

Tilburg University

Pijn in de borsten

Roukema, J.A.; van der Heul, C.

Published in:
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

Publication date:
1998

[Link to publication in Tilburg University Research Portal](#)

Citation for published version (APA):
Roukema, J. A., & van der Heul, C. (1998). Pijn in de borsten. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 142(12), 628-633.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Voor de praktijk

Pijn in de borsten

J.A.ROUKEMA EN C.VAN DER HEUL

Pijn in één of beide borsten is een veelvoorkomende klacht bij vrouwen die de huisarts bezoeken. Ook wanneer zij naar een chirurg worden verwezen ter evaluatie van een borstafwijking noemt meer dan de helft van de patiënten pijn als belangrijk symptoom. Angst voor borstkanker blijft de voornaamste drijfveer voor een bezoek aan de huisarts, terwijl toch 40% van alle jonge vrouwen in meer of mindere mate last heeft van premenstruele pijn in de borsten en het klachtenpatroon onder de noemer 'mastopathie' in damesbladen veelvuldig aan de orde komt. Bij de besluitvorming ten aanzien

St. Elisabeth Ziekenhuis, afd. Heelkunde, Postbus 90.151, 5000 LC Tilburg.
Dr.J.A.Roukema, chirurg; dr.C.van der Heul, internist.
Correspondentieadres: dr.J.A.Roukema.

SAMENVATTING

- Veel vrouwen hebben gedurende kortere of langere tijd last van soms heftige pijn in de borsten. Over de werkelijke oorzaak van deze pijn is vooralsnog weinig bekend.
 - Hoewel de angst van veel vrouwen dat de pijn een symptoom van borstkanker is zelden gegrond blijkt te zijn, dient onderzoek primair deze mogelijkheid uit te sluiten.
 - Voor de meeste vrouwen vormt geruststelling dat het geen borstkanker is voldoende behandeling.
 - Indien de klachten zo ernstig zijn dat ze de kwaliteit van leven duidelijk nadelig beïnvloeden en de mogelijkheid van een maligniteit door onderzoek zeer onwaarschijnlijk is geworden, kan medicamenteuze therapie worden overwogen.
 - Chirurgische behandeling van diffuse borstpijnen moet worden afgeraden.
-

van diagnostiek en behandeling moet met die angst rekening worden gehouden.¹⁻⁴

ETIOLOGIE EN TERMINOLOGIE

Pogingen om het klachtenpatroon van pijn in de borsten te verklaren hebben in de loop der jaren geleid tot speculaties die variëren van ovariële beïnvloeding tot neurotische karakterstructuren,⁵⁻⁷ maar in feite is over de werkelijke oorzaak vooralsnog maar weinig bekend. Inherent aan deze onduidelijkheid is de veelheid aan namen die in de loop der jaren ook in de Nederlandse literatuur opdook om het klachtenpatroon onder één noemer te brengen, zoals 'mastopathie', 'mastodynïe', 'mastalgia' en 'fibrocysteuze ziekte'.^{4,8} Om verwarring te voorkomen, spreken wij in dit artikel slechts over 'pijn in de borsten'.

Gedurende elke menstruele cyclus treden in de normale borst structurele en functionele veranderingen op, onder meer onder invloed van wisselingen en veranderingen in de circulerende progesteron-, oestradiol- en prolactineconcentraties.^{1,9,10} De balans tussen het epitheel en het stroma van de borstklieren lijkt hierbij van belang.

Er zijn aanwijzingen dat de meeste klachten bij benigne borstafwijkingen, zoals een gespannen gevoel, zwelling en pijn, zijn terug te voeren op een disbalans van de genoemde elementen op lobulair niveau, andere theorieën spreken over het al dan niet aantoonbaar zijn van een relatie met methylxanthinegebruik (koffie) en deficiëntie aan essentiële vetzuren,¹¹⁻¹⁵ maar veel in deze neuro-endocriene keten blijft vooralsnog onopgehelderd.^{16,17}

Premenstruele zwelling met pijn en postmenstruele volumereductie van de borsten zijn in feite symptomen van een fysiologisch proces en kunnen daarom moeilijk als pathologisch geïdentificeerd worden. Ook wanneer weefseldiagnostiek wordt verricht, blijken microcysteuze afwijkingen van borstweefsel nauwelijks vaker voor te komen bij vrouwen met dan bij vrouwen zonder klachten over pijn in de borsten.⁸

Cyclus- en niet-cyclusgebonden pijn. Omdat classificatie op basis van oorzakelijke factoren of weefseldiagnostiek niet nuttig is gebleken, wordt gewoonlijk onderscheid gemaakt tussen cyclus- en niet-cyclusgebonden pijn. Meestal is er een cyclusgebonden patroon waarbij de pijnklachten premenstrueel beginnen en 1-4 weken kunnen aanhouden. Bij de betrokken vrouwen is vrijwel altijd tevens sprake van één of meer nodulaire zwellingen in de borst, gewoonlijk in het buitenste, bovenste kwadrant. De pijn straalt vaak uit naar de oksel en de ipsilaterale arm. De klachten kunnen uni- of bilateraal zijn, variëren van een gespannen gevoel, via geen aanraking van de borsten kunnen verdragen tot niet kunnen bewegen of slapen van de pijn; vaak zijn de klachten tamelijk diffuus van karakter.

Bij ongeveer eenderde van de vrouwen zijn de klachten onafhankelijk van de menstruele cyclus en komen dan ook soms na de menopauze voor. De pijn is vaak goed lokaliseerbaar, terwijl een palpabele afwijking minder vaak voorkomt dan bij vrouwen met een cyclus-

gebonden klachtenpatroon. Behalve aan de eerder beschreven etiologie moet men bij niet-cyclusgebonden klachten ook denken aan oorzaken zoals scleroserende adenosis, ductectasieën en vetnecrose ten gevolge van een trauma.³ Ook kan het gaan om het syndroom van Tietze of om laterale thoraxwandpijn, niet direct gebonden aan borstklierweefsel.^{1,3,7}

DE ANGST VOOR BORSTKANKER

In de westerse wereld neemt de incidentie van borstkanker alleen maar toe en inmiddels wordt meer dan 10% van de Nederlandse vrouwen getroffen door deze ziekte. Hoewel pijn in de borst als symptoom ongewoon is bij borstkanker, sluit het de diagnose niet uit.¹⁸⁻²² Pijn in de borsten is geen ziekte, maar een symptoom van een vrijwel altijd goedaardige borstafwijking. Naar de relatie tussen goedaardige borstafwijkingen en borstkanker is veel onderzoek verricht. Het blijkt buitengewoon moeilijk te zijn duidelijke risicogroepen op basis van weefseldiagnostiek aan te wijzen.²³⁻²⁸

In zijn algemeenheid heeft een vrouw met diffuse borstpijnen geen verhoogde kans op borstkanker. Is er echter een gelokaliseerde, persisterende pijn bij een vrouw ouder dan 30 jaar, dan zal toch nader onderzoek verricht moeten worden in verband met de kleine kans op een maligniteit.^{18,19}

ANAMNESE EN ONDERZOEK

Bij iedere vrouw die klaagt over pijn in de borsten, hoort de arts te vragen naar het karakter van die pijn: continu, cyclisch of niet-cyclisch. Een goed hulpmiddel kan hierbij een pijnkaart zijn, waarop per dag gedurende minimaal een maand door de vrouw de ernst van de pijn wordt aangegeven.¹ Tevens dient men na te gaan of de vrouw de klachten kan lokaliseren en of die locatie constant is. Soms blijkt dat de pijn niet zozeer in de borst, maar veeleer in de thoraxwand is gelokaliseerd. Verder moet men nagaan of de vrouw medicijnen gebruikt zoals orale anticonceptiva, tamoxifen of oestrogensubstitutie en of er borstkanker in de familie voorkomt.

Bij het lichamelijk onderzoek ziet men vaak een licht gestuwde, grofkorrelige borstklierstructuur, die drukpijnlijk is. Het is van belang om na te gaan of de pijn gelokaliseerd is binnen een afgrensbare zwelling. Sommige auteurs adviseren cytologisch onderzoek van een afgrensbare zwelling te verrichten.^{3,29} Anderen wijzen erop dat de invloed van dergelijke diagnostiek op het beleid bij goedaardige borstafwijkingen beperkt is.^{1,30}

Ook dient goed gynaecologisch onderzoek plaats te vinden omdat pijn in de borsten één van de eerste tekenen van hormoonproducerende tumoren van het ovarium (granulosaceltumor) kan zijn. Tevens kan de klacht veroorzaakt worden door een persisterende follikel in het ovarium of een corpus-luteuminsufficiëntie.

Bij oudere vrouwen met een afgrensbare pijnlijke zwelling in de borst is het verstandig mammografisch onderzoek te doen, waarbij men zich dient te realiseren dat dat zeker bij deze patiëntengroep vaak een pijnlijke onderzoek is. Bij jongere vrouwen is de betrouwbaarheid van een dergelijk onderzoek door de dichte borstklier-

structuur echter gering.³¹ Echografie kan bij hen een waardevolle aanvulling zijn en het valt zelfs te overwegen op indicatie te volstaan met echografie van de palpabele afwijkingen.³² Wanneer de pijn als diffuus en nauwelijks te lokaliseren wordt aangegeven, gaat bij deze vrouwen de waarde van mammografie die van screeningsmammografie niet te boven; deze dient dan ook zeker bij vrouwen jonger dan 25 jaar op deze indicatie achterwege te blijven.

BEHANDELING: ALGEMENE OPMERKINGEN

In principe behoort zowel de diagnostiek als de behandeling van het merendeel der vrouwen met klachten over pijn in de mammae tot het terrein van de huisarts. Billroth schreef al: 'een vriendelijk advies, geruststelling en het uitbannen van het vermoeden van en de angst voor een gevreesde ziekte zijn van groot belang'.³³ Meer dan een eeuw later gelden deze adviezen nog onverkort als eerste en belangrijkste onderdeel van de behandeling. Met dit beleid verlost men de vrouw niet van haar pijn, maar in de meeste gevallen wel van de angst voor borstkanker. Zo meldden Hughes et al. dat op een totaal van 600 vrouwen met pijn in de borsten 85% op deze manier naar tevredenheid was behandeld.¹ Het natuurlijke beloop van de klachten is overigens buitengewoon grillig. Veel vrouwen houden de klachten jaren, vooral als deze al voor het 20e levensjaar begonnen zijn. Een duidelijke vermindering van klachten treedt vaak zonder een aanwijsbare verklaring op, soms bij een verandering in de hormoonhuishouding zoals bij zwangerschap, wijzigen of gaan gebruiken van orale anticonceptiva of het bereiken van de menopauze.^{34 35} Bij een minderheid van de patiënten zal ondanks uitleg en geruststelling verdere behandeling moeten worden overwogen. Vrouwen die orale anticonceptiva voor het eerst gebruiken of een verandering van deze medicatie ondergaan, kunnen last hebben van een zwaar gevoel of zelfs van pijn in een of beide borsten. Gewoonlijk zijn deze klachten van voorbijgaande aard. Soms doet een laaggedoseerde pil de klachten verdwijnen; is dat niet het geval dan kan men bij ernstige klachten een andere vorm van anticonceptie overwegen. Omgekeerd is er enige kans dat een behandeling met orale anticonceptiva een gunstige invloed heeft op het klachtenpatroon. Bij het overgaan op een andere medicatie kan succes allerminst gegarandeerd worden. Bij postmenopauzale vrouwen kan substitutietherapie met oestrogenen leiden tot soortgelijke klachten. De kans dat staken of veranderen van medicatie een gunstige invloed heeft op de klachten is bij deze groep wat groter.^{1 35}

MEDICAMENTEUZE THERAPIE

Medicamenteuze therapie is slechts geïndiceerd indien de klachten de kwaliteit van leven in ernstige mate beïnvloeden en dient pas na onderzoek, door chirurg of internist, te worden voorgeschreven. Gezien de vele mogelijke bijwerkingen van medicamenteuze therapie is begeleiding van chirurg en (of) internist gewenst.

Drie maanden afwachten. Alvorens te beginnen met medicamenteuze therapie is het aan te bevelen minstens

3 maanden het spontane beloop van de klachten te volgen gezien het hoge percentage remissies dat in de diverse onderzoeken met placebotherapie werd gezien.

De relatie tussen de klachten en de hormoonproductie door ovaria bij cyclusgebonden klachten vormen de empirische basis voor medicamenteuze therapie. Medicamenteuze therapie heeft bij cyclusgebonden pijnklachten dan ook meer kans van slagen dan bij niet-cyclusgebonden klachten (respectievelijk 60 en 30%); ook de responspercentages bij de diverse middelen verschillen (45-90), terwijl goede, vergelijkende onderzoeken ontbreken. Bij medicamenteuze behandeling wordt gestreefd naar een korte tijdsduur met een zo laag mogelijke dosering. Bij 30-40% treedt 3-6 maanden na het staken van de medicatie een recidief op dat vaak goed reageert, met langdurige remissies, op een herhaling van de behandeling. De medicamenten die bij de behandeling worden gebruikt, staan in de tabel.

Hoewel het geen medicament is, kan het toevoegen van sleutelbloemolie aan het dieet een gunstig effect hebben op de klachten.^{35 46 48 49} Sleutelbloemolie is een natuurlijke bron van γ -linoleen, een essentieel vetzuur, waarvan de esters voorlopers zijn van de eicosanoiden, onder andere prostaglandine-E₁. Prostaglandine-E₁ remt de perifere effecten van prolactine. Ook kan γ -linoleenzuur de ratio tussen verzadigde en meervoudig onverzadigde vetzuren in celmembranen verkleinen, waardoor de receptoraffiniteit voor steroïde hormonen afneemt.

CHIRURGISCHE BEHANDELING

Pijnklachten in de borsten kunnen zo overheersend zijn dat de patiënt, na tevergeefs een scala aan niet-invasieve behandelingen te hebben ondergaan, tracht de chirurg over te halen tot een operatieve behandeling, bijvoorbeeld lokale excisie of zelfs subcutane mastectomie. Dat af en toe voor deze therapie gekozen wordt, blijkt uit summiere mededelingen in de literatuur.^{50 51} Betrouwbare berichtgeving over de resultaten op langere termijn van deze vorm van pijnbestrijding ontbreekt echter. De subcutane mastectomie is in de loop der jaren veelvuldig uitgevoerd bij fibrocysteuze ziekte, niet primair ter behandeling van de pijn, maar veeleer omdat zowel de patiënt als de arts bang was voor borstkanker.⁵²⁻⁵⁴ Wanneer een dergelijke ablatieve behandeling overwogen wordt primair ter bestrijding van pijnklachten, dient men zich te realiseren dat de complicaties niet alleen chirurgisch, maar ook psychisch niet onaanzienlijk kunnen zijn. Ook is er geen garantie dat de pijnklachten na deze behandeling zijn verdwenen.⁵⁵⁻⁵⁸ In zijn algemeenheid moet deze ingreep dan ook als obsoleet worden beschouwd.

BELEID BIJ PIJN IN DE BORSTEN

Het beleid vatten wij in enkele punten samen.

– De diagnostiek en de behandeling van klachten over pijn in de borsten behoren tot het terrein van de huisarts. Wanneer deze twijfelt aan het benigne karakter van het mastopathische weefsel, is het verstandig de mening

Medicijnen gebruikt voor de behandeling van pijn in de borsten

medicament	werking	respons (in %)	voordelen	nadelen	dosering
lynestrenol	progestageen ³⁶	60	laag percentage bijwerkingen	doorbraakbloedingen bij continue toediening; soms juist toename van de pijn in de borsten	5 mg/dag gedurende 3 maanden
tamoxifen	anti-oestrogeen ook oestrogeen-agonistische effecten*	tot 80	gunstige invloed op de HDL-cholesterolwaarde; bijwerkingen zijn mild; hoog responspercentage	opvliegers, vaginale afscheiding, onregelmatige menstruaties ^{37,38}	10 mg/dag gedurende 3 maanden
danazol	antigonadotropine-effect†; zwak androgeen ^{39,41}	tot 70	hoog responspercentage	amenorroe (30% bij 200 mg/dag), onregelmatige menstruaties, gewichtstoename (2 kg of meer), bij zwangerschap virilisatie van vrouwelijke foetus, afname bot-mineralengehalte‡	100 mg/dag gedurende 2 maanden; daarna 50 mg/dag gedurende 2 maanden
bromocriptine	dopamine-agonist§	48		matig responspercentage; hoog percentage bijwerkingen (33%): misselijkheid, hoofdpijn, duizeligheid	1,25 mg/dag; na 2 weken 2,5 mg/dag gedurende 3 maanden
busereline	LHRH-agonist¶	tot 90	hoog responspercentage; 1 maandelijks toediening	amenorroe; afname botmineralengehalte, 12 maanden na staken medicatie nog niet volledig hersteld; opvliegers en hoofdpijn	3,6 mg/maand gedurende 3 maanden
sleutelbloemolie	natuurlijke bron van γ -linoleenzuur**	45	ontbreken van bijwerkingen	gering responspercentage	600 mg 5 dd

HDL = 'high-density'-lipoproteïne; LH = luteïniserend hormoon; LHRH = LH-'releasing' hormoon.

*Tamoxifen verhoogt onder andere de concentratie aan sekshormoonbindend globuline waardoor de vrije-oestradiolspiegel daalt.

†Het antigonadotropine-effect van danazol vermindert de midcyclische piek van follikelstimulerend hormoon (FSH) en LH waardoor minder fluctuaties ontstaan in de spiegel aan ovariële hormonen.

‡Bijwerkingen vormen bij 6% van de patiënten een reden de medicatie te staken.

§Bromocriptine remt de secretie van prolactine.⁴²⁻⁴⁶

||Oorzaak: orthostatistische hypotensie. In verband met deze bijwerkingen staakt 15% van de patiënten de behandeling.

¶Busereline onderdrukt de productie van ovariële hormonen.⁴⁷

**Esters van γ -linoleenzuur zijn voorlopers van onder andere prostaglandine-E1, dat de perifere effecten van prolactine remt. Door γ -linoleenzuur neemt de receptoraffiniteit voor steroïdhormonen af.

van een chirurg te vragen. Bij de medicamenteuze behandeling van ernstige klachten van pijn in de borsten kan een internist-endocrinoloog behulpzaam zijn.

– Door de juiste combinatie van anamnese, lichamelijk onderzoek en uitleg kunnen de meeste vrouwen gerustgesteld worden en zijn verdere diagnostiek en therapie niet nodig. Indien de pijn zich bevindt binnen een palpabele afwijking is visualiserend onderzoek met mammografie of echografie te adviseren. Bij jonge vrouwen lijkt er in toenemende mate een plaats te zijn voor echografie. Bij postmenopauzale vrouwen met pijnklachten is mammografie verstandig ook indien geen palpabele afwijkingen te vinden zijn.

– Voordat bij aanhoudende klachten andere therapie wordt overwogen, moet worden nagegaan of het staken van reeds bestaande hormonale medicatie zoals orale anticonceptiva of oestrogensubstitutie effect heeft.

– Bij persisterende cyclusegebonden pijnklachten kan in overleg met de vrouw gekozen worden voor medicamenteuze therapie. Aangezien maar weinig vergelijkende onderzoeken naar de medicamenteuze therapieën zijn verricht, is het niet goed mogelijk een duidelijke voorkeur voor een medicament uit te spreken.

Bij niet ernstige klachten kan sleutelbloemolie overwogen worden, hoewel dit geen geneesmiddel is, maar

als voedingsmiddel wordt beschouwd. Het wordt niet vergoed.

Bij persisterende cyclusegebonden pijnklachten kunnen lynesterol, tamoxifen of danazol overwogen worden. Bromocriptine en luteïniserend-hormoon-'releasing'-hormoon(LHRH)-agonisten dienen slechts te worden toegepast indien genoemde maatregelen onvoldoende resultaat hebben en de klachten de kwaliteit van leven ernstig beïnvloeden.

– Bij aanhoudende niet-cyclusegebonden pijnklachten moet primair nagegaan worden of de pijn duidelijk in de borst is gelokaliseerd dan wel in de thoraxwand. In het eerste geval heeft medicamenteuze therapie een redelijke kans van slagen. In het tweede geval heeft systemische, medicamenteuze therapie zelden een gunstig resultaat en mag meer verwacht worden van lokale injecties met analgetica en steroïden.

– Wanneer er geen enkel vermoeden is van een maligniteit in de mamma is er in principe geen plaats voor chirurgische therapie ter behandeling van de pijnklachten.

ABSTRACT

Pain in the breasts

– Many women occasionally suffer from periods of sometimes severe breast pain. Little is known about the aetiology.

- Although breast pain is rarely a symptom of breast cancer, the primary aim of examination is to exclude this diagnosis.
- For most women reassurance with respect to breast cancer appears to be adequate treatment.
- If the pain persists or is so severe that it interferes with normal life, drug treatment should be considered after exclusion of the possibility of breast cancer.
- Surgical treatment of diffuse breast pain should be discouraged.

LITERATUUR

- 1 Hughes LE, Mansell RE, Webster DJT. Benign disorders and diseases of the breast. 1st ed. Londen: Baillière Tindall, 1989.
- 2 Baum M. Benign breast disease: the cost of the service and the cost to the patient. *World J Surg* 1989;13:669-73.
- 3 Smallwood JA, Taylor I. Benign breast disease. 1st ed. Londen: Edward Arnold, 1990.
- 4 Hoekman K, Bruning PF, Dongen JA van. Het beleid bij mastopathie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982;126:2105-8.
- 5 Hughes JE, Royle GT, Buchanan R, Taylor I. Depression and social stress among patients with benign breast disease. *Br J Surg* 1986;73:997-9.
- 6 Ploeg HM van der. Emotional states and the premenstrual syndrome. *Person Individ Diff* 1987;8(1):95-100.
- 7 Haagensen CD. Diseases of the breast. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1986.
- 8 Love SM, Gelman RS, Silen W. Sounding board. Fibrocystic 'disease' at the breast - a nondisease? *N Engl J Med* 1982;307:1010-4.
- 9 Dogliotti L, Orlandi F, Angeli A. The endocrine basis of benign breast disorders. *World J Surg* 1989;13:674-9.
- 10 Kumar S, Mansel RE, Hughes LE, Woodhead JS, Edwards CA, Scanlon MF, et al. Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone stimulation and dopaminergic inhibition in benign breast disease. *Cancer* 1984;53:1311-5.
- 11 Lubin F, Ron E, Wax Y, Black M, Funaro M, Shitrit A. A case-control study of caffeine and methylxanthines in benign breast disease. *JAMA* 1985;253:2388-92.
- 12 Minton JP, Abou-Issa H. Nonendocrine theories of the etiology of benign breast disease. *World J Surg* 1989;13:680-4.
- 13 Minton JP, Abou-Issa H, Reiches N, Roseman JM. Clinical and biochemical studies on methylxanthine-related fibrocystic breast disease. *Surgery* 1981;90:299-304.
- 14 Meyer EC, Sommers DK, Reitz CJ, Mentis H. Vitamin E and benign breast disease. *Surgery* 1990;107:549-51.
- 15 Gateley CA, Maddox PR, Pritchard GA, Sheridan W, Harrison BJ, Pye JK, et al. Plasma fatty acid profiles in benign breast disorders. *Br J Surg* 1992;79:407-9.
- 16 Goodwin PJ, Neelam M, Boyd NF. Cyclical mastopathy: a critical review of therapy. *Br J Surg* 1988;75:837-44.
- 17 Bundred NJ. Aetiological factors in benign breast disease. *Br J Surg* 1994;81:788-9.
- 18 Fariselli G, Lepera P, Viganotti G, Martelli G, Bandieramonte G, Di Pietro S. Localized mastalgia as presenting symptom in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1988;14:213-5.
- 19 Preece PE, Baum M, Mansel RE, Webster DJ, Fort RW, Gravella IH, et al. Importance of mastalgia in operable breast cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:1299-300.
- 20 Symptoms and signs of operable breast cancer 1976-1981. *Br J Surg* 1983;70:350-1.
- 21 Corry DC, Lond MD. Pain in carcinoma of the breast. *Lancet* 1952;9:274-6.
- 22 Leinster SJ, Whitehouse GH, Walsh PV. Cyclical mastalgia: clinical and mammographic observations in a screened population. *Br J Surg* 1987;74:220-2.
- 23 Mitchell GW. Benign breast disease and cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1986;29:705-14.
- 24 Carter CL, Corle DK, Micozzi MS, Schatzkin A, Taylor PR. A prospective study of the development of breast cancer in 16,692 women with benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1988;128:467-77.
- 25 Slooten EA van, Hampe JF. Mastopathie en carcinoom; een klinisch-pathologische confrontatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1973;117:188-93.
- 26 Bodian CA, Perzin KH, Lattes R, Hoffmann P, Abernathy TG. Prognostic significance of benign proliferative breast disease. *Cancer* 1993;71:3896-907.
- 27 Velde CJH van de. Mastodynie. *Practitioner* 1992;382-4.
- 28 Bodian CA, Perzin KH, Lattes R, Hoffmann P. Reproducibility and validity of pathologic classifications of benign breast disease and implications for clinical applications. *Cancer* 1993;71:3908-13.
- 29 Goodson 3d WH, Mailman R, Miller TR. Three year follow-up of benign fine-needle aspiration biopsies of the breast. *Am J Surg* 1987;154:58-61.
- 30 Giard RW, Hermans J. The value of aspiration cytologic examination of the breast. A statistical review of the medical literature. *Cancer* 1992;69:2104-10.
- 31 Bauer BS, Jones KM, Talbot CW. Mammary masses in the adolescent female. *Surg Gynecol Obstet* 1987;165:63-5.
- 32 Heeten GJ den, Rooij WJJ van, Roukema JA. Echografie is van belang als aanvullend onderzoek bij mammografie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:2378-83.
- 33 Billroth CAT. Handbook of women's diseases. Vol 2. Stuttgart: Enke, 1879:35-9.
- 34 Wisbey JR, Kumar S, Mansel RE, Preece PE, Pye JK, Hughes LE. Natural history of breast pain. *Lancet* 1983;ii:672-4.
- 35 Maddox PR, Harrison BJ, Mansel RE, Hughes LE. Non-cyclical mastalgia: an improved classification and treatment. *Br J Surg* 1989;76:901-4.
- 36 Speroff EL, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994:515-30.
- 37 Fentiman IS, Powles TJ. Tamoxifen and benign breast problems. *Lancet* 1987;ii:1070-2.
- 38 Fentiman IS, Caleffi M, Brame K, Chaudary MA, Hayward JL. Double-blind controlled trial of tamoxifen therapy for mastalgia. *Lancet* 1986;i:287-8.
- 39 Asch RH, Greenblatt RB. The use of an impeded androgen - danazol - in the management of benign breast disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:130-4.
- 40 Hinton CP, Bishop HM, Holliday HW, Doyle PJ, Blamey RW. A double-blind controlled trial of danazol and bromocriptine in the management of severe cyclical breast pain. *Br J Clin Pract* 1986;40:326-30.
- 41 Mansel RE, Wisbey JR, Hughes LE. Controlled trial of the antigonadotropin danazol in painful nodular benign breast disease. *Lancet* 1982;i:928-30.
- 42 Blichert-Toft M, Andersen AN, Hendriksen OB, Mygind T. Treatment of mastalgia with bromocriptine: a double-blind crossover study. *Br Med J* 1979;1:237.
- 43 Mansel RE, Preece PE, Hughes LE. A double blind trial of the prolactin inhibitor bromocriptine in painful benign breast disease. *Br J Surg* 1978;65:724-7.
- 44 Mansel RE. A review of the role of bromocriptine in symptomatic benign breast disease. *Research and Clinical Forums* 1981;3:61-5.
- 45 Durning P, Sellwood RA. Bromocriptine in severe cyclical breast pain. *Br J Surg* 1982;69:248-9.
- 46 Pye JK, Mansel RE, Hughes LE. Clinical experience of drug treatments for mastalgia. *Lancet* 1985;ii:373-7.
- 47 Hamed H, Fogelman I, Smith P, Gregory W, Fentiman IS. Effect of a GnRH analogue on bone mass in premenopausal patients with mastalgia. *Breast* 1993;2:79-82.
- 48 Pashby NL, Mansel RE, Hughes LE, Hanslip J, Preece PE. A clinical trial of evening primrose oil in mastalgia. *Br J Surg* 1981;68:801.
- 49 Gateley CA. Gammalinolerec acid: possible modes of action in the treatment of mastalgia. *Breast* 1993;2:67-9.
- 50 Pennisi VR. Redefined indications for subcutaneous mastectomy in patients with benign breast disease. *Aesthetic Plast Surg* 1986;10:101-4.
- 51 Pennisi VR. Subcutaneous mastectomy and fibrocystic disease of the breast. *Clin Plast Surg* 1976;3:205-16.
- 52 Wapnir IL, Rabinowitz B, Greco RS. A reappraisal of prophylactic mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171:171-84.
- 53 Woods JE. Subcutaneous mastectomy: current state of the art. *Ann Plast Surg* 1983;11:541-50.
- 54 Shons AR, Press BH. Subcutaneous mastectomy. Indications, technique, and applications. *Arch Surg* 1983;118:844-50.

- ⁵⁵ Pendergrast jr WJ, Bostwick ad J, Jurkiewicz MJ. The subcutaneous mastectomy cripple: surgical rehabilitation with the latissimus dorsi flap. *Plast Reconstr Surg* 1980;66:554-9.
- ⁵⁶ Romm S, Hutzler J, Berggren RB. Sexual identity and prophylactic mastectomy. *Ann Plast Surg* 1981;7:35-7.
- ⁵⁷ Slade CL. Subcutaneous mastectomy: acute complications and long-term follow-up. *Plast Reconstr Surg* 1984;73:84-90.

- ⁵⁸ Meyer L, Ringberg A. A prospective study of psychiatric and psychosocial sequelae of bilateral subcutaneous mastectomy. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1986;20:101-7.

Aanvaard op 1 oktober 1997
