch gebied met betrekking tot borstkanker op een rij gezet. De daaruit voortvloeiende adviezen kunnen beschouwd worden als een consensus.

INTENSIEVE CONTROLE

Het Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON) en de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (STOET) adviseren vrouwen uit aangetoonde mammacarcinoomfamilies maandelijks zelf borstonderzoek te doen en een halfjaarlijks lichamelijk onderzoek door een ervaren arts en een jaarlijkse mammografie te

*Mede namens de chirurgen uit de overige 5 academische ziekenhuizen in Nederland die deze consensus voorbereidden en die aan het eind van dit artikel worden genoemd.

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Daniel den Hoed Kliniek, afd. Chirurgische Oncologie, Postbus 5201, 3008 AE Rotterdam.

Dr.A.N.van Geel, chirurg.

Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, afd. Chirurgie, Amsterdam.

Dr.E.J.T.Rutgers, chirurg.

Academisch Ziekenhuis, afd. Chirurgie, Maastricht.

Mw.G.C.Vos-Deckers, chirurg.

Academisch Ziekenhuis, afd. Chirurgie, Groningen.

Dr.J.de Vries, chirurg.

Academisch Ziekenhuis, afd. Chirurgie, Nijmegen.

Prof.dr.Th.Wobbes, chirurg.

Correspondentie-adres: dr.A.N.van Geel.

laten verrichten, te beginnen op 25-jarige leeftijd of 5 jaar vóór de leeftijd waarop bij het jongste familielid voor het eerst borstkanker is vastgesteld.⁵ Een dergelijk programma leidt wel tot het frequenter vaststellen van vroegere stadia van borstkanker,^{6,7} maar het is zeker niet waterdicht. Wanneer wij uitgaan van een mortaliteitsreductie van 25-30%, bij een totale 10-jaarssterfte aan borstkanker van 35%,⁸ zal nog steeds circa 20-25% van vrouwen bij wie een mammacarcinoom tijdens de screening wordt vastgesteld vroegtijdig komen te overlijden. Voor de draagsters van een gemuteerd *BRCA1*- of *BRCA2*-gen met een levenslang risico op borstkanker van 80-85% betekent dit dat zij ondanks screening circa 20% kans hebben om toch aan borstkanker te sterven.⁹ Voor de niet als zodanig geïdentificeerde gendraagster voor wie het geschatte risico op grond van familieanamnese is berekend, zijn de getallen anders. Een vrouw met een levenslang risico van 30-45% (dat geldt voor de vrouw met 2 eerstegraadsfamilieleden met borstkanker onder de 50 jaar)¹⁰ heeft, ondanks intensieve controle, een kans van 7-10% te sterven aan borstkanker. De screeningsresultaten ten aanzien van borstkanker zijn dus lang niet optimaal. Er zijn verbeteringen te verwachten van het optimaliseren van de mammografie-techniek en -beoordeling.

Als een vrouw met een verhoogd borstkankerrisico kiest voor regelmatige controle moet natuurlijk het jaarlijks mammogram van optimale kwaliteit zijn en voor de vergelijkbaarheid steeds in hetzelfde instituut gemaakt worden. Het geadviseerde lichamelijk onderzoek kan uitgevoerd worden door elke (lieft zoveel mogelijk dezelfde) arts met ervaring in het borstonderzoek, bij voorkeur in speciale mammapoliklinieken.

DIAGNOSTISCHE MOGELIJKHEDEN

Bij het onderzoek van vrouwen met verhoogd risico staat het uitsluiten van reeds manifeste (pre)maligne afwijkingen in de borsten centraal, omdat bij dat soort afwijkingen het niet alleen meer om profylaxe gaat. Een nauwkeurige palpatie door een ervaren onderzoeker en een mammografie, eventueel aangevuld met echografie, vormen hierbij de basis. De mammografie is de enige onderzoeksmethode die ten aanzien van screening op borstkanker haar waarde heeft bewezen. Dit geldt dan vooral voor de populatie vrouwen van 50-70 jaar, waarin met mammografie een reductie met 30% van de vroegtijdige sterfte aan borstkanker wordt bereikt.¹¹ Voor vrouwen van 40-50 jaar is er waarschijnlijk een beperktere mortaliteitsreductie te verwachten, echter tegen een veel hogere prijs gezien de geringe prevalentie van mammacarcinoom op jongere leeftijd en de moeilijke beoordeelbaarheid vanwege de dan goed ontwikkelde klierschijf. Het is aannemelijk dat mammacarcinoom op jongere leeftijd een grotere groeisnelheid heeft,¹² hetgeen een argument is voor een hogere mammografische frequentie met een mogelijk betere opbrengst.

Door de voorbereidingsgroep wordt bij vrouwen met een erfelijk vergroot risico op borstkanker periodieke controle inclusief (zelf)onderzoek en mammografie geadviseerd, ook bij jongere vrouwen. Hiervoor zijn twee

argumenten aan te voeren. In de eerste plaats wordt 5-10% van de (pre)maligne afwijkingen die wel palpabel zijn niet op het mammogram gezien of onjuist geïnterpreteerd. Dit percentage is groter voor vrouwen jonger dan 50 jaar. Ten tweede wordt dezelfde tendens gezien in het gebruik van de mammografie als screeningsmethode. Ligt de sensitiviteit van dit onderzoek tussen 85 en 95%, voor de jongere vrouwen ligt door de hoge densiteit van het mammaparenchym dit percentage duidelijk lager (60-84%).¹³ Omdat mammacarcinoom bij deze vrouwen met erfelijke predispositie frequent op jongere leeftijd voorkomt, zal juist deze jonge groep veel baat hebben van intensieve controle. Een van de negatieve aspecten is dat interpretaties door radiologen die minder ervaren zijn in de mammografische diagnostiek, het aantal onnodige invasieve ingrepen voor uiteindelijk goedaardige afwijkingen zullen kunnen doen toenemen.¹⁴ De door het onderzoek veroorzaakte onrust zal bij deze groep vrouwen daardoor groter kunnen zijn.

Bij twijfel omtrent gelokaliseerde afwijkingen kan aanvullende informatie worden verkregen door bijvoorbeeld (echogeleide) punctie of röntgengeleide diagnostische excisie. Hiervan kan afgezien worden indien de vrouw al besloten heeft tot preventieve ablatie. MRI of positron-emissietomografie kan nog verder bijdragen tot preoperatieve diagnostiek. In het bijzonder MRI lijkt een veelbelovende aanvulling op de conventionele technieken.^{15,16} Leidt het onderzoek tot de diagnose 'borstkanker', dan dient een borstsparende behandeling in plaats van mamma-amputatie bij deze groep vrouwen te worden afgeraden gezien het blijvend verhoogde risico op borstkanker in het overblijvende borstklierweefsel. Voor de contralaterale zijde kan in overweging worden genomen in dezelfde zitting een preventieve ablatie uit te voeren, met als voordeel dat maar éénmaal narcose nodig is.

PREVENTIEVE CHIRURGIE

Als preventie van borstkanker komt op dit moment alleen een chirurgische verwijdering van het borstklierweefsel in aanmerking. Het besluit tot een preventieve ingreep komt altijd na een langdurige periode van afwezig door de vrouw. De ervaring is dan ook dat bij het eerste contact met de chirurg het besluit al min of meer vaststaat en het gesprek meer gaat over de details van de ingreep. De belangrijkste vraag die wij ons moeten stellen, is in welke mate preventieve ingrepen werkelijk de kans op kanker reduceren. De literatuurgegevens hierover zijn bijzonder schaars.

Vanuit chirurgisch oogpunt is het duidelijk dat preventieve ablatie nooit volledige zekerheid kan bieden. Afhankelijk van de techniek blijft altijd wat klierweefsel achter, soms tot 10% van de totale hoeveelheid als een subcutane mastectomie wordt verricht. Bij 6 van de 1500 vrouwen werd na een gemiddelde follow-upduur van 9 jaar na subcutane mastectomie alsnog borstkanker geconstateerd.¹⁷ Dit percentage zal stijgen naarmate de eventuele risicofactoren groter zijn, zoals uit dierenproeven is gebleken.¹⁸ Dat reductie van de hoeveelheid

borstklierweefsel inderdaad leidt tot een afname van de incidentie van borstkanker blijkt uit een onlangs verschenen epidemiologisch onderzoek.¹⁹ Het betrof echter een groep vrouwen zonder een verhoogde kans op borstkanker. Hoe groot het risico werkelijk is bij vrouwen met erfelijke borstkanker die een preventieve ablatio hebben ondergaan, is niet bekend. Het zal echter duidelijk zijn dat als de vrouw tot deze ingrijpende maatregel heeft besloten, het restrisico zo klein mogelijk dient te zijn. Geadviseerd wordt een reguliere ablatio (inclusief verwijdering van de tepel) te verrichten. Ook dan nog blijft bij ongeveer 30% van de patiënten microscopisch klierweefsel achter.²⁰

Eveneens schaars zijn de gegevens over de pathologische bevindingen bij preventief verwijderde asymptomatische borsten. Een enkele maal wordt een in-situcarcinoom gevonden of zelfs een al infiltrerend carcinoom. Zogenaamde premaligne afwijkingen zouden nog frequenter aanwezig zijn. Interessant is de bevinding dat in het klierweefsel van 5 van 6 preventief verwijderde borsten bij in totaal 3 vrouwen met een erfelijke aanleg, gekloneerde chromosomale afwijkingen werden aangetroffen in combinatie met epitheliale hyperplasie of in-situcarcinoma.²¹ In deze gevallen zou achteraf de preventieve ablatio objectief te rechtvaardigen zijn geweest.

Ablatietechniek. Indien besloten is tot preventieve ablatio, moet altijd een reconstructie worden overwogen en de mogelijkheden met de vrouw worden besproken. Er is geen enkel bezwaar de reconstructie in dezelfde zitting uit te voeren. De incisie voor de preventieve ablatio zal aangepast moeten worden aan de vorm van reconstructie die volgt. Om die reden is het nodig dat de chirurg-oncoloog de plastisch chirurg in een vroeg stadium bij de chirurgische planning betreft en dat de geplande operatie gezamenlijk wordt uitgevoerd. Een zogenaamde subcutane mastectomie met tepelpreservatie geeft onvoldoende bescherming en moet worden afgeraden. Een okselkliertoilet wordt pas in tweede instantie verricht wanneer bij definitief pathologisch onderzoek een infiltrerend mammacarcinoom wordt aangetoond. De primaire, maar ook de secundaire reconstructie kan bestaan uit: (a) een implantaat, eventueel voorafgegaan door behandeling met een weefselexpander; (b) een flap van de M. latissimus dorsi of een myocutane lap van de M. rectus abdominis (zogenaamde 'transverse rectus abdominis musculocutaneous' (TRAM)-flap) eventueel in combinatie met een implantaat. Het implantaat is alleen toepasbaar bij vrouwen die voldoende huid over hebben. Dit kan bereikt worden door bijvoorbeeld een verticale incisie, die bovendien nog cosmetische voordelen biedt. Het implantaat wordt onder de pectorale spieren geplaatst en hindert daardoor de nacontrole niet.²² Hoewel het resultaat vaak voldoende is, is het slechts bij enkele patiënten uitstekend en dan soms pas na meerdere plastisch-chirurgische correcties.

In plaats van een prothese kan een weefselexpander worden toegepast. Deze verbetert het resultaat indien er te weinig huid aanwezig is. De opgerekte huid geeft voorts een betere ptosis van de gereconstrueerde borst.

Nadelen zijn pijn ter plaatse van de injectiepoort en de vele polikliniekbezoeken. Tevens dient de weefselexpander te zijner tijd vervangen te worden door een definitief implantaat.

De M.-latissimus-dorsiflap kan uitstekende resultaten opleveren, vooral wanneer meer volume is gewenst. De reconstructie kan uitgevoerd worden in een redelijk korte operatieduur.

Een TRAM-flap is een excellente reconstructie, maar eist het meeste van zowel de patiënt (wat betreft postoperatief herstel) als de chirurg (wat betreft de duur van de operatie). Desalniettemin is deze vorm van reconstructie zeer attractief, omdat de reconstructie in één zitting bereikt wordt zonder implantaat. Voor beide flap-reconstructies geldt als nadeel dat er een ontsierend extra litteken ontstaat.

Een nadeel van de twee spierlapreconstructies is dat regionale nacontrole minder goed mogelijk is doordat de plastiek zich óp de pectorale musculatuur bevindt. Daarom zijn deze technieken niet de eerste keus bij een primair uitgevoerde reconstructie. In geval van tekort aan eigen huid is deze optie bij secundaire reconstructie een goed alternatief.

Controles na mastectomie. Omdat een preventieve mastectomie niet de absolute zekerheid geeft dat er nimmer borstkanker zal optreden, dienen afspraken te worden gemaakt voor regelmatige controles. Daarbij kan men denken aan zelfcontrole en een jaarlijkse specialistische controle. De waarde van aanvullend beeldvormende diagnostiek is onbekend – de eerste patiënt die na een profylactische ablatio toch een mammacarcinoom kreeg, is reeds beschreven.²³

AANBEVELINGEN

De consensusgroep is van mening dat vrouwen met een sterk verhoogd risico op borstkanker bij voorkeur geïnformeerd en gecontroleerd dienen te worden door gespecialiseerde mammateams op poliklinieken, waar een gezamenlijk spreekuur gehouden wordt door chirurgen, klinisch genetici, plastisch chirurgen, gynaecologen en psychologen.

Intensieve controle is pas dan geïndiceerd wanneer de kans op borstkanker twee keer zo groot is als bij vrouwen uit de algemene bevolking. Deze risico's worden geschat op basis van de uitgebreide familicanamnese en de pathologische bevindingen bij eventuele vroegere mammbiopsieën. De intensieve controle bestaat uit maandelijks zelfonderzoek, halfjaarlijks specialistisch onderzoek en jaarlijkse mammografie, eventueel aangevuld met andere onderzoeksmethoden op strikte indicatie. Met de controles moet begonnen worden vanaf de leeftijd van 25 jaar of vanaf 5 jaar voor de leeftijd waarop het jongste familielid borstkanker kreeg.

Preventieve dubbelzijdige ablatio wordt pas geadviseerd bij een bewezen genmutatie of bij een levenslang risico op borstkanker groter dan 50%. In dat laatste geval wordt in principe altijd genetisch onderzoek geadviseerd. Tevens wordt contralaterale preventieve ablatio voorgesteld bij patiënten met een duidelijk verhoogd risico en bij wie tijdens onderzoek een (pre)maligne af-

wijking is vastgesteld. Bij de preventieve ablatio dient zoveel mogelijk mammaparenchym te worden verwijderd, dat wil zeggen inclusief de tepel. De mogelijkheid van een directe reconstructie van de borsten moet met de vrouw worden besproken. Indien ook besloten is tot laparoscopische dubbelzijdige ovariëctomie is het niet bezwaarlijk deze ingreep direct na de preventieve mamma-ablatio te verrichten. Ook na preventieve chirurgische behandeling dienen de vrouwen zich jaarlijks te laten controleren.

Uiteindelijk zal de keuze voor intensieve preventieve controle of preventieve ablatio totstandkomen na gesprekken waarin de voor- en nadelen van beide mogelijkheden uitvoerig aan de orde moeten komen. Om die reden kunnen de hier gegeven adviezen slechts dienen als leidraad, waarna de vrouw tenslotte zelf de beslissing neemt.

De andere chirurgen uit de academische ziekenhuizen in Nederland die in de consensusgroep zaten, waren: dr.R.A.E.M. Tollenaar, Academisch Ziekenhuis Leiden, dr.A.Hennipman, Academisch Ziekenhuis Utrecht, dr.J.Tinnemans, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, prof.dr.S.Meijer, Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Amsterdam en dr.C.H.J.van Eijck, Academisch Ziekenhuis Rotterdam.

ABSTRACT

Women with a hereditary risk of breast cancer: consensus of surgical representatives of the study groups for hereditary tumours with regard to intensive follow-up, diagnosis and preventive resection

– Women in whom a hereditary increased risk of breast cancer is established are often moved by anxiety to ask a surgeon for intensive periodical checking of the breasts or prophylactic resection of breast tissue. This article contains a consensus on the relevant policy reached by surgeons from the two cancer centres and eight university hospitals in the Netherlands.

– Intensive follow-up is indicated only when the risk of breast cancer is twice as high as in women from the population in general.

– The age from which check-up examinations are carried out is from 25 years or from 5 years before the age at which the youngest relative developed breast cancer.

– For female gene carriers from families with hereditary breast cancer, whether or not identified, the risk of death from breast cancer in spite of intensive follow-up is 7-20%.

– Preventive bilateral mastectomy is recommended only in case of a demonstrated gene mutation or a life-long risk of breast cancer in excess of 50%.

– Even after preventive surgical treatment, women should report annually for examination, because frequently a little mammary tissue remains behind.

LITERATUUR

- ¹ Wobbes Th, Hut PKH. De behandeling van de patiënte met borstkanker: tijd voor bezinning. Ned Tijdschr Geneesk 1995;4:8-10.
- ² Ford D, Easton D, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. Am J Hum Genet 1995;57:1457-62.
- ³ Ford D, Easton D, Bishop D, Narod S, Goldgar D. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet 1994;343:692-5.

- ⁴ Oosterwijk JC, Devilee P, Meijers-Heijboer EJ, Menko FH, Klijn JGM, Cornelisse CJ. Klonering van het eerste gen voor borst-/ovariumkanker (BRCA1), kartering van een tweede genlocus (BRCA2) en de consequenties voor de klinische praktijk. Ned Tijdschr Geneesk 1995;139:421-3.
- ⁵ Vasen HFA, Devilee P. Periodiek onderzoek van families met een erfelijke predispositie voor mammacarcinoom. Ned Tijdschr Geneesk 1993;137:2350-4.
- ⁶ Vasen HFA, Beex LVAM, Cleton FJ, Collette HJ, Dongen JA van, Leeuwen FE van, et al. Clinical heterogeneity of hereditary breast cancer and its impact on screening protocols: the Dutch experience on 24 families under surveillance. Eur J Cancer 1993;29A:1111-4.
- ⁷ Tilanus-Linthorst MMA, Bartels CCM, Obdeijn AI, Kuenen-Boumeester V, Klijn JG, Oudkerk M. Gunstige resultaten van periodieke controle bij vrouwen met een verhoogd risico van borstkanker; een retrospectief onderzoek. Ned Tijdschr Geneesk 1995;139:445-9.
- ⁸ Coebergh JWW, Heijden LH van der, Janssen-Heijne MLG. Cancer incidence and survival in South-East of the Netherlands 1955-1994. Eindhoven: Integraal Kankercentrum Zuid, 1995:54-6.
- ⁹ Rutgers EJTh, Peterse JL, Besnard APE, Hijdenaal MM. Gunstige resultaten van periodieke controle bij vrouwen met een verhoogd risico van borstkanker; retrospectief onderzoek. Ned Tijdschr Geneesk 1995;139:1054-5.
- ¹⁰ Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, Merajver SD, Rebbeck TR, Garber JE, et al. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. A guide for clinicians. JAMA 1995;273:577-85.
- ¹¹ Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. Lancet 1993;341:973-8.
- ¹² Peer PGM, Dijk JAAM van, Hendriks JHCL, Holland R, Verbeek ALM. Age-dependent growth rate of primary breast cancer. Cancer 1993;71:3547-51.
- ¹³ Tåbår L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE, Gad A, Grøntoft O. Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. Radiol Clin North Am 1992;30:187-210.
- ¹⁴ Collins FS. BRCA1 – lots of mutations, lots of dilemmas. N Engl J Med 1996;334:186-8.
- ¹⁵ Boetes C, Barentsz JO, Mus RD, Sluis RF van der, Erning LJ van, Hendriks JH, et al. MR characterization of suspicious breast lesions with a gadolinium-enhanced TurboFLASH subtraction technique. Radiology 1994;193:777-81.
- ¹⁶ Boetes C, Mus RDM, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, et al. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. Radiology 1995;197:743-7.
- ¹⁷ Permissi VR, Capozzi A. Subcutaneous mastectomy data: a final statistical analysis of 1500 patients. Aesthetic Plast Surg 1989;13:15-21.
- ¹⁸ Wong JH, Jackson CF, Swanson JS, Palmquist MA, Oyama AA, Miller SH, et al. Analysis of the risk reduction of prophylactic partial mastectomy in Sprague-Dawley rats with 7,12-dimethylbenzanthracene-induced breast cancer. Surgery 1986;99:67-71.
- ¹⁹ Baasch M, Nielsen SF, Engholm G, Lund K. Breast cancer incidence subsequent to surgical reduction of the female breast. Brit J Cancer 1996;73:961-3.
- ²⁰ Temple WJ, Lindsay RL, Magi E, Urbanski SJ. Technical considerations for prophylactic mastectomy in patients at high risk for breast cancer. Am J Surg 1991;161:413-5.
- ²¹ Teixeira MR, Pandis N, Gerdes AM, Dietrich CU, Bardi G, Andersen JA, et al. Cytogenic abnormalities in an insitu ductal carcinoma and five prophylactically removed breasts from members of a family with hereditary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1996;38:177-82.
- ²² Vrie W van de, Geel AN van, Tjong Joe Wai R, Wijthoff SJM, Borel Rinkes IHM, Wiggers Th. Eerste resultaten van directe reconstructie van de borst na mastectomie. Ned Tijdschr Geneesk 1994;138:1949-53.
- ²³ Ziegler LO, Kroll SS. Primary cancer after prophylactic mastectomy. Am J Clin Oncol 1991;14:451-4.

Aanvaard op 23 december 1996