

KLINISCHE LES

Geen aangetoonde genmutatie, maar toch preventieve contralaterale mastectomie

BEGELEIDING EN BEHANDELING VAN VROUWEN ZONDER MEDISCHE INDICATIE

Louis de Jong, Taco M.A.L. Klem, Mieke Groen, Linetta B. Koppert, Rogier A. Oldenburg en Wietske W. Vrijland

DAMES EN HEREN,

Vrouwen met een mammacarcinoom in het verleden maar zonder verhoogd oncogenetisch risico vragen soms of ze in aanmerking komen voor een preventieve contralaterale mastectomie (PCM). Er is weinig literatuur beschikbaar over deze situatie. Aan de hand van casuïstiek en de beschikbare literatuur beschrijven wij de dilemma's en de keuzes die gemaakt worden voor deze patiëntengroep.

In Nederland wordt jaarlijks bij ruim 14.000 vrouwen een mammacarcinoom geconstateerd (bron: Integraal Kankercentrum Nederland, www.iknl.nl). Na de behandeling heeft een beperkt aantal patiënten de wens om een PCM te ondergaan. Voor patiënten met een genmutatie in *BRCA1* of *BRCA2* is de meerwaarde van een PCM aangetoond.¹ Naast deze mutaties is recent de *CHEK2**1100delC-mutatie aan het standaardpakket voor genetische diagnostiek toegevoegd.² Voor vrouwen met deze laatste mutatie wordt een PCM niet geadviseerd; een jaarlijkse screening met een mammografie in de leeftijd van 35-60 jaar is voldoende.³ Patiënten met een van deze mutaties komen niet aan de orde in dit artikel.

Patiënten zonder genmutatie vragen meestal om een PCM omdat ze bang zijn borstkanker aan de contralaterale zijde te krijgen. De toename in mogelijkheden van mammarreconstructie lijkt het aantal verzoeken te vergroten.³ Patiënten veronderstellen dat een PCM het risico op een tweede carcinoom verkleint en daarmee de prognose verbetert, maar hiervoor is geen wetenschappelijk bewijs. Wereldwijd is er een toename van het aantal vrouwen zonder genmutatie dat een PCM ondergaat.⁴⁻⁶

In dit artikel gaan we in op de vraag of de risico's van de operatie opwegen tegen de voordelen van een PCM voor patiënten zonder *BRCA1/2*-mutatie.⁷ Het grootste gedeelte van de vrouwen zonder verhoogd oncogenetisch risico zal namelijk geen contralateraal mammacarcinoom ontwikkelen.^{8,9} De prognose wordt bepaald door de stadiëring van het primaire carcinoom en niet zozeer door het risico op een contralateraal mammacarcinoom. Hieronder bespreken we 3 casussen waarin een PCM werd uitgevoerd bij een patiënte zonder verhoogd oncogenetisch risico.

Franciscus Gasthuis en Vlietland, Rotterdam.

Afd. Chirurgie: L. de Jong, MSc, coassistent; dr. T.M.A.L. Klem en dr. W.W. Vrijland, chirurgen.

Afd. Medische psychologie: M. Groen, klinisch psycholoog. Erasmus MC, Rotterdam.

Afd. Chirurgie: dr. L.B. Koppert, chirurg.

Afd. Klinische Genetica: dr. R.A. Oldenburg, klinisch geneticus.

Contactpersoon: dr. W.W. Vrijland (w.vrijland@franciscus.nl).

Patiënt A, een 44-jarige vrouw, bezoekt onze polikliniek vanwege een zwelling in de rechter mamma en een ver-grote lymfeklier rechts axillair. Haar voorgeschiedenis is blanco, maar haar moeder werd op 77-jarige leeftijd gediagnosticeerd met een mammacarcinoom.

Na een gecompliceerd en langdurig diagnostisch proces blijkt er sprake van een lobulair carcinoom (Bloom-Richardson(BR)-graad I, pTc1N3Mx, oestrogeenreceptor(ER)-positief, progesteronreceptor(PR)-positief, HER2/Neu-negatief). We besluiten een lumpectomie rechts met okselklierdissectie te verrichten, waarna een ablatio mammae volgt vanwege irradicaliteit. Als nabehandeling krijgt patiënte chemotherapie, locoregionale radiotherapie en antihormonale therapie. Genetisch onderzoek toont geen mutaties aan in *BRCA1*, *BRCA2* of *CHEK2**1100delC.

Patiënte komt 4 jaar later naar de poli met de wens een PCM links met directe reconstructie te ondergaan, gecombineerd met een mamma-reconstructie rechts. In het gesprek met haar chirurg geeft patiënte blijk van goed inzicht in de consequenties en risico's van een PCM en het feit dat de ingreep de prognose niet verbetert. Er wordt een mammogram gemaakt, waarna zij wordt verwezen naar de klinisch psycholoog. In dit gesprek komt naar voren dat haar wens is ingegeven door het moeizame diagnostische proces en de belasting die zij ervoer door de follow-up. De chirurg en patiënte besluiten vervolgens samen tot een PCM.

Een jaar na het verzoek wordt rechts een reconstructie uitgevoerd met een lap van de M. latissimus dorsi en een 'tissue expander'. Links wordt na de PCM alleen een tissue-expander geplaatst. Histologisch onderzoek van de linker mamma toont geen afwijkingen. Hierna volgen nog in totaal 4 operaties voor het inbrengen van de definitieve protheses, en vanwege infecties en malpositie van de protheses.

Patiënte is later niet tevreden over het cosmetische resultaat van de operaties, maar heeft geen spijt van de PCM omdat haar angst voor een tweede mammacarcinoom sterk verminderd is. Haar fysieke gezondheid is hersteld, maar mentaal hebben de operaties hun tol geëist. Patiënte heeft een burn-out gekregen en heeft tijdelijk niet gewerkt.

Patiënt B is een 50-jarige vrouw. Zij komt eerder dan gepland naar onze poli omdat ze sinds kort een zwelling mediaal in de linker mamma heeft. Ze was 16 jaar geleden gediagnosticeerd met een tubulair mammacarcinoom (pT1NoMo) links, waarvoor zij een lumpectomie en okselkliertoilet onderging en adjuvante radiotherapie kreeg. Sindsdien komt ze jaarlijks naar de poli voor controle met lichamelijk onderzoek en een mammogram.

Bij beeldvormend onderzoek wordt de nieuwe zwelling geëvalueerd als BI-RADS 5 ('zeer waarschijnlijk

maligne'); met histologisch onderzoek wordt een tweede mammacarcinoom bevestigd. Het is een weinig gedifferentieerd adenocarcinoom (BR-graad III, pT2NxMo, ER/PR-negatief, HER2/Neu-negatief). Patiënte ondergaat een ablatio mammae links en krijgt adjuvante chemotherapie. We verwijzen haar naar de klinisch geneticus, maar er wordt geen mutatie aangetoond in *BRCA1*, *BRCA2* of *CHEK2**1100delC.

Na 4 jaar uit patiënte de wens een PCM rechts te ondergaan. In het gesprek met haar chirurg heeft patiënte goed inzicht in de risico's van een PCM en het feit dat haar prognose wordt bepaald door haar eerdere mammacarcinoom. Er wordt een mammogram gemaakt dat geen afwijkingen laat zien. De chirurg verwijst haar daarop naar de klinisch psycholoog. Uit dit consult blijkt dat de wens is ingegeven door verlies aan vertrouwen in haar lichaam nu in dezelfde mamma tweemaal een carcinoom is ontstaan. De chirurg en patiënte besluiten tot een PCM, die kort daarop wordt uitgevoerd.

Bij controle op de poli geeft patiënte aan dat ze niet meer bang is voor een nieuw mammacarcinoom en dat ze tevreden is over het resultaat van de operaties.

Patiënt C is een 45-jarige vrouw. Vanwege een positieve familieanamnese – onder anderen haar moeder had bilateraal mammacarcinoom op respectievelijk 41- en 43-jarige leeftijd – ondergaat zij screeningsmammografie. Patiënte blijkt een tubulair carcinoom (pT1bNo, BR-graad I, ER/PR-positief, HER2/neu-negatief) in de rechter mamma te hebben. Zij ondergaat een lumpectomie rechts met schildwachtklierprocedure, gevolgd door radiotherapie. Na 8 jaar wordt ze ontslagen uit de follow-up.

Niet langer daarna wordt een mammacarcinoom ontdekt bij haar 44-jarige zus, eveneens tijdens screening. Genetisch onderzoek bij deze zus toont geen *BRCA1/2*- of *CHEK2**1100delC-mutatie. Na multidisciplinair overleg ondergaat de zus een dubbelzijdige ablatio met directe reconstructie.

Op basis van de veranderde familieanamnese en na bespreking in de Werkgroep Erfelijke Tumoren van het Erasmus MC concluderen we dat patiëntes risico op een mammacarcinoom is verhoogd. Haar risico om ooit borstkanker te ontwikkelen ('lifetime'-risico) is nu 30-40%. Het advies is dan vanaf 35-jarige leeftijd jaarlijkse mammografie, gecombineerd met lichamelijk onderzoek door een deskundige. Na het 60e jaar kan patiënte deelnemen aan het bevolkingsonderzoek. Na overleg in de werkgroep wordt op basis van het veranderde lifetime-risico en de aangepaste screeningsadviezen besloten patiënte terug te roepen voor screening.

Bij controle wordt patiënte gediagnosticeerd met een contralateraal mammacarcinoom. Na uitgebreide counseling kiest zij samen met haar behandelteam voor een

NIEUWE BORSTEN IS GEEN APPELTJE-EITJE

Door Lucas Mevius, nieuwsredacteur NTVG

Marion kreeg in 2009 op 47-jarige leeftijd de diagnose 'borstkanker'. Een paar jaar eerder had zij al een niet-kwaadaardig knobbeltje in haar borst.

'Ik voelde opnieuw een knobbeltje in mijn borst; er zijn toen verschillende onderzoeken en puncties geweest die allemaal goed leken te zijn. Het knobbeltje groeide niet. Op een gegeven moment voelde ik iets onder mijn oksel. Toen hebben ze daar in het ziekenhuis in geprikt en bleek het toch om een kwaadaardige tumor te gaan.' Marion vertelt dat de aarde onder haar voeten trilde. 'Ik stond in de pannetjes te roeren toen de telefoon ging. De volgende dag moest ik direct komen.'

In overleg met de chirurg koos Marion voor een borstsparende operatie. 'Hij vertelde dat ik met zo'n operatie en bestralingen een even grote overlevingskans had als met een amputatie. Enkele weken na de operatie bleek dat de snijvlakken niet schoon waren en moest mijn borst er alsnog af.' Na de operatie kreeg Marion chemo-, radio- en hormoontherapie. 'En mijn eierstokken zijn verwijderd. Toen was ik even klaar, want ze wilden niet direct m'n andere borst verwijderen omdat de kans op een tumor in de andere borst veel kleiner was dan de kans op een recidief.' Achteraf denkt Marion dat het goed is om niet direct preventief de andere borst te verwijderen, 'omdat je rond diagnose en behandeling in paniek bent en een beslissing zou kunnen nemen waar je later spijt van krijgt'.

Ondanks het feit dat Marion geen draagster is van BRCA1/2-mutaties zou het haar niets verbazen als haar borstkanker familiair is. Haar oma, tante en nicht hadden ook borstkanker. 'En mijn moeder heeft altijd goedaardige borsttumoren gehad, en later ook nog borstkanker: 3 tumoren in 2 borsten.'

Na alle behandelingen heeft Marion besloten om haar andere borst preventief te laten verwijderen. 'Ik bedacht om mezelf na een paar jaar, voor mijn 50e verjaardag, een paar nieuwe borsten cadeau te doen. "En dan laat ik die andere meteen preventief verwijderen." Zo heb ik het bedacht en dat was voor de chirurg oké.'

Marion wilde niet het risico lopen op kanker in haar andere borst. 'Ik had een soort voorgevoel: het komt vast nog een keertje terug. Opperuimd staat netjes, zeg maar. Voor piekeren had ik niet zo veel tijd want ik werkte heel veel, maar ik had wel een heel basaal gevoel van een tijdbom die weg moest.' Marions andere borst werd geamputeerd rond dezelfde tijd dat haar moeder borstkanker kreeg. 'Dat heeft mij erg gesterkt in het idee dat het een goede keuze is geweest.' Marion weet niet of zij haar andere borst weg had laten halen als reconstructie niet mogelijk was geweest. 'Het feit dat je een reconstructie kunt laten doen maakt de keuze veel makkelijker.' De protheses leverden Marion veel gedoe en nieuwe operaties op. 'Ik heb een enorm abces gehad, lekke expanders, en twee keer is een van de protheses gedraaid. Bij die laatste keer, toen ik vijf keer in anderhalf jaar onder het mes geweest was, was ik het helemaal zat. Toen heb ik om een ronde prothese gevraagd, want ik had gelezen dat het niet uitmaakt als die draaien. Maar daar was helaas toch ook iets raars mee aan de hand. Na de operatie zag ik direct dat de ene borst veel groter was dan de andere. Ik had er destijds een kleinere prothese in kunnen laten zetten, maar daar had ik de puf niet meer voor. Alle narcoses hadden hun tol geëist. Dat vind ik wel belangrijk in de voorlichting aan vrouwen die voor deze keuze staan. Op de poli Plastische Chirurgie werd eigenlijk niet gesproken over mogelijke complicaties. Misschien ben ik een pechvogel, maar voor mij is het echt zwaar geweest. Door de combinatie van alle operaties en mijn zware baan ben ik uiteindelijk in een burn-out geraakt.'

Marions ene borst was met een rugspier gemaakt. 'Die voelde fijn, was zacht en zag er goed uit. Maar die andere voelde als een meloen die op mijn borstkas lag.' Onlangs is Marion opnieuw geopereerd. 'In beide borsten zijn nieuwe protheses geplaatst en er is met lipofilling gewerkt. Dit geeft een mooi, zacht en warm resultaat. En nu maar hopen dat de protheses goed op zijn plaats blijven zitten en dat dit voorlopig echt mijn laatste operatie is geweest. Nieuwe borsten is dus niet appeltje-eitje voor mij geweest.'

Marion is dezelfde persoon als patiënt A in artikel D432. Zij is geïnterviewd door Lucas Mevius en heeft toestemming gegeven voor publicatie. Haar naam is gefingeerd.

schildwachtklierprocedure, gevolgd door een dubbelzijdige ablatie met directe reconstructie. Patiënte heeft een ductaal carcinoma in situ graad III van 2,5 cm en een schone schildwachtklier. Na enkele maanden vervangen we de tissue-expanders door definitieve siliconenprotheses en voeren beiderzijds een tepelreconstructie uit. Na de operaties voelt patiënte zich goed en is haar angst voor een nieuw mammacarcinoom verdwenen.

BESCHOUWING

Voor patiënten met borstkanker maar zonder bewezen erfelijke belasting is er op dit moment geen wetenschap-

pelijke onderbouwing om een preventieve contralaterale mastectomie te verrichten. Toch blijkt uit de beschreven casuïstiek en de literatuur dat bepaalde patiënten dit wel willen.³⁻⁷ Goede uitleg over de prognose is dan belangrijk: deze wordt bepaald door het primaire mammacarcinoom en niet door een PCM.

Bij een familiale belasting zonder bewezen BRCA1/2- of CHEK2*1100delC-mutatie is het advies van een multidisciplinaire werkgroep, inclusief klinisch geneticus, essentieel. De prognose ten aanzien van het primaire mammacarcinoom, het risico op een contralateraal carcinoom en de familieanamnese moeten ten minste besproken worden in het multidisciplinaire team. Ook na goede

LEERPUNTEN

- **Vrouwen met een mammacarcinoom in de voorgeschiedenis zonder aangetoonde erfelijke oorzaak vragen regelmatig of ze in aanmerking komen voor een preventieve contralaterale mastectomie (PCM).**
- **Bij vrouwen met borstkanker maar zonder verhoogd onco-genetisch risico geeft een PCM geen overlevingswinst, maar voor sommige heeft deze operatie wel meerwaarde.**
- **Er is op dit moment geen richtlijn die hulp kan bieden bij de beslissing omtrent de wens voor een PCM.**
- **Bij de begeleiding en behandeling van vrouwen die een PCM willen, biedt een standaardwerkwijze met een multidisciplinair team houvast.**

uitleg willen sommige patiënten toch een PCM. Daarmee wordt de PCM een ingreep die met name is gericht op angstreductie en verbetering van kwaliteit van leven. Dit vraagt om gezamenlijke besluitvorming ('shared decision-making') op basis van het gegeven advies. Bovenstaande casussen geven een beeld van hoe een behandeltraject er vervolgens uit kan zien. Een PCM kan patiënten zoals de onze weer controle geven over hun angst en over hun leven.

DE PRAKTIJK

Onlangs zijn het Antoni van Leeuwenhoek/NKI en het Erasmus MC in samenwerking met andere ziekenhuizen een omvangrijk onderzoeksproject begonnen waarin het risico op een contralateraal mammacarcinoom in kaart wordt gebracht in verschillende patiëntengroepen. Op basis van gegevens uit Nederlandse en internationale databanken van borstkankerpatiënten zal een online-beslissingsmodel worden ontwikkeld voor behandelaars en patiënten. Naar verwachting heeft dit model grote waarde voor de begeleiding van vrouwen die om een PCM vragen voor wat betreft hun individuele risico op een tweede carcinoom. Tot die tijd zullen patiënte en behandelaar samen moeten beslissen of de PCM wordt uitgevoerd.

In onze kliniek komt bij de huidige behandeling van patiënten zonder aangetoonde erfelijke oorzaak daarom een aantal onderdelen standaard aan de orde. De eerste uitleg omvat de prognose van het primaire – al dan niet behandelde – mammacarcinoom, het risico op een contralateraal carcinoom en de afwezigheid van overlevingswinst door een PCM. Als de familieanamnese hiertoe aanleiding geeft en het eerder niet is aangeboden, volgt klinisch-genetisch onderzoek. Als het doel vermindering

van angst of onzekerheid is, leggen we uit dat hiervoor op dit moment geen wetenschappelijke onderbouwing is. Ook geven we uitleg over het risico op operatiecomplicaties die invloed kunnen hebben op het geestelijk en lichamelijk welzijn van de patiënte.

Om een contralateraal mammacarcinoom uit te sluiten wordt een mammogram gemaakt. Als een patiënte de wens een PCM te ondergaan blijft houden, volgt na het multidisciplinaire overleg een verwijzing naar een klinisch psycholoog. Deze doet een preoperatieve screening en geeft eventueel psycho-educatie en begeleiding.

Het nut van dit consult staat niet vast en er is geen standaardwerkwijze voorhanden. Afstemming tussen de chirurg en klinisch psycholoog is noodzakelijk. De diagnostiek is gericht op het uitsluiten van actuele psychologische aandoeningen, waardoor de coping met de ingreep bemoeilijkt kan worden, zoals bij patiënten met 'body dysmorphic disorder'. Chirurgie is dan niet effectief en dient vermeden te worden.¹⁰ Andere problematiek is niet per se een reden om geen PCM te verrichten, maar het kan wel verstandig zijn de patiënte hiervoor eerst te behandelen alvorens te opereren.

Dames en Heren, hoewel hun prognose hierdoor niet wordt verbeterd, willen sommige patiënten met een mammacarcinoom zonder aangetoonde erfelijke oorzaak toch een preventieve contralaterale mastectomie. Voor een aantal van hen heeft de operatie mogelijk meerwaarde omdat deze hun angst voor een tweede mammacarcinoom kan verminderen en kwaliteit van leven kan verbeteren. Nader onderzoek naar individuele risico's op een tweede carcinoom en naar de beste begeleiding van patiënten met deze wens is nodig. Ons hier beschreven behandeltraject kan een handreiking zijn voor professionals die te maken krijgen met deze patiëntengroep. Vanwege de verschillende morele, psychologische en fysieke dilemma's van de operatie moet een besluit worden genomen aan de hand van een multidisciplinair advies en met inbreng van de patiënte. Actuele psychologische aandoeningen moeten worden uitgesloten. Als besloten wordt tot een PCM, is begeleiding door een klinisch psycholoog aanbevolen.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 11 november 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D432

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D432**

LITERATUUR

- 1 Heemskerk-Gerritsen BAM, Rookus MA, Aalfs CM, et al; HEBON. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer*. 2015;136:668-77.
- 2 Adank MA, Hes FJ, van Zelst-Stams WA, van den Tol MP, Seynaeve C, Oosterwijk JC. CHEK2-mutatie in Nederlandse borstkankerfamilies. Uitbreiding van de genetische diagnostiek op borstkanker. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2015;159:A8910.
- 3 Hwang ES, Locklear TD, Rushing CN, et al. Patient-reported outcomes after choice for contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol*. 2016;34:1518-27.
- 4 King TA, Sakr R, Patil S, et al. Clinical management factors contribute to the decision for contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol*. 2011;29:2158-64.
- 5 Zeichner SB, Ruiz AL, Markward NJ, Rodriguez E. Improved long-term survival with contralateral prophylactic mastectomy among young women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:1155-62.
- 6 Güth U, Myrick ME, Viehl CT, Weber WP, Lardi AM, Schmid SM. Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy - a trend made in USA? *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:296-301.
- 7 Bedrosian I, Hu CY, Chang GJ. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:401-9.
- 8 Herrinton LJ, Barlow WE, Yu O, et al. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project. *J Clin Oncol*. 2005;23:4275-86.
- 9 McDonnell SK, Schaid DJ, Myers JL, et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:3938-43.
- 10 Crerand CE, Phillips KA, Menard W, Fay C. Nonpsychiatric medical treatment of body dysmorphic disorder. *Psychosomatics*. 2005;46:549-55.