

Correspondentie deze rubriek betreffende te richten aan:
Mw. Dr. D. M. F. M. van der Heijde, Afd. Reumatologie,
St. Radboudziekenhuis, postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Mammacarcinoom

1 Inleiding

In Nederland is het mammacarcinoom de meest voorkomende maligne tumor bij vrouwen. Bij ongeveer één op de 10-12 vrouwen zal in de loop van haar leven borstkanker ontstaan. Van de 100 vastgestelde mammacarcinomen komt er één bij een man voor. Per jaar sterven er in Nederland ongeveer 3300 patiënten aan borstkanker; dit is ongeveer even veel als het aantal dodelijke verkeersslachtoffers. Omdat kanker in het algemeen en ook borstkanker een ziekte is van de oude dag, zal door de vergrijzing van de bevolking het absolute aantal gevallen van borstkanker toenemen. Naast deze toename is er ook een geringe toename in de incidentie voor alle leeftijden waar te nemen.

Wat de oorzaak is van het mammacarcinoom is niet duidelijk, hoewel leefgewoonten, zoals voedingsamenstelling, een rol lijken te spelen. Het is verder bekend, dat vroege menarche, laat kinderen krijgen en weinig lacteren de kans op borstkanker vergroot. Een hele belangrijke factor is familiale belasting voor dit type gezwel. Hoewel de ziekte niet erfelijk is (afgezien van het mammacarcinoom bij het 'family cancer syndrome') komt zij toch in sommige families voor met een relatief hoge penetratiegraad. Vooral indien het mammacarcinoom premenopausaal voorkomt bestaat er een kans, dat een dochter of een zuster de ziekte ook krijgt. Bij premenopausaal voorkomen en bilateraliteit is de kans zelfs bijna tienmaal verhoogd.

2 Wijze van presenteren

De klassieke wijze van presenteren van een mammacarcinoom is een knobbel in één van de borsten, vooral in de laterale bovenkwadranten. Een knobbel wordt over het algemeen pas gevoeld, wanneer deze 1 cm in diameter is. Lang niet alle patiënten komen met een tumor van deze grootte. Regelmatig worden nog patiënten gezien met een tumor, die veel groter is en die reeds huidafwijkingen zoals intrekkingen, oedeem, roodheid of zelfs ulceratie hebben veroorzaakt. Bij palpatie wordt een vaste tot vast elastische zwelling gevoeld, die meestal niet goed is af te grenzen van het omgevende borstweefsel.

In de differentiële diagnose staat bij premenopausale vrouwen mastopathie (vooral laterale bovenkwadrant), mammacyste en

fibroadenoom (voelt als een knikker). Bij postmenopausale vrouwen is een mammatumor vrijwel altijd een carcinoom. Naast het klinische onderzoek hebben we de mammografie ter beschikking. Dit zijn röntgenfoto's in twee richtingen. Deze worden gemaakt door de mammae te fotograferen, wanneer ze tussen twee compressieplaten zijn geklemd. Kleine details kunnen zodoende worden waargenomen. Het mammacarcinoom heeft in het merendeel der gevallen specifieke kenmerken, zodat de mammografie in zeer veel gevallen bevestiging geeft van de klinische bevindingen. De uiteindelijke diagnose moet echter steeds worden gegeven door de patholoog hetzij door cytologisch, hetzij door histologisch onderzoek. Preoperatief wordt het stadium van de ziekte bepaald op basis van het TNM-systeem voor de classificatie van tumoren. (T=tumor N=node=lymfeklier, M=metastase op afstand) (tab. I).

Histologisch worden grofweg onderscheiden het invasieve ductale carcinoom, uitgaande van de klierbuisjes (90%) en het invasieve lobulaire carcinoom, uitgaande van de lobuli (10%), die tijdens de lactatie melk produceren. Daarnaast kennen we nog de niet-invasieve vorm van beide typen, waarvan het ductale carcinoom *in situ* (DCIS) een groter klinisch probleem is dan het lobulaire carcinoom *in situ* (LCIS). Het DCIS heeft in een groot aantal gevallen specifieke röntgenologische kenmerken, namelijk micro-calcificaties, die zich uitend als een in grootte wisselend groepje kalkspatjes. Deze calcificaties zijn bij klinisch onderzoek niet waarneembaar. Deze zoge-

naamde niet-palpabele afwijkingen vereisen van de chirurg een speciale benadering in samenwerking met de radiodiagnost (preoperatieve röntgenlokalisatie). Een histologische diagnose is ook in dit geval aangewezen, omdat niet alle microcalcificaties duiden op een DCIS.

3 Screening

Omdat bij borstkanker de prognose duidelijk gerelateerd is aan de grootte van het gezwel, waarmee de patiënt zich presenteert, is men er in een groot aantal gebieden in Nederland toe overgegaan te screenen op borstkanker met behulp van een mammografie. Hiermee kunnen carcinomen in een vroeg stadium worden opgespoord in de hoop dat daarmee de sterfte aan borstkanker uiteindelijk zal verminderen. Hiermee komen ook voorstadiën van borstkanker aan het licht, zoals het reeds genoemde ductale carcinoom *in situ* (DCIS) of het intraductale carcinoom. Het nadeel is dat ook patiënten in het medische circuit worden gebracht, die slechts een benigne 'afwijking' hadden en die nooit ontdekt zou zijn geweest indien geen mammografie was uitgevoerd.

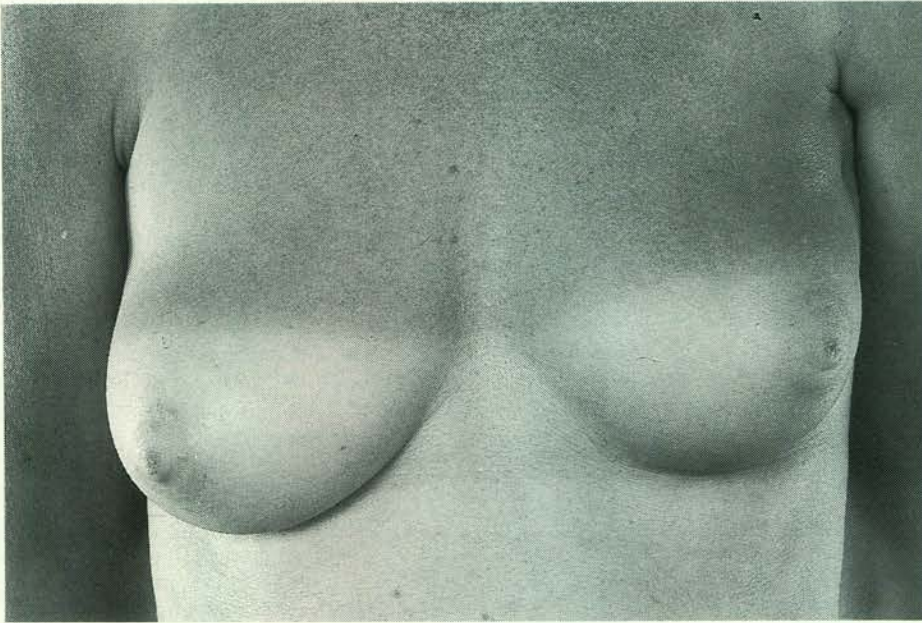
4 Primaire behandeling

De primaire behandeling van de patiënt met borstkanker kan in opzet *curatief* of *palliatief* zijn. Met een in opzet curatieve behandeling bedoelen we een behandeling, die er in principe op gericht is de patiënt te genezen. Een palliatieve behandeling is een behandeling, die gericht is op het verminderen van symptomen zonder dat genezing voor ogen staat. Op grond van ervaring weten we, dat in een aantal stadia van de ziekte (tab. I) de kans groot is dat de patiënt geneest (T1-3, N0-1 M0), terwijl dit bij andere uitgebreidere stadia niet het geval is (T4, N2, M1). De prognose hangt af van het feit of de ziekte zich via de bloedbaan naar andere organen heeft uitgebreid. Deze hematogene metastasering kan reeds vroeg in de ontwikkeling van het carcinoom optreden en gaat vaak gepaard met lymfogene uitzaaiingen naar de regionale lymfeklieren (oksel). Zo blijkt er een duidelijke relatie te zijn met het aantal lymfekliermetastasen in de oksel en de uiteindelijke overleving.

Door selectie op basis van het klinische

Tabel 1. TNM classificatie voor mammacarcinoom.

Tis	<i>in situ</i> carcinoom
T1	≤ 2 cm
T2	> 2-5 cm
T3	> 5 cm
T4	vast aan huid of borstwand
N1	mobiele klieren in oksel
N2	gefixeerde klieren in oksel
N3	parasternale klieren
M0	geen metastasen aantoonbaar op afstand
M1	metastasen op afstand
Mx	metastasen op afstand niet vastgesteld



Afb. 1. Voorbeeld van het resultaat van een borstbesparende behandeling.

stadium kunnen we een deel van de patiënten bijvoorbeeld een mutilerende amputatie besparen of een okselklierdissectie, die vooral in combinatie met bestraling tot lymfoedeem kan leiden.

4.1 In opzet curatieve behandeling: chirurgie

De chirurgische behandeling is een lokale behandelingsvorm, die erop gericht is het lokale probleem het hoofd te bieden. Het doel van de chirurgische behandeling is in feite het voorkomen van een lokaal recidief. Echter met het wegnemen van de tumor kan ook genezing worden bereikt, tenminste indien de tumor nog niet is uitgezaaid. Daarnaast heeft de ingreep een stadiërende functie, omdat door histologisch onderzoek het postoperatieve stadium (pT-NM) wordt vastgesteld, op grond waarvan het verdere beleid wordt bepaald. Preoperatief is vaak niet duidelijk of er reeds metastasen zijn en uitgebreid onderzoek brengt ze meestal ook niet aan het licht. Toch weten we dat ook kleine gezwellen reeds op microscopisch niveau kunnen zijn uitgezaaid. Deze metastasen openbaren zich soms pas na jaren. Men doet in de lagere stadia ook nooit een uitgebreid screeningsonderzoek, omdat deze microscopische afwijkingen toch niet worden gevonden.

Tegenwoordig beschikken we over de mogelijkheid de borst te behouden. Deze zogenaamde *borstsparende behandeling* bestaat uit een (ruime) lokale excisie van de tumor (*lumpectomie*) en een *okselklierdissectie* (afb 1). De borst wordt aansluitend gedurende enkele weken bestraald door de radiotherapeut met het doel eventueel achtergebleven tumorweefsel te vernietigen.

Deze bestraling bestaat uit een bestraling van de gehele borst (vier tot vijf weken) gevolgd door een extra bestraling (boost, surdosage) van de plek waar de tumor heeft gezeten (indien uitwendig: twee weken, indien inwendig met iridium-192: twee dagen). De praktijk heeft aangetoond dat het lokaal-recidiefpercentage acceptabel laag is (< 10%), indien de operatie op goede indicatie wordt uitgevoerd. Bovendien wordt de uiteindelijke overleving door een lokaal recidief niet beïnvloed. Bij grotere gezwellen of indien er geen cosmetisch acceptabele mamma overblijft, gebeurt er een *gemodificeerde* radicale mamma-amputatie. Dit houdt in dat de gehele klierschijf in continuïteit met de oksellymfeklieren wordt verwijderd. De onderliggende musculus pectoralis major en minor blijven op hun plaats. Bij de radicale mamma-amputatie volgens Halsted werden deze spieren ook meegenomen.

4.2 Adjuvante behandeling: radiotherapie

Radiotherapie is evenals chirurgie een lokale behandelingsvorm. Bij een aantal patiënten is het nodig gebleken na de chirurgische ingreep de oksel of de thoraxwand aanvullend te bestralen om de kans op een lokaal recidief te verkleinen. Bestraling gebeurt bijvoorbeeld indien de tumor bij histologisch onderzoek in de huid blijkt te zijn gegroeid, of indien er twijfel is over de radicaliteit van de okselklierdissectie. Bestraling is na een amputatie dus niet een routinebehandeling, zoals dat wel het geval is in bij een borstsparende ingreep, maar wordt uitgevoerd op strikte indicatie.

4.3 Adjuvante behandeling: chemotherapie

Het is gebleken dat behandeling met cytostatica aanvullend op de lokale behandeling bij een geselecteerde groep patiënten de prognose, dat wil zeggen de uiteindelijke overleving verbetert. Er wordt een overlevingswinst gehaald van ongeveer 10% bij premenopausale vrouwen met een tumor met okselkliermetastasen (N1 stadium). Deze chemotherapie bestaat uit toediening van een combinatie van middelen (meestal CMF: cyclofosfamide, methotrexaat en 5-fluoro-uracil) gedurende een half jaar verdeeld over zes kuren. Vergelijken met andere combinaties cytostatica zijn deze middelen voor deze doelgroep mild wat betreft hun bijwerkingen.

4.4 Adjuvante behandeling: hormonale therapie

Bij postmenopausale vrouwen is de overlevingswinst met adjuvante chemotherapie minder duidelijk. Bovendien worden de middelen vaak minder goed verdragen. Deze patiëntengroep krijgt postoperatief een hormonaal werkend middel toegediend: tamoxifen. Dit is een dagelijks in te nemen medicijn met anti-oestrogene werking zonder noemenswaardige bijwerkingen. Hiermee wordt een verbetering in de overleving bereikt van ruim 5%. De werking berust op het feit dat de borst van nature een orgaan is, dat onder invloed staat van vrouwelijke geslachtshormonen. Deze eigenschap zien we ook bij het merendeel van de carcinomen nog behouden. Hierdoor is er als het ware nog een handvat om de tumor te manipuleren. Deze hormoongevoeligheid van mammacarcinoom zien we ook bij premenopausale vrouwen, zij het in mindere mate. Het al of niet hebben van receptoractiviteit voor oestrogenen en progesteron, die in het laboratorium te meten is, zegt ook iets over de agressiviteit van de tumor: bij hoge activiteit is de prognose gunstiger.

5 Primaire behandeling: palliatie

Indien een mammacarcinoom lokaal ver is voortgeschreden (T4, ingroei of doorgroei in de huid, vast aan borstwand) of indien er lymfekliermetastasen zijn, die onderling vergroeid zijn, of vastzitten in de omgeving (N2) of indien er reeds metastasen op afstand worden gevonden (M1), blijkt in de praktijk dat de prognose zo slecht is, dat genezing niet meer kan worden verwacht. Er wordt dan geen mutilerende mamma-amputatie meer uitgevoerd, tenzij dit de enige manier is het lokale probleem nog de baas te blijven. Vaak wordt wel een biopsie uitgevoerd of een lumpectomie om de dia-

gnose te bevestigen en om de hormoonreceptoractiviteit te weten te komen. Indien de tumor lokaal is gebleven, dat wil zeggen indien er geen metastasen op afstand kunnen worden aangetoond, is de behandeling lokaal. De borst en de regionale lymfeklierstations worden bestraald, waarna de patiënt nauwkeurig wordt gevolgd. Indien er elders uitzaaingen zijn, wordt een algemene therapie begonnen. Afhankelijk van leeftijd, conditie, plaats van de laesies en hormoongevoeligheid wordt dan een keuze gemaakt tussen cytostatica of hormonale maatregelen, waarvan tamoxifen er één is. Indien er een pijnlijke metastase is, bijvoorbeeld in de wervelkolom, dan wordt het aangedane gebied bestraald. We zijn er bij deze patiënten dus duidelijk niet op uit genezing te bewerkstelligen. De praktijk heeft namelijk geleerd dat dit niet zal gebeuren, hoewel toch ogenschijnlijk complete remissies kunnen worden bereikt en de patiënt langdurig, soms zelfs vele jaren, zonder symptomen kan leven.

6 Behandeling bij voortgeschreden ziekte

Uit het voorgaande is duidelijk dat niet alle patiënten na een primaire behandeling zonder ziekte zullen blijven. Een belangrijk deel (40-50%) van hen zal, afhankelijk van het primaire stadium, vroeg of laat opnieuw geconfronteerd worden met de ziekte. Dit kan zich uiten als een lokaal recidief, long-, lever-, skelet- of hersenmetastasen. Vooral bij de gemetastaseerde patiënt is de begeleiding en behandeling intensief. Steeds weer zal worden getracht de behandeling op maat te snijden voor de patiënt, waarbij met een minimum aan belasting een maximum aan palliatie wordt bereikt. Vaak is het een uitproberen van een reeks van hormonale middelen als ovariëctomie, tamoxifen, medroxyprogesteronacetaat, aminoglutethimide of een tweedelijns chemotherapie, die vaak zwaarder is dan de combinatie van CMF. Regelmatig is het nodig lokale gebieden,

Tabel II. Overlevingspercentages.

	5 jaar	10 jaar
Alle patiënten	64%	46%
Negatieve okselklieren	78	65
pT1 N0 M0	85	75
Positieve okselklieren	47	25
1-3 pos. klieren	62	38
> 4 pos. klieren	32	13

als pijnlijke skeletmetastasen (wervels), te bestralen. Soms is chirurgie nodig om dreigende pathologische fracturen te voorkomen of reeds gebroken ledematen te stabiliseren met osteosynthesemateriaal. Een goede samenwerking tussen internist, radiotherapeut en chirurg is een vereiste om de patiënt met mammacarcinoom die zorg te bieden, die haar het best door de steeds weer optredende problemen heen loodst.

7 Prognose

De prognose van de patiënt met een mammacarcinoom wordt voor een belangrijk deel bepaald door het stadium van de ziekte waarin zij zich presenteert. Hoe groter de tumor en hoe meer pathologische lymfeklieren, hoe slechter de prognose. Daarnaast zijn er tumorfactoren als histologisch type, graad van differentiatie en mitosefrequentie, die de prognose bepalen. In tabel II wordt een overzicht van overlevingspercentages. Het is duidelijk dat vroege diagnostiek het enige middel is om tijdig

Uit de afdeling Algemene Chirurgie van het Academisch Ziekenhuis St. Radboud te Nijmegen.

Adres: Dr. Th. Wobbes, postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Trefwoorden: **Geneeskunde** - Mammacarcinoom

een carcinoom op het spoor te komen, waardoor de prognose kan worden verbeterd. Regelmatig zelfonderzoek en meedoen aan een bevolkingsonderzoek zijn in dit verband van grote betekenis. Vooral patiënten met een belaste familieanamnese moeten uiterst alert zijn.

8 Adviezen ten aanzien van de tandheelkundige praktijk

Voor de tandarts is het van belang te weten dat een patiënt cytostatica krijgt die in het algemeen bijwerkingen hebben, die inhert zijn aan hun werkingsmechanisme: leukopenie en trombopenie. De ernst van deze bijwerkingen is afhankelijk van het middel of combinatie van middelen, die worden gegeven. Het diepste punt van de leukopenie en trombopenie treden veelal pas één tot twee weken na het toedienen van de cytostatica op.

Door de leukopenie is er een verhoogde gevoeligheid voor infecties, omdat de afweer is verminderd. Het is dus aan te raden behandelingen die een bacteriëmie kunnen geven, uit te stellen tot enige tijd na het laagste punt van de leukopenie om septische complicaties te voorkomen.

Door de trombopenie is er een verhoogde bloedingsneiging. Bloedige ingrepen moeten zo mogelijk worden uitgesteld. Indien dit niet mogelijk is, dient contact opgenomen te worden met de behandelend internist om maatregelen te treffen zodat een goede stolling is gewaarborgd. Afhankelijk van de ernst van de trombopenie dient de ingreep klinisch te gebeuren. Bij sommige middelen, zoals methotrexaat, is er interactie met uitscheiding van geneesmiddelen. Dit speelt vooral bij slechte nierfunctie. Men moet hiermee rekening houden bij het toedienen van pijnstillers als salicylaten, omdat de spiegel van het cytostaticum te hoog blijft met ongewenste toxische gevolgen

Dr.Th.Wobbes, chirurg