

Algemeen medische informatie

Borstkanker

Na huidkanker (lang niet altijd levensbedreigend) is borstkanker de meest voorkomende vorm van kanker onder Nederlandse vrouwen. Ten minste één op de tien vrouwen zal er in de loop van haar leven mee geconfronteerd worden (Meijer, 1996a,b). Eén op de 22 Nederlandse vrouwen overlijdt aan het mammacarcinoom (Bontenbal *et al*, 1998). De incidentie ligt tussen de negen- en tienduizend per jaar; het merendeel van de patiëntes zal chirurgie ondergaan (Meijer, 1996ab). Maar ook na chirurgie zal er meestal adjuvante therapie zijn in de vorm van chemokuren en/of bestraling (Helman, 1997; Yarnold, 1997; Lippman, 1998). Inmiddels is er meer duidelijkheid over de vraag of beide adjuvante therapieën gecombineerd dienen te worden of niet (Overgaard *et al*, 1997; Ragaz *et al*, 1997). Daarnaast komt er meer inzicht in de mogelijkheden van hormoonsuppletie (Voogd *et al*, 1998). Een belangrijke ontwikkeling is het schildwachtklier-concept waardoor de meeste patiëntes klachten door ingrijpende chirurgie in de oksel bespaard kunnen blijven (Meijer, 1996a,b).

Epidemiologie

De bekende Duitse patholoog Virchow was de eerste die het mammacarcinoom wetenschappelijk bestudeerde en beschreef, in de loop van de jaren zestig van de vorige eeuw (Meijer, 1996a). In zijn tijd was deze tumor al frequent, hoewel de incidentie toen lager lag. Dat heeft te maken met diverse epidemiologische factoren zoals de leeftijd tijdens de menarche (eerste menstruatie; ouder is gunstiger) en de menopauze (jonger is gunstiger); kortom hoe korter de vruchtbare periode, des te geringer de kans op borstkanker (Lippman, 1998). Die periode was toen inderdaad korter. Ook de leeftijd waarop de eerste zwangerschap voltooid wordt, heeft invloed (jonger is gunstiger); vooral een korte periode tussen menarche en het eerste kind is statistisch gunstig ten aanzien van de kans op borstkanker. Tegenwoordig zien we in ons land steeds vaker eerste kinderen geboren worden uit moeders van 35 of zelfs 40(+) jaar.

Ook lengte en gewicht hebben invloed op de menopauze-leeftijd en de concentratie oestrogenen (tegenwoordig ongunstig). Daarnaast is bestraling vóór het dertigste jaar risicoverhogend. Van doorslaggevend belang voor de lagere incidentie ruim honderd jaar geleden is echter de leeftijd die vrouwen bereiken; in de tweede helft van de vorige eeuw nam die toe van 40 tot 50 jaar gemiddeld. Dat betekent dat veel vrouwen stierven aan bijvoorbeeld longontsteking of tuberculose voordat zich borstkanker had kunnen ontwikkelen. De hoge incidentie van allerlei vormen van kanker is nu eenmaal de prijs die we tegenwoordig betalen voor onze sterk gestegen levensverwachting.

Nederland heeft voor borstkanker een van de hoogste incidenties in de wereld. Aziatische vrouwen hebben een kans op borstkanker die vijf tot tien maal zo laag ligt als in het Westen. Dit is geen genetische kwestie: Aziatische vrouwen in de VS nemen het patroon daar over. Vermoedelijk heeft het dieet (sojaproducten en vezelrijk) een gunstige invloed (Messina *et al*, 1997).

Borstkanker is een kwaadaardige woekering van het epitheel van het borstklierweefsel en zijn uitvoergangen. Het mammacarcinoom is sterk hormoonafhankelijk; vooral oestrogenen bevorderen het (Lippman, 1998). Vrouwen zonder ovaria of met functionele ovaria krijgen nooit borstkanker. Dit heeft implicaties voor hormoonsuppletie na de menopauze zoals die momenteel wordt voorgesteld ter bestrijding van osteoporose en hart/ vaatziekten

onder postmenopauzale vrouwen (Lippman, 1998). Immers, profylaxe met oestrogenen zou de incidentie van borstkanker kunnen verhogen, bovendien stijgt de kans op kanker van het baarmoederslijmvlies erdoor.

Borstoperatie

Vrijwel steeds zal chirurgie de eerste aanpak zijn na de onderkenning van borstkanker. Tot voor enkele tientallen jaren was de borstamputatie volgens Halsted maatgevend voor de chirurgische benadering. Dit impliceerde radicale verwijdering van de borst plus de lymfeklieren in de oksel aan dezelfde zijde (Meijer, 1996a,b). Tegenwoordig is steeds vaker lumpectomie (borstsparende operatie waarbij alleen de tumor en het omgevend weefsel verwijderd worden) mogelijk in plaats van de klassieke mastectomie. Dat komt mede omdat tumoren steeds vroeger ontdekt worden en gemiddeld dus kleiner zijn; bovendien is de kans op het bestaan van (lymfeklier)metastasen dan nog relatief gering. Dit komt tot uiting in de stagering die uitgaat van de grootte van de tumor, het al of niet aangedaan zijn van de axillaire lymfeklieren en het al dan niet gemetastaseerd zijn van de tumor in het lichaam, zoals in de botten (Lippman, 1998). Overigens betekent lumpectomie op grond van gunstige factoren toch altijd nog tien procent kans op een recidief in de loop van het leven daarna.

Vroege detectie wordt sterk bevorderd door het bevolkingsonderzoek op borstkanker dat in veel westerse landen plaatsvindt voor vrouwen in de 'middenleeftijden', bijvoorbeeld tussen 35 en 70 jaar. Ook zelfonderzoek door vrouwen vervroegt de detectie. In de VS vormden tumoren kleiner dan 2 cm in 1983 nog 28% van de incidentie, in 1990 was dit al 36%. In diezelfde periode daalde het percentage vrouwen met positieve okselklieren van 38 naar 31 (Helman, 1997). Dit heeft gevolgen voor de letaliteit; deze daalt uiteraard door vroege aanpak. Maar indien men kijkt naar de resultaten die behaald worden bij vrouwen met tumoren in een vergevorderd stadium, valt de winst helaas tegen.

Adjuvante therapie

Soms zijn chemokuren of bestraling de enige therapie voor borstkanker, indien chirurgie niet meer mogelijk is. Maar vrijwel altijd zal chirurgie het eerste antwoord zijn op de nieuwvorming (in ten minste 85% van de gevallen), waarna meestal adjuvante therapie in de vorm van cytostatica en/of bestraling zal worden toegepast. In de loop van de jaren zestig/zeventig was het standaard om naast chemokuren bestraling toe te passen. Maar omdat in de loop van de jaren tachtig geen verbetering in over-all overleving geconstateerd werd, begon toen de toepassing van bestralingstherapie af te nemen (Helman, 1997; Yarnold, 1997).

Twee grote klinische onderzoeken die in Canada (1978-1986) en Denemarken (1982-1997) zijn gehouden onder patiëntes met ernstige vormen van mammacarcinoom (grote tumor en/of okselklieren positief) laten zien dat voor deze vrouwen de bestraling naast de chemokuren wel degelijk zin heeft (Overgaard *et al*, 1997; Ragaz *et al*, 1997). In beide onderzoeken bestond de chemokuur uit cyclofosfamide, methotrexaat en fluoro-uracil (CMF), voor de helft van de deelnemers uitgebreid met bestraling en voor de andere helft niet. In het Deense onderzoek was de tienjaarsoverleving voor de groep met bestraling 20% beter dan in de groep zon-

der bestraling. Juist op langere termijn blijkt de bestraling te tellen: in het Canadese onderzoek was de vijftienjaarsoverleving 33% beter in de groep met extra bestraling. Daarnaast was de sterfte in die vijftienjaarsperiode kenmerkend gedaald met 29% (Ragaz *et al*, 1998). De kans op een lokaal recidief daalde in beide onderzoeken van één derde naar één tiende (Helman, 1997).

Hormoontherapie

Hormoonsuppletie wordt toegepast ter beïnvloeding van mammacarcinoom dat de hormoonreceptoren voor oestradiol en/of progesteron bevat (Voogd *et al*, 1998). Deze receptoren kunnen worden gedetecteerd in het verwijderde weefsel; grosso modo zal de helft van de patiëntes beide receptoren hebben en één kwart geen van beide. Vooral oestradiolreceptoren (aanwezig bij 70%) zijn van belang. Behandeling met het hormoonpreparaat tamoxifen levert vooral voor vrouwen met okselkliermetastasen een gunstiger levensverwachting op. Althans in de eerste vier jaar (bijna driemaal geringere sterfte), daarna buigen de curves van vrouwen met en zonder receptoren weer naar elkaar toe (Voogd *et al*, 1998).

Gemetastaseerd mammacarcinoom

Als een mammacarcinoom eenmaal uitgezaaid is op afstand en de metastasen zich handhaven en uitgroeien, is er weinig hoop op overleving (Bontenbal *et al*, 1998). Naast (beperkte) levensverlenging is verlichting van de klachten de belangrijkste doelstelling. Voor behandeling is hormonale therapie de eerste keus. Indien deze aanpak faalt is chemotherapie geïndiceerd; leidt deze tot verlenging van het leven? Als dat al het geval is, blijft de winst zeer bescheiden, hooguit één à twee jaar. Belangrijker lijkt de inzet van chemotherapeutica voor verbetering van de levenskwaliteit (Bontenbal *et al*, 1998).

Genetica

Begin jaren negentig ontdekten men mutaties in genen die normaliter het ontstaan van tumoren onderdrukken (Healy, 1997; Schrag *et al*, 1997; Lippman, 1998). Het zogenoemde BRCA1-gen zou bij vrouwen met een belaste familie-anamnese wel 85% kans op borstkanker geven in de loop van het leven (tegen zo'n 10% gemiddeld) en zo'n 33-50% kans op ovariumcarcinoom (tegen 1,5% gemiddeld). Dit heeft zelfs geleid tot preventieve operaties: mastectomie plus ovariectomie. Een scherpe analyse uit de VS toont dat 30-jarige vrouwen hooguit drie tot ruim vijf jaar kunnen winnen door de drastische ingreep en dat met het stijgen van de leeftijd de winst verder afneemt (Schrag *et al*, 1997). Eén op de 500 vrouwen heeft een BRCA1-mutatie; zou dit in typische 'borst/ovarium/kanker'-families veel hoger liggen, bijvoorbeeld 1 op de 2, zoals soms beweerd is? Inmiddels blijkt dit bij slechts 7% van die vrouwen het geval te zijn: 1 op de 14 (Healy, 1997).

Schildwachtklier

De meeste vrouwen die chirurgie wegens borstkanker ondergaan, verliezen tijdens de operatie nog steeds al hun oksellymfeklieren aan dezelfde zijde (McNeill, 1998; Meijer, 1996a,b). Ten minste vier op de vijf van hen zal op grond daarvan klachten krijgen die zelfs op lange termijn niet overgaan. Naast het voor de hand liggende oedeem in de arm vanwege de verstoorde lymfe-afvoer zijn er een vermindering of veranderd gevoel in de arm en schouder en soms chronische pijn, vooral in de schouder. Los van het lichamelijke lijden betekent dit een constante herinnering aan het carcinoom en, na mastectomie, het verlies van een borst (Meijer, 1996a).

Ondanks deze verminderde levenskwaliteit durfden de chirurgen de totale okselklierdissectie tot nu toe niet achterwege te laten. Want vaste tumoren zoals het mammacarcinoom tenderen te metastaseren via het lymfestelsel. Dat betekent dat de regionale lymfeklieren in de oksel als eerste kankercellen kunnen herbergen en dat daar een metastatische tumor kan ontstaan en kankercellen zich verder kunnen verspreiden door het lichaam. Waarnemingen bij de behandeling van peniscarcinoom en melanoom hebben geleerd dat metastatische cellen het eerst terechtkomen in één enkele regionale lymfeklier. Deze wordt de schildwachtklier genoemd. Wanneer tijdens de borstoperatie alleen deze klier verwijderd wordt en bij inspectie door de patholoog-anatoom blijkt dat deze geen tumorcellen bevat, dan kan dissectie van de overige 10 tot 25 oksellymfeklieren achterwege blijven.

Hoe valt de schildwachtklier te herkennen? Inspuiting van zwak radio-actieve deeltjes en/of van een blauwe kleurstof rond de tumor minder dan een etmaal vóór de operatie leidt tot versleping van dat materiaal via de lymfe naar de okselklieren. Daar kan de ophoping geregistreerd worden met een apparaat dat gammastraling meet en na opening van de oksel kan de chirurg de blauwe kleurstof opgehoopt zien in één lymfeklier. Worden bij inspectie toch tumorcellen gevonden in deze ene klier, dan zullen vervolgens alle andere lymfeklieren in dezelfde oksel radicaal verwijderd worden. Uiteraard zal in een aantal gevallen achteraf blijken dat deze alle negatief zijn, maar bij een positieve schildwachtklier valt nu eenmaal geen risico te nemen ('safety first').

Wat betekent deze nieuwe aanpak in cijfers? Grofweg zal bij één kwart tot één derde van de patiëntes de schildwachtklier positief blijken; zij verliezen vervolgens allen hun okselklieren aan de zijde van de tumor. Maar de meerderheid van de patiëntes, waar de schildwachtklier negatief is, zal een onnodige ingreep bespaard worden. Dit betekent in Nederland een okselkliersparende operatie voor 5500 vrouwen per jaar. Als de overleefsters jaar na jaar bij elkaar opgeteld worden, impliceert dit een sterk verbeterde kwaliteit van overleving voor vele tienduizenden vrouwen. De besparing voor de gezondheidszorg zou bovendien ongeveer 30 miljoen per jaar bedragen (Meijer, 1996a).

Dr. P. Bol, arts-epidemioloog

Literatuur

- BONTENBAL M, WIT R DE, KLIJN JGM, SEYNAVE C. Chemotherapie bij het gemetastaseerde mammacarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 1709-1713.
- HEALY B. BRCA genes – bookmaking, fortunetelling, and medical care. *N Engl J Med* 1997; 336: 1448-1449.
- HELMAN S. Stopping metastases at their source. *N Engl J Med* 1997; 337: 996-997.
- LIPPMAN ME. Breast cancer. In: Fauci AS, Isselbacher K, et al, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill, 1998; 14th ed: 562-568.
- MCCNEILL C. Sentinel node biopsy: studies should bring needed data. *J National Cancer Inst* 1998; 90: 728-730.
- MESSINA M, BARNES S, SETCHELL KD. Phyto-oestrogens and breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 971-972.
- MEIJER S. Nil nocere. Overdaad schaadt. Amsterdam: Vrije Universiteit 1996 (oratie).
- MEIJER S, COLLET GJ, PIPERS HJ, ET AL. Minder okselklierdissectie nodig door schildwacht biopsie bij patiënten met mammacarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk*; 140: 2239-2243.
- OVERGAARD M, HANSEN PS, OVERGAARD J, ET AL. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-955.
- RAGAZ J, JACKSON S, LE N, ET AL. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 956-962.
- SCHRAG D, KUNTZ KM, GARBER JE, WEEKS JC. Decision analysis – effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 1997; 336: 1465-1471.
- YARNOLD J. Benefits of post-mastectomy radiotherapy. *Lancet* 1997; 350: 1415-1416.
- VOOGD AC, CROMMELIN MA, REPALAER VAN DRIEL OJ, ET AL. De betekenis van steroidreceptoren voor de prognose en de hormonale behandeling van patiënten met mammacarcinoom: een retrospectief onderzoek in Zuidoost-Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 1772-1778