

SEMINARIUM OM BRÖSTETS SJUKDOMAR, T6

Ett absolut krav efter T6 är att Du har tillräcklig kunskap för att inte missa att diagnosticera bröstcancer hos dina framtida patienter. Kunskapsmålet för undervisningen är därför att Du ska **behärska** diagnostik och utredning för att utesluta eller verifiera bröstcancer.

Du ska vara orienterad om indikationer för behandling och om olika behandlingsalternativ, och känna till etiologi och prognos vid bröstcancer. Du ska dessutom vara orienterad om bröstets benigna sjukdomar, och känna till hur man skiljer dessa från bröstcancer. Du ska kunna utföra en fysikalisk bröstundersökning och ha praktiserat detta under tjänstgöringen.

Vi seminariet om bröstsjukdomar kommer vi att utifrån bifogade patientfall diskutera olika aspekter av utredning och behandling. För att detta ska bli meningsfullt krävs att Du förbereder genom att läsa kompendiet och lärobokskapitlet. Ytterligare information om handläggning av bröstcancer kan Du finna via Socialstyrelsen (www.sos.se), eller från Regionalt Cancercentrum (Regionalt Vårdprogram för Bröstcancer).

Dessutom förutsätter vi att Du går igenom patientfallen och ger förslag på handläggning så att vi får en lärorik diskussion under seminariet.

BRÖSTETS SJUKDOMAR

Bröstcancer

Varje år drabbas ca 9000 kvinnor i Sverige av bröstcancer och ca 1500 kvinnor avlider varje år av denna sjukdom. I åldrarna 40-55år är bröstcancer den ledande enskilda dödsorsaken hos kvinnor, och det är den vanligaste cancer hos kvinnan. Sedan flera decennier har sjukdomen ökat långsamt men stadigt i incidens i de flesta länderna i västvärlden, utom i Storbritannien och USA där det verkar ha vänt med en tendens till minskad incidens. I en del västländer har utveckling accelererat ytterligare det sista årtiondet, möjligen beroende på ökad diagnostisk aktivitet i screeningprogram. Den långsiktiga incidensökningen kan dock sannolikt inte förklaras enbart med förändrad diagnostik. Mammografisk screeningverksamhet startade 1988 i Uppsala län och är nu införd i hela landet.

Trots en långsamt ökande incidens har mortaliteten länge legat i stort sett oförändrad, men har nu visat tendens att sjunka. Det diskuteras om detta kan förklaras av behandlingsframgångar – som trots omfattande satsningar varit måttliga – eller om det främst är sjukdom med mer godartat förlopp som har ökat. Bröstcancersjukdomen kännetecknas av stor variabilitet i malignitetspotential. Det finns allt ifrån lågmaligna tumörer där patienten kan botas med ett mindre kirurgiskt ingrepp, till högmaligna tumörer med utomordentligt dålig prognos. Om man ser till alla som drabbas av bröstcancer i Sverige så lever 85% efter fem år.

Etiologi

Den internationella variationen i bröstcancerincidens är mycket stor. Skillnader framför allt i postmenopausal bröstcancer är markant mellan tex östasiatiska länder och industrialiserade västländer. Studier av emigranter visar dock att grupper som flyttar från ett lågrisk- till ett högriskområde redan i första och andra generationen närmar sig högriskområdets incidens. Detta har bidragit till hypotesen att en stor andel av bröstcancerfallen kan förklaras av omgivnings- och livsstilsfaktorer. Vår kunskap om orsakerna till bröstcancer är dock mycket begränsad.

Genetiska faktorer

Omkring 5-10% av bröstcancerfallen har en klar ärftlig bakgrund, och i ytterligare ca 15% finns en familjär anhopning utan att man kan påvisa någon känd mutation. Av de fall där man kan påvisa genetiskt samband orsakas ca en tredjedel av mutation i *BRCA1* eller *BRCA2*-generna. Detta tillstånd har en somatisk dominant nedärvning, med ca 80-90% penetrans. Det innebär att en förstegradssläkting till en känd mutationsbärare har 40-50% risk att utveckla bröstcancer. *BRCA1*-patienterna har dessutom 40-60% risk att utveckla ovarialcancer. Man

har också identifierat en *BRCA3*-gen, och mutationer i andra gener såsom t ex *p53*, *PTEN*, *PALB-B2* och *CHEK2* kan också orsaka ärftlig bröstcancer.

Vilka patienter är det då meningsfullt att utreda genetiskt? Endast en minoritet av tumörerna är ju orsakade av identifierbara genetiska förändringar. Detta är en utredningsmodell som praktiseras i Sverige.

- Tre fall av bröstcancer i släkten, varav minst en före 50-års ålder och/eller äggstocks/äggledarcancer (oavsett ålder) hos förstagradsläktingar eller andragsradsläktingar via en man.
- Två fall av bröst-/äggstocks-/äggledarcancer hos förstagradsläktingar eller andragsradsläktingar via en man, där minst ett fall av bröstcancer inträffat före 40 års ålder. Vid två fall av äggstocks/äggledarcancer ska man överväga utredning oberoende av patientens ålder.
- Fall av bröstcancer före 35 års ålder
- Fall av bröstcancer hos en man
- Kvinna med både bröst- och äggstocks-/äggledarcancer
- Fall av bilateral samt sk trippelnegativ bröstcancer ökar indikationen för genetisk utredning

Det kan dock finnas skäl att diskutera ärftlighet och genetisk utredning även i andra fall.

Andra riskfaktorer

Det finns många kända riskfaktorer för bröstcancer, men de är svaga var och en för sig. Nästan ingen lämpar sig heller för förebyggande interventioner. En lång rad av riskfaktorerna kan associeras med kvinnliga könshormoner.

- Tidig menarche
- Inget barnafödande
- Hög ålder vid första barnets födelse
- Sen menopaus mm

Det faktum att olika antihormonella behandlingsformer också är verksamma både i adjuvant situation och vid avancerad cancer talar också för att hormonspelet har stor betydelse för bröstcancers naturlförlopp. Östrogensubstitution och särskilt i kombination med progesteron som behandling vid klimakteriebesvär ökar bröstcancerrisken. P-pillerbehandling, särskilt med de varianter med högre hormonnivåer som användes i p-pillrets barndom, har visat sig öka risken. Många studier talar dock för att riskökningen är måttlig och sjunker efter avslutad behandling. Hur de kvinnliga könshormonerna påverkar och styr fysiologin – normal såväl som patologisk – är dock till stora delar höljt i dunkel.

Rökning, alkohol, övervikt och kostvanor finns med bland riskfaktorerna för bröstcancer. En tidigare bröstbiopsi i anamnesen, särskilt där histologin visar proliferent cellbild och/eller atypier, ökad mängd bröstvävnad och särskilda mammografiska mönster har också påvisats som riskfaktorer för bröstcancer. Verkningsmekanismer är inte klarlagda och riskökningen är låg för varje enskild faktor.

Man vet att strålning mot bröstparenkymet kan inducera bröstcancer. Sannolikheten för detta är dels dosberoende, dels beroende på vilket fysiologiskt tillstånd bröstet befinner sig i vid strålningstillfället. Speciellt känslig anses körteln vara under barndomen, vid menarche samt under pågående graviditet och amning. De låga stråldoser som bröstet utsätts för vid upprepade mammografier anses emellertid, efter omfattande utredningar, endast ge en försumbar riskökning för bröstcancer. Detsamma gäller för den strålning som det kontralaterala bröstet får vid postoperativ radioterapi. Återhållsamhet med mammografisk undersökning rekommenderas för unga kvinnor, samt under graviditet och vid pågående amning. Många unga kvinnor har dessutom tät bröstvävnad vilket gör mammografi svårbedömd. Hos dessa kvinnor kan MR eller riktat ultraljud vara ett bra alternativ. Ultraljud kan ej användas som screeningmetod.

Diagnostik av bröstcancer

Patienter som söker med symtom från bröstet bör omhändertas enligt regionens vårdprogram. Detta innebär att man alltid strävar efter att genomföra s k **trippeldiagnostik** – det vill säga en sammanvägd bedömning av klinisk anamnes och status, radiologisk undersökning samt mikroskopisk undersökning av preparat.

Det räcker att en av de tre komponenterna ger ett osäkert eller malignt fynd för att man ska gå vidare med öppen (d v s kirurgisk) biopsi för definitiv diagnos. Varje enhet måste säkerställa att rutiner finns för att samla ihop de olika svaren och antingen besluta om vidare åtgärd eller avsluta utredningen.

Såsom vid andra epiteliala tumörer skiljer man mellan invasiv och in-situ cancer. Den sistnämnda har ej penetrerat basalmembranet och kan således ej ha metastaserat. Finnåls cytologi (aspiration av celler genom tunn nål och utstryk på objektglas) kan ej skilja mellan invasiva cancerceller och in situ-celler. För detta krävs en biopsi med grövre nål, där tumörcellen ses i förhållande till andra celler. En grovnålsbiopsi kan konstatera men ej utesluta invasiv cancer.

Både anamnes och status krävs för den kliniska bedömningen. En klinisk undersökning ska innehålla inspektion och palpation av bägge brösterna samt axillära och klavikulära lymfkörtelstationer. Undersökningen ska ske helst i både sittande och liggande och bestå av bimanuell palpation av körteln. En tillväxande resistens ska alltid misstänkas vara malign. De flesta cancer är oömma, men det förekommer att smärta är första symtomet på bröstcancer. Om resistensen ej varierar med menscykeln ökar cancermisstanken. I status ska noteras formförändringar i bröstet såsom hudindragningar, eksem, sårbildning, ödem eller indragen bröstvårta. Hudrodnad och s k apelsinhud, peau d'orange, är ett tecken på ödem eller inflammation och kan vara associerat till malignitet.

En resistens ska beskrivas vad gäller form, storlek och läge (avstånd i cm och riktning i form av klockslag).

Indikation på malign tumör:

- Tillväxande knöl
- Indragning av hud eller mamill
- Blodig eller serös sekretion från mjölkgång
- Sår eller eksem på bröstet eller mamillen
- Ensidig kontinuerlig smärta

Indikation på benign tumör:

- Oförändrad eller varierande storlek
- Mjölaktig eller grön sekretion från mjölkgång
- Intertriginöst eksem
- Bilateral smärta som varierar med mens, >30 år

Screening

En stor del (ca hälften) av tumörerna diagnosticeras idag via den mammografiska hälsokontrollen, den så kallade screeningen. Enligt en europeisk överenskommelse ska alla länder tillhandahålla mammografiscreening, men organisationen skiljer sig åt något mellan länderna. I Sverige screenas vanligen kvinnor från 40 års ålder och fram till de fyller 75. Screening är till för att upptäcka misstänkta cancer och man använder sig av bild i två projektioner. Om något misstänkt ses återkallas kvinnan för kompletterande bildtagning, och om misstanken kvarstår efter detta utförs fullständig utredning med flera projektioner, ultraljudsundersökning samt biopsi. Radiologen kodar sina undersökningar med hjälp av en femgradig skala, 1=normalt bröst, 2=benign förändring, 3=cancer kan ej uteslutas, 4=misstänkt malignitet, 5=radiologiskt malignt.

Företrädesvis används grovnålsbiopsi med analys av så kallad bröstpanel för preoperativ diagnos.

Flertalet studier har genomförts för att om möjligt visa cost-benefit av stora mammografiscreeningprogram. I åldersgruppen 50-69 är effekten säkerställd, med 30% reduktion av bröstcancerspecifik dödlighet, medan den däremot i yngre åldrar ej är statistiskt signifikant. I äldre åldersgrupper finns ännu otillräckligt med data för att kunna säkert uttala sig om eventuell reduktion av dödlighet. I Region Uppsala screenas kvinnor från 40 års ålder var 18 månad, från 50-74 vartannat år.

Prognos

Den viktigaste informationen om patientens prognos fås genom bedömning av tumörens **stadium** vid behandlingstillfället. Tumörstadiet är en sammanvägning av tumörstorlek (T), spridning till lokal lymfkörtelstation (axill)(N) samt förekomst av regional eller fjärrmetastasering (M). För klinisk bedömning används WHO's indelning TNM, för histopatologisk indelning är motsvarigheten pTNM.

Stadium

Tumörstorlek T

Tis: Cancer in situ

T1: <20mm

T2: 20-50mm

T3: >50mm

T4a: överväxt till thoraxvägg

T4b: överväxt till hud inklusive hudödem

T4c: överväxt till både thoraxvägg och hud

T4d: inflammatorisk cancer

Lymfkörtelstatus (N)

pN0: inga lymfkörtelmetastaser

pN1: 1-3 lymfkörtelmetastaser

pN2: 4-9 lymfkörtelmetastaser

pN3: >9 lymfkörtelmetastaser eller spridning till sternala eller klavikulära lymfkörtlar

Fjärrmetastasering (M)

M0: Inga fjärrmetastaser

M1: Fjärrmetastaser, dit räknas även metastaser i fossa supraclavicularis

- Stadium 0 = Tis N0M0 (duktal cancer in situ)
- Stadium I = T1N0M0
- Stadium II = T 2-3 N0M0, T1-2 N1M0
- Stadium III = T3N1M0, T1-3 N2M0, T3N0-2M0, T1-4N3M0
- Stadium IV =T1-4N0-3M1

Den tumorspecifika femårsöverlevnaden vid stadium I är ca 90-100%, stadium II 60-80% och vid stadium III eller IV 20-40%. Bröstcancer är en kronisk sjukdom och det finns ingen tidsgräns för uppföljningen, där man kan säga att risken för ett recidiv definitivt är försvunnet.

Även om stadiindelningen ger viktig prognostisk information är den tämligen grov.

Histologi

Histologisk klassifikation och mer funktionell indelning baserad på genexpressionmönster ingår numer i riskbedömning och planeringen av behandling. Histologiskt klassificeras cancer på följande sätt:

- Icke invasiv cancer – cancer in situ
 1. LCIS Lobulär cancer in situ – markör för framtida cancerutveckling, hittas ibland vid bröstkirurgi av annan orsak än cancer
 2. DCIS Duktal cancer in situ – ses ofta som ansamling av mikrokalk på mammografi. Risk för övergång i invasiv cancer.
 3. Pagets disease of the nipple. Cancer in situ i mamillens epidermis, ses som ett sår eller eksem på mamillen. Ofta förenat med DCIS i underliggande parenkym.
- Invasiv cancer
 1. Duktal cancer ca 75-80%
 2. Lobulär cancer ca 10-15%
 3. Övriga – tubulär, medullär, mucinös, papillär m fl sällsynta cancertyper
 4. Phyllodestumör – cystosarkoma phyllodes, ca 1%. Sammansatt tumör med både epitelial och stromal komponent. Både helt benign och malign finns, benign är vanligast.

Ovan angivna klassificering baseras på morfologi, medan den mer funktionella indelningen baseras på hormonreceptoruttryck, proliferation, grad, transkriptionsfaktorer och HER2-status på detta sätt:

- Luminal A - ca 40%, hormonreceptorpositiv, låg proliferation och grad
- Luminal B – ca 40%, hormonreceptorpositiv men låg progesteron, högre grad och proliferation
- HER2-positiv – knappt 15%, amplifiering av HER2, eller 3+ i IH
- Trippelnegativ - knappt 10%, ER<10%, PgR<10% och utan tecken på HER2 amplifiering

Luminal A har den bästa prognosen och trippelnegativa tumörer den sämsta.

Manlig bröstcancer

- 0,5- 1% av all bröstcancer.
- Oftast duktal
- Hormonreceptorer i 80% av fallen
- Klinefelters syndrom finns hos 4% av män med bröstcancer

Hormonreceptorer

Östrogenreceptor (ER) och progesteronreceptor (PgR). Förekommer i ca 85% av brösttumörer och oftare hos äldre patienter. Förekomsten utgör en prediktiv faktor för endokrin behandling.

Grad

Tre variabler bedöms och får vardera 1-3 poäng.

- Utformning av tubuli (utpräglat, rikligt eller saknas)
- Mitosförekomst (få mitoser, måttligt eller rikligt)
- Kärnpolymorfism (uniform, måttlig, utpräglad)

Malignitetsgraden räknas ut genom summering av dessa.

- Grad I – 3-5 poäng, högt differentierad
- Grad II – 6-7 poäng, medelhögt differentierad
- Grad III – 8-9 poäng, lågt differentierad

Proliferation

Här gör patologen en kvantitativ mätning av andelen prolifererande celler med hjälp av immunohistokemi. Man räknar de celler som är i G1, S och G2-M-fas. Andelen anges i en procentsats Ki67, där gränsen mellan hög och låg procent kan variera mellan olika patologavdelningar. I Uppsala räknas låg proliferation som < 25%, medelhög som 25-30%, och däröver som hög proliferation.

HER2/neu

Human Epitelial Growth Factor Receptor 2. Om denna tillväxtfaktorreceptor förekommer i hög omfattning i tumören innebär det en ökad cellproliferation. Flera läkemedel (monoklonala antikroppar) är riktade specifikt mot denna receptor; trastuzumab, pertuzumab lapatinib och trastuzumab-emtansin.

Förekomst av HER2 -receptorer påvisas immunohistokemiskt och kvantifieras mellan 0 och 3+. Noll -1 räknas som negativ, men därutöver krävs in situ hybridiseringsteknik för att fastställa genamplifiering av HER2.

Behandling av bröstcancer

För majoriteten av bröstcancerpatienterna är primärbehandlingen kirurgisk. Om tumören är mycket utbredd, diffust växande, multifokal eller inflammatorisk och/eller redan vid diagnos tecken på spridning finns med palpabla axillmetastaser eller metastaser i fossa supraklavikularis rekommenderas ibland preoperativ systemisk behandling – s k neoadjuvant behandling. Detta kan medföra att en mer begränsad kirurgi är möjlig efter behandling. I drygt hälften av fallen väljer man att operera med så kallad bröstbevarande kirurgi och extirpera endast en del av bröstet. Stora randomiserade studier har visat jämförbara resultat med mastektomi avseende överlevnad om metoden kombineras med postoperativ strålbehandling. Om man avstår från strålbehandling ses fler lokalrecidiv (10–20%), men överlevnaden förefaller ej påverkas.

Den kirurgiska behandlingen kan indelas enligt följande:

- **Diagnostisk kirurgi** – görs i de fall diagnos ej kunnat fastställas preoperativt. Den misstänkta förändringen tas bort för definitivt PAD, operationen begränsas till bröstet och ingenting görs i axillen.
- **Bröstbevarande kirurgi** – görs i de fall där man har en fastställd cancerdiagnos (invasiv eller in situ) med tumör av en storlek som tillåter extirpation utan att vanställa bröstet. Detta beror både på tumörens och det aktuella bröstets storlek. Tumören skärs bort med 1 cm makroskopisk marginal och tekniken kombineras med postoperativ strålbehandling i fall med invasiv cancer.
- **Mastektomi** – hela bröstet tas bort. Görs i de fall tumören är för stor för att tillåta kosmetiskt acceptabelt resultat vid bröstbevarande kirurgi, i de fall man av något skäl vill avstå från postoperativ radioterapi eller om patienten själv önskar det.
- **Sentinel node biopsi** – Den första lymfkörteln som dränerar brösttumörens område i bröstet kallas sentinel node – portvaktskörteln. Syftet med att begränsa axillkirurgin till endast en eller ett par sentinel nodes är att morbiditet vid axillkirurgi är betydande. Om inga eller få tumörceller finns i Sentinel node kan man avstå från vidare axillkirurgi. Om Sentinel node innehåller enstaka tumörceller brukar man postoperativt strålbehandla även axillområdet. I de fall Sentinel node innehåller metastas görs traditionellt ytterligare axillkirurgi. Studier pågår just nu för att möjligen bespara fler patientgrupper axillingrepp.
- **Axillarutrymning** – görs vid känd axillmetastasering eller då fryssnittsdiagnostik av Sentinel node visat metastas. Målet med axillkirurgin är att få ett underlag för patologisk staging, inte att operera bort många lymfkörtlar. Målet för tillfredsställande staging är 8–10 lymfkörtlar.

Indikering

I många fall av screeningupptäckt bröstcancer är tumören inte palpabel. Radiologen indikerar då området med tex en metalltråd eller en kolkanal, för att kirurgen ska ha en möjlighet att utföra bra och tillräcklig kirurgi. I dessa fall gör man även en postoperativ preparatröntgen för att försäkra sig om att rätt område är extirperat.

Sentinel node

Lokalisering av sentinel node görs traditionellt preoperativt med en radioaktiv isotop i kombination med ett färgämne, vilket åstadkommer infärgning och uppladdning av radioaktivitet hos den aktuella körteln så att den kan hittas vid operationen. Man kan även lokalisera den med en järnoxid som gör körteln magnetisk och detekterbar. Olika tekniker används vid olika sjukhus och har alla sina begränsningar. I Uppsala används numera företrädesvis järnoxid för detektionen, och studier pågår för att optimera tekniken ytterligare.

Komplikationer till kirurgi

Den vanligaste komplikationen till bröstcancerkirurgi är s k serom, (ansamling av sår och lymfvätska) och/eller hematom (ansamling av blod). Dessa kan förekomma såväl i bröst som i axill.

I de flesta fall går seromet tillbaka spontant, och man bör försöka uppmuntra patienten att invänta detta. I de fall seromet är mycket besvärande kan det tappas under sterila betingelser med hjälp av en grov nål och spruta. Tyvärr uppstår ibland infektion i samband med detta. Mindre hematom resorberas spontant. Större hematom som uppträder inom första dygnet postoperativt bör utrymmas kirurgiskt. Sårinfektion postoperativt sällan vid bröstbevarande kirurgi eller mastektomi men oftare efter axillkirurgi. Där kan man se postoperativ sårinfektion i upptill 15% av fallen varför vi i Uppsala på senare tid börjat använda antibiotikaproylax vid dessa operationer

Med den typ av axillarutrymning som görs idag är allvarliga komplikationer från armen ovanliga. Det absolut ovanligaste obehaget är en känslensättning på insidan av underarmen och ibland en obehaglig, domnande eller pirrande känsla som kan sträcka sig till armbågen eller strax nedanför. Denna komplikation beror på en skada på nervus intercostobrachialis och kan vara subjektivt ordentligt besvärande trots att den inte innebär någon funktionsnedsättning i armen. Ett måttligt kroniskt trötthetssymtom i armen förekommer också uppskattningsvis i 10-20 % och kan möjligen hos denna patientgrupp bero på någon form av påverkan av axillära nervplexus även om vi idag saknar objektiva möjligheter att påvisa en sådan. En stelhet i axelleden kan uppkomma och risken för detta är större om patienten har tidigare ledbesvär och/eller råkar ut för en postoperativ infektion i axillsåret.

Lymfflödet försämras något i armen. Ett mer uttalat och besvärande lymfödem är dock idag betydligt ovanligare än förr och förekommer så gott som enbart hos de patienter som haft ett mera avancerat tumörstadium med metastasering till axillen och som därför utsatts för både kirurgi och strålbehandling. Lymfödemet kan sedan förvärras av ytterligare spridning av bröstcancer i lymfbanorna i högt belägna axillära eller supraklavikulära stationer.

Onkoplastisk teknik

Bröstbevarande teknik innebär att man med onkologisk marginal extirperar tumör i bröstparenkymet och därefter utfyller defekten med kvarvarande parenkym för att bevara bröstets form. Detta kan göras på många olika sätt, och ofta kan man åstadkomma ett för både patient och operatör tillfredsställande resultat. Postoperativ strålbehandling kan dock påverka både bröstparenkym och ärr så att fibros och deformitet uppstår. Några patienter kan tycka att en ringa förändring av kosmetiken kan vara mycket störande och önska åtgärd, medan andra patienter kan uppfatta en betydande deformitet som helt acceptabel. Om patienten har funderingar kring det kosmetiska resultatet bör hon få hjälp med konsultation hos kirurg eller plastikkirurg.

Bröstrekonstruktion

I de fall en kvinna planeras för mastektomi görs en bedömning vid multidisciplinär konferens om kontraindikation finns för primär rekonstruktion. I de fall sådan saknas kan kvinnan remitteras till plastikkirurg (om hon så önskar) för rådgivning, och operationen kan sedan utföras i samarbete med plastikkirurgen. I de fall kontraindikation föreligger kan rekonstruktion ofta genomföras senare och i praktiken är detta det vanligaste scenariot. Vissa kvinnor som preoperativt bestämt önskat rekonstruktion ändrar sig senare och är nöjda med resultatet. Dock ökar de primära rekonstruktionerna i Sverige.

Strålbehandling

Man skiljer på postoperativ strålbehandling mot kvarvarande delar av bröstet vid bröstbevarande kirurgi och strålbehandling mot lymfkörtelstationer vid metastaser. Den postoperativa strålbehandlingen reducerar risken för lokala recidiv efter bröstbevarande kirurgi från 20-30% utan strålbehandling ner till enstaka procent. Man har ej kunnat påvisa någon säker överlevnadsvinst hos de postoperativt strålbehandlade patienterna jämfört med de som icke erhållit postoperativ strålbehandling. Värde av att minska lokal recidiv är dock stort genom att minska lokala besvär. Den postoperativa strålbehandlingen är liksom kirurgi en *lokal behandling*. Den postoperativa strålbehandlingen omfattar dock flera behandlingsområden än vad man kan komma åt med kirurgi. Strålbehandling mot regionala lymfkörtelmetastaser används vid metastasering och har då visats kunna ge en överlevnadsvinst.

Biverkningar till strålbehandling

Hudreaktioner är vanligt med varierande grad av hudrodnad, ytliga epiteldefekter och klåda. Förebyggande behandling med steroidsalva rekommenderas. Kroniskt ses teleangiektasier och subkutan fibros med missfärgning.

Lungreaktioner med strålpneumonit kan ge andfåddhet och hosta under senare delen av behandlingen eller efter avslut. Behandling ges med steroider.

Arm och eventuellt bröstödem

Behandling via lymfterapeut med kompressionsbandage och gymnastik.

Hjärttoxicitet

En signifikant ökad bröstcancerrelaterad överlevnad sågs hos patienter när man började komplettera med postoperativ strålbehandling. Denna neutraliserades dock av en ökad hjärtrelaterad dödlighet. Kunskapen om detta gjorde att man utvecklade strålbehandlingstekniken och åstadkom en signifikant minskning av hjärtmorbidityten efter strålbehandling.

BENIGNA BRÖSTSJUKDOMAR

FIBROADENOS

Fibroadenos är en övergripande benämning på ett flertal dåligt definierade benigna tillstånd i bröstkörteln som nog ofta har samma bakgrund och som består av olika former av konsistensförändringar i bröstet, ofta associerat till en variation under menscykeln. Symtomen och besvären minskar efter menopaus. Tillstånden behöver inte behandlas, men ofta krävs en utredning för att utesluta cancer. Ibland föreligger en ökad cellproliferation med cellatypi, dock utan att vara malignt. Epidemiologiskt är detta kopplat till en svag riskökning för bröstcancer i framtiden, men den riskökningen är så svag att tillståndet betecknas som benignt och någon särskild uppföljning utanför den normala bröstscreeningen rekommenderas ej.

Fibroadenomatos: Brösten är småknöliga, ensidigt och begränsat eller dubbelsidigt. Ibland finns mer framträdande resistenser. En cyklisk bröstömhet beskrivs ofta. Ömheten och oro för cancer leder ofta till upprepade, och oftast onödiga, utredningar.

Fibroadenom: Enskilda resistenser i bröstet. Ofta kan det vara svårt att utesluta malignitet även om man misstänker fibroadenom. De flesta fibroadenom exstirperas därför kirurgiskt.

Cystor: Vissa patienter bildar multipla cystor (cystisk fibroadenos), som kan vara enskilda, multipla, stora eller små. Ibland kan en cysta växa snabbt. Utredning sker enligt traditionell trippeldiagnostik och diagnosen är då ofta lätt. Mammografin kompletterat med ultraljud kan ofta diagnostisera cystor, och vid punktion kan man lätt aspirera vätskan vilket både är diagnostiskt och i många fall terapeutiskt.

SEKRETION FRÅN BRÖSTVÅRTORNA

Vit eller grönaktig sekretion från bröstvårtan är vanligt förekommande. Det kan komma från ett eller båda bröstet. Om sekretionen är riklig, bilateral, eller återkommer frekvent bör man utesluta prolaktin producerande tumör med serumprolaktin.

Vid ensidig blodig eller serös sekretion finns risk för bakomliggande malignitet. Dessa patienter skall remitteras för radiologisk utredning med mammografi och galaktografi (kontrastundersökning av bröstgången). Finns kontrastursparningar kan detta orsakas av papillom vilket betraktas som ett premalignt tillstånd. Det aktuella gångsystemet skall därför exstirperas.

MASTIT

Infektioner i bröstkörteln ger de klassiska infektionstecknen: svullnad, rodnad, värmeökning och smärta. Ibland finns ödem i huden och ömmande lymfkörtlar i axillen. Feber och sjukdomskänsla finns oftast. Behandlingen är antibiotikabehandling täckande både stafylokocker och streptokocker. En mastit kan lätt utvecklas till en bröstabscess som i så fall måste incideras. Detta bör göras i narkos.

De flesta mastiter uppträder i slutet av graviditeten eller vid amning. Utvecklas en mastit vid annan tidpunkt skall man alltid utesluta bakomliggande malignitet och se till att patienten utreds med mammografi och klinisk undersökning efter en knapp månad. Fortsatt utredning eller uppföljning planeras därefter vid behov.

GYNEKOMASTI

Gynekomasti innebär en förstoring av bröstkörtel hos mannen. Kring puberteten och fram till 18–19 års ålder är bilateral, något ömmande gynekomasti vanligt. Den är övergående och behöver inte utredas. I enstaka fall kan den kvarstå och kan då sällsynt bli fall för operation av kosmetiska skäl.

Även senare kan gynekomasti uppträda, men då bör en utredning ske för att utesluta bakomliggande sjukdom. Idiopatisk gynekomasti eller gynekomasti orsakad av läkemedel är absolut vanligast, men bröstcancer och hormonell rubbning bör uteslutas. Anamnesen är viktig. Läkemedelsexposition (ex spironolakton, h₂-blockare, digitalis, östrogen), droganvändning som anabola steroider och marijuana mm bör penetreras. En noggrann klinisk undersökning, inklusive palpation av testiklar och prostata, skall utföras. Undersökningen skall identifiera förekomst av unilateral eller bilateral gynekomasti, isolerad resistens i bröstet eller diffus bröstförstoring, om tecken finns på leverpåverkan eller hormonell rubbning, samt eventuella tecken på lymfkörtelförstoring, leverförändring, testistumör eller testisatrofi.

Vid ensidig gynekomasti skall trippeldiagnostik användas för att utesluta bröstcancer.

Hittar man en rimlig orsak till gynekomastin vid anamnes eller klinisk undersökning utreds eller behandlas denna. Uppföljning av behandlingseffekten skall ske. Om man ej kan förklara gynekomastin med rimlig sannolikhet bör man utreda med leverstatus, kreatinin, TSH och T₃ för att utesluta bakomliggande genes. Om detta är normalt skall man utföra en hormonell screening med förslagsvis S-hCG α och β , S- α -fetoprotein, S-testosteron, S-estradiol, S-LH och S-prolaktin. Är patienten yngre än 20 år, eller om besvären är diskreta kan man ofta avvakta eventuell regress i 3–6 månader innan utredningen startas.

Manlig bröstcancer

Bröstcancer hos män förekommer även om det är ovanligt. Incidensen är 0,5-1% av den för kvinnor. Det drabbar framförallt äldre män, men bröstcancer förekommer även hos män i 40-50 års åldern. Utredning och behandling, inklusive mammografi, följer samma principer som för den kvinnliga bröstcancern. Differentialdiagnos är gynekomasti (se nedan).

Generellt verkande behandlingsmetoder (systembehandling)

Det anses allmänt att de patienter som dör av metastaserad bröstcancer redan vid primärdiagnotillfället har spridning av cancer. Möjligtvis kan det i enstaka fall förekomma att patienter utvecklar lokalrecidiv som i sin tur är källa för metastatisk utsådd. Eftersom lokalbehandling ej påverkar generellt spridda tumörceller började man för ungefär 25 år sedan pröva effekten av adjuvant behandling (tilläggsbehandling mot potentiell mikrometastatisk sjukdom) direkt i anslutning till kirurgin. Effekten av denna form av behandling har visat sig god. Genom kombinationer av cytostatika har överlevnaden för patienter både med och utan lymfkörtelmetastaser ökat med upp till 25%. Effekten varierar i olika subgrupper. Behandling med antiöstrogeten Tamoxifen har visats sig kunna minska mortaliteten med liknande siffror för de patienter som uttrycker östrogen- eller progesteronreceptorer i tumören. Nuvarande rekommendationer är minst 5 års behandling med Tamoxifen för patienter med receptorpositiva tumörer. För patienter med receptornegativa tumörer skall man överväga adjuvant cytostatika terapi om prognostiska faktorer talar för ökad risk för återfall (hög proliferation och/eller Elston-Ellis 8-9p, Grad 3). Modernare hormonterapi i form av aromatashämmare är under utprovning som adjuvant terapi, men har redan visats vara ett värdefullt tillägg till cytostatikaterapi i avancerade fall.

Sammanfattningsvis: adjuvant given systembehandling i anslutning till primäroperationen har en mortalitetsreducerande effekt.

En mängd frågor återstår att besvara. Hur kan man bättre identifiera de patienter som verkligen har risk för återfall och undvika att överbehandla stora grupper av patienter som aldrig kommer att få återfall oavsett om man ger adjuvant behandling eller ej? Hur kan man göra den adjuvanta behandlingen mer effektiv för de patienter som verkligen behöver det?

Behandlingen för patienter med verifierade metastaser individualiseras. Val av behandling beror bl a på prognostiska faktorer, antal positiva lymfkörtlar, receptorstatus och patientens allmäntillstånd. Dock skall de flesta behandlas med cytostatika om de inte är allför gamla (ca 70 år) eller sjuka. Tamoxifen eller annan hormonbehandling läggs till vid receptorpositiva tumörer. Strålbehandling ges oftast mot regionala lymfkörtelstationer.

Behandling vid lokalt/regionalt återfall av bröstcancersjukdomen.

Om möjligt göres försök till radikal kirurgi. Om detta ej är möjligt och recidivet ligger utanför tidigare strålbehandlat område kan försök göras med kurativt syftande radioterapi. Ofta används en kombination av ovanstående. Oavsett kirurgin bör adjuvant systemterapi alltid ges om patientens allmäntillstånd tillåter detta. Om lokalrecidivet innehåller östrogen- och progesteronreceptorer kan försök göras med hormonterapi användande tamoxifen eller aromatashämmare. Om recidivet är hormonreceptornegativt rekommenderas istället 9

cytostatikaterapi.

Även om ett litet lokalrecidiv avlägsnas lokalt är den prognostiska implikationen av ett lokalt återfall allvarlig. Antalet kvinnor som är i livet 10 år efter ett lokalrecidiv är i nivån 10-20 % . Hittills har man ansett att recidiverande bröstcancer ej kan kureras. Dock finns enstaka patienter med lokalrecidiv som blir långtidsöverlevande.

Det förtjänar också att nämnas att de sista åren har det kommit ett antal nya preparat som har beskrivits vara effektiva mot bröstcancer. Ett exempel på detta är preparat ur taxengruppen, tex preparatet Taxol. Dessa har i konventionella doser beskrivits ge objektiva responser i nivån 50-70 % . Tumörer med ett överuttryck av HER-2 (en epidermal growth factor receptor homolog) förekommer i 30 % . Detta medför ökad risk för död i bröstcancer. En monoklonal antikropp mot denna receptor har framställts (Herceptin) och behandling med denna i tillägg till cytostatika har visats sig lovande vid behandling av dessa tumörer om de metastaserat.

Biverkningar av adjuvant och palliativ (understödjande) behandling vid avancerad sjukdom:

Biverkningsprofilen är starkt relaterad till typ av preparat. I princip har alla preparat en mer eller mindre markerad biverkningsprofil med fokus i benmärgen och i gastrointestinalkanalerna. Det mest påtagliga tecknet för patienterna är illamående och kräkningar. De får vidare efter 7-14 dagar efter given polykemoterapi en leukopeni - i vissa fall agranulocytos- vilket gör att risken signifikant ökar för granulocytopen feber eller sepsis. Illamåendeproblematiken kan idag mycket mer framgångsrikt än tidigare kontrolleras med hjälp av 5-HT₃(serotonin) receptorblockare som specifikt blockerar kräkningssentrum i fjärde ventrikeln, ett visst illamående kan dock kvarstå. Tamoxifen ger ofta patienterna blodvallningar, men de flesta patienter kan acceptera detta.

Sammanfattningsvis kan patienterna i allmänhet både i den adjuvanta situationen och vid behandling med polykemoterapi av manifest sjukdom fördrå behandlingarna förvånansvärt väl. Det är idag inte ovanligt att patienter som erhåller adjuvant polykemoterapi under ett halvt år efter operationen kan vara i fullt arbete utom ett par tre dagar efter varje cytostatikakur.

Individuell anpassning av dos och typ av preparat till varje enskild patient och tumör är sannolikt en framkomlig väg för att förbättra både den adjuvanta och palliativa behandlingen. Det finns dock mycket utvecklingsarbete kvar avseende att rätt selektera grupper som skall ha behandling och rätt selektera typ och graden av intensitet av behandling för de olika grupperna av bröstcancer, som har så vitt skild malignitetsgrad. För det krävs en kombination av molekylärgenetik, histologi och noggranna kliniska studier. Även utveckling av nya farmakologiska preparat baserat på ny kunskap om cellulära mekanismer i cancerceller, kommer att visa sig ha stor betydelse.