

Naturlig forløp av brystkreft og effekt av mammografiscreening

Sammendrag

Brystkreft er den hyppigste kreftform blant kvinner i Norge. Hensikten med mammografiscreening er å redusere dødeligheten av sykdommen. Imidlertid er effekten av mammografiscreening omstridt, også fordi man er uenig om sykdommens naturlige forløp. Her drøftes ulike hypoteser for det naturlige forløp, og effekten av mammografiscreening i lys av disse blir vurdert. Spektrumhypotesen, der man ser på brystkreft som en heterogen sykdom, er den som er mest konsistent med observerte data. Randomiserte studier med mammografiscreening har vist at dødeligheten reduseres. Dette indikerer at tidlig diagnostikk og behandling kan stanse det naturlige forløpet av sykdommen hos en betydelig del av pasientene.

Omarbeidet prøveforelesning for den filosofiske doktorgrad, selvvalgt emne, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, 18.6. 2002

Hege Wang

hw@krefregisteret.no
Krefregisteret
Montebello
0310 Oslo

Det som skjer fra en kreftsvulst oppstår til pasienten dør, dersom sykdomsprosessen blir overlatt til seg selv, kalles sykdommens naturlige forløp (1). Siden brystkreftpasienter som regel blir behandlet, er det vanskelig å studere det naturlige forløp av brystkreft hos mennesker. Vår kunnskap er derfor begrenset til hypoteser.

I denne artikkelen vil jeg kun diskutere aspekter ved infiltrerende brystkreft. Det er enighet om at en kreftsvulst starter med akkumulering av genetiske skader i en celle (2). Primærsvulsten kan spre seg til vitale organer (metastasing), og metastatisk brystkreft kan ikke helbredes. Viktige spørsmål blir derfor: Hva er størrelsen på primærsvulsten når metastasene etableres? Har vi noen mulighet til å påvirke det naturlige forløpet av brystkreft? Data fra Krefregisteret

(fig 1) viser at sykdommens utbredelse ved diagnosetidspunktet er avgjørende for prognosen. Screening innebærer å teste en befolkningsgruppe for å oppdage sykdom i et tidlig stadium før symptomer oppstår. Skal screening ha noen effekt, må behandling i tidlig stadium påvirke forløpet av sykdommen.

Brystkreft som lokoregional sykdom

På begynnelsen av 1900-tallet ble brystkreft oppfattet som en lokoregional sykdom (3). Ifølge denne hypotesen spredte primærsvulsten seg først gjennom lymfeårene til lymfeknuter og deretter til andre organer. Lymfeknutene ble betraktet som mekaniske filtre som hindret videre spredning, og spredningen var oppfattet som en vel organisert prosess. Man mente at spredning til vitale organer ikke involverte blodbanen. Mammografiscreening ville, under disse forutsetningene, ha en effekt, men var selvsagt ikke tilgjengelig.

En av opphavsmennene til den lokoregionale hypotesen var Halsted. Han var en meget dyktig amerikansk kirurg som revolusjonerte behandlingen av brystkreftpasienter. Med basis i hans sykdomsforståelse ble lokal behandling og kontroll meget viktig. Halsteds mastektomi bestod i å fjerne brystet, den underliggende pektoralismuskelen og armhulens lymfeknuter en bloc. På denne måten ble primærsvulsten og spredningsveien (lymfekanaler og knuter) fjernet (4).

Andelen pasienter med lokalt tilbakefall var til å begynne med svært lovende sammenliknet med samtidige pasientserier. Men dessverre ble ikke langtidsoverlevelsen blant pasientene forbedret (5). Resultatene var dermed ikke i tråd med hypotesen. Likevel var Halsteds ideer og metodikk dominerende i mange år, og Halsteds mastektomi ble utført i Norge så sent som i 1970-årene.

Brystkreft som systemsykdom

Data fra Italia og USA viste allerede i 1960-årene at aggressiv kirurgi ikke økte overlevelseshastighetene (4). Dette la grunnlaget for den neste hypotesen: Brystkreft som systemsykdom. Ifølge denne hypotesen kan spredning fra primærsvulsten skje enten via blodbanen eller via lymfekanalen, og begge prosesser kan foregå samtidig. Spredning skjer ikke i velordnet rekkefølge, og lymfeknutene er ikke mekaniske filtre som hindrer videre spredning. Positive lymfeknuter kan betraktes som en indikator på systemsykdom (3).

Hovedbudskap

- Naturlig forløp: Hendelsene fra en kreftsvulst oppstår til pasienten dør dersom sykdommen ikke behandles
- Heterogen sykdom: Brystkreft er en heterogen sykdom som viser stor variasjon i veksthastighet og evne til metastasing
- Mammografiscreening: Masseundersøkelse av symptomfrie kvinner for å diagnostisere og behandle brystkreft i et tidlig stadium
- Dødelighet av brystkreft: Randomiserte studier med mammografiscreening har vist at det naturlige forløpet av brystkreft kan påvirkes, mammografiscreening reduserer dødeligheten

Denne hypotesen ble formulert av Fisher i 1970-årene. Han er vitenskapelig leder for National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Protocol, som har gjennomført mange kliniske studier av brystkreftbehandling i USA. To av disse studiene, B-04 og B-06, har gitt viktig kunnskap om det naturlige forløp av brystkreft (6, 7). B-04-studien startet i 1971, og den inkluderte om lag 1 700 pasienter. Pasienter uten kliniske symptomer på spredning til lymfeknuter i armhulen ble randomisert til kirurgisk behandling (mastektomi) med eller uten aksillærtoalett. Hos dem som fikk fjernet lymfeknutene, fikk 40 % påvist spredning til disse, og man antar at det var tilsvarende forhold i den andre gruppen. Likevel var det ingen forskjell i overlevelse mellom gruppene. Dette indikerte at lymfeknutestatus og lokal behandling av sykdommen var av mindre betydning.

Resultatene fra denne studien var delvis bakgrunnen for B-06-studien, der man sammenliknet mastektomi med brystbevarende behandling (alle fikk gjort aksillærtoalett). B-06-studien startet i 1976, og mer enn 1 800 kvinner ble inkludert. Hovedresultatet var at overlevelseshastighet var uavhengig av primær kirurgi, i tråd med den systemiske hypotesen. Som en oppsummering av sitt arbeid gjennom 40 år skrev Fisher i 1992 (3): «Operabel brystkreft er en systemsykdom som involverer et komplekst spektrum av vekselvirkning mellom vert og svulst, og variasjoner i lokal behandling er av liten betydning».

ning for å påvirke overlevelse.» Mammo-grafiscreening vil ha liten effekt på dødelig-heten av brystkreft dersom denne hypotesen er riktig.

Brystkreft som progredierende sykdom

Konseptet med brystbevarende behandling ble selv sagt også prøvd ut i andre land. To studier fra England viste interessante resulta-ter for pasienter uten kliniske symptomer på spredning til lymfeknutene i armhulen (8). Pasientene ble randomisert til kirurgisk be-handling: Mastektomi og aksillærtoalett eller brystbevarende behandling uten aksillærtoa-lett (med strålebehandling). Resultatene viste at for pasientene med svulster mindre enn 21 mm var overlevelsen signifikant bedre i gruppen som var behandlet med radikal mastektomi og aksillærtoalett. Det var ingen forskjell for pasientene med større svulster. I gruppen med små svulster var altså lokal kontroll viktig. Dette var ikke i tråd med den systemiske hypotesen, og forfatterne konkluderte (8): «Det må være progrediering av sykdommen fra initialt å bestå av en svulst lokalisert i brystet til slutttilstanden, hvor den har spredt seg og ikke kan kureres.»

Den progredierende hypotesen innebærer at sykdommen initialt er lokalisert i brystet, og at metastaser etableres senere. I en perio-de kan svulsten oppdages med mammografi før den har etablert metastaser. Dette gir en mulighet til å stoppe sykdommen og hindre det naturlige forløpet. Tabár formulerer dette slik (9): «Brystkreft oppfører seg som en pro-gredierende sykdom, diagnosetidspunktet er svært viktig for å bestemme resultatet.»

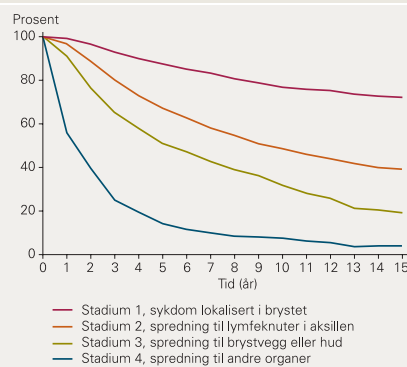
Tabár ledet den svenske såkalte WE-stu-dien, som startet i to svenske len i 1977. Hovedresultatet var en reduksjon av brystkreft-dødeligheten på 32 % blant de inviterte (10).

Randomiserte studier med screening skil-ler seg fra kliniske studier ved at en gruppe presumptivt friske mennesker inviteres til å delta. Data fra screeningstudier kan lære oss mer om det naturlige forløp av brystkreft. Siden man ved hjelp av mammografi kan oppdage små svulster, vil fordelingen av svulststørrelser i et screeningmateriale være forskjellig fra den man finner i kliniske ma-terialer. Figur 2 er fra WE-studien og viser overlevelse etter svulststørrelse (9). Den viser at pasienter med svulster som er mindre enn 20 mm, har bedre overlevelse enn de med større svulster. For pasienter med svulster < 10 mm er 12-årsoverlevelsen mer enn 90 %. Disse resultatene støtter opp om den progredierende hypotesen.

Brystkreft som heterogen sykdom

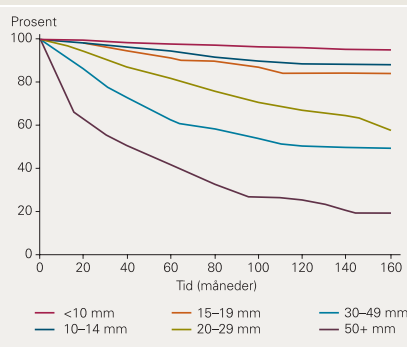
Brystkreft er en sykdom som viser stor bio-logisk variasjon i veksthastighet og evne til å etablere metastaser. Doblingstiden i et ma-teriale varierte fra ti til flere tusen dager, med en median tid på 8,5 måneder (11). Data fra et fransk materiale på om lag 2 500 pa-sienter (fulgt i 15–30 år) illustrerte flere in-

Figur 1



Relativ overlevelse etter stadium ved dia-gnose. Diagnoseperiode 1981–85

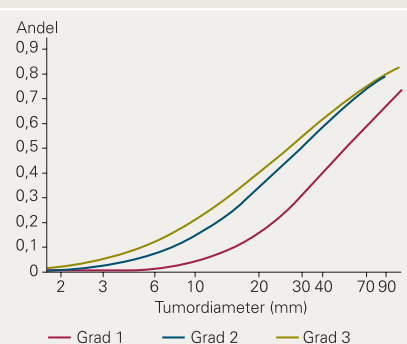
Figur 2



Kumulativ overlevelse etter svulststørrelse i WE-studien (9)

teressante aspekter ved brystkreft (12). Alle pasientene i materialet ble operert med mas-tektomi og aksillærtoalett i perioden 1958–79, og ingen av dem fikk adjuvant be-handling (fig 3). Redusert svulststørrelse ved diagnosetidspunktet er assosiert med redusert dødelighet. Men noen svulster vil utvikle metastaser selv om de er små ved

Figur 3



Forholdet mellom diameter på svulstene (med diagnose) og sannsynligheten for metastatisk spredning hos pasienter med histologisk grad 1, 2 eller 3 (12)

diagnosetidspunktet. Kurvene når ikke 100 %, og det betyr at noen svulster aldri vil etablere farlige metastaser.

De fleste er nå enige om denne heteroge-niteten. Hellman formulerte spektrumhypo-tesen i 1994 (13): «Den hypotesen som er mest konsistent med data, er å tenke på brystkreft som et spektrum av sykdommer med økende tendens til metastasering som en funksjon av svulststørrelse. For alle stør-relser er det en andel med metastaser, men det er også en andel med lokal sykdom.» Variasjonen i veksthastighet og evnen til å etablere metastaser innvirker på effekten av mammografiscreening. Spratt og medarbei-dere konkluderte med at utfallet ikke på-virkes hos om lag 20 % av pasientene med screeningoppdaget brystkreft (11). Denne gruppen har enten hurtigvoksende svulster (5 %) eller svulster som vokser meget lang-somt (15 %).

I denne artikkelen har jeg drøftet ulike hy-poteser for det naturlige forløp av brystkreft. Lokoregional hypotese, systemsykdomshy-potesen og progredierende hypotese tar ikke hensyn til det vi vet om biologisk variasjon i det naturlige forløpet. Derfor er spektrum-hypotesen, som ser på brystkreft som en he-terogen sykdom, den som er mest konsistent med observerte data. Som vist i randomiser-te studier med mammografiscreening kan det naturlige forløpet stanses hos en betyde-lig del av pasientene. Dette medfører redu-sert dødelighet av brystkreft.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

- Fisher B. The evolution of paradigms for the management of breast cancer: a personal per-spective. *Cancer Res* 1992; 52: 2371–83.
- Zurrida S, Costa A, Luini A, Galimberti V, Sacchini V, Intra M. The Veronesi quadrantectomy: an established procedure for the conservative treat-ment of early breast cancer. *Int J Surg Invest* 2001; 2: 423–31.
- Feig SA. Surveillance strategy for breast cancer. I: *Roses DF, red. Breast cancer*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1999: 259–69.
- Fisher B. Justification for lumpectomy in the treat-ment of breast cancer: a commentary on the underutilization of this procedure. *J Am Med Womens Assoc* 1992; 47: 169–73.
- Hayward J, Caleffi M. The significance of local control in the primary treatment of breast cancer. *Arch Surg* 1987; 122: 1244–7.
- Tabár L, Fagerberg G, Day N, Duffy SW, Kitchin RM. Breast cancer treatment and natural history: new insights from results of screening. *Lancet* 1992; 339: 412–4.
- Tabár L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF et al. The Swedish two-county trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 625–51.
- Spratt JA, von Fournier D, Spratt JS, Weber EE. Mammographic assessment of human breast cancer growth and duration. *Cancer* 1993; 7: 2020–6.
- Hellman S. Natural history of small breast can-cers. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2229–34.