

SEMINARIUM OM BRÖSTETS SJUKDOMAR, T7

Ett absolut krav efter T7 är ni har tillräckligt med kunskap för att inte missa att diagnosticera bröstcancer hos Era framtida patienter.

Kunskapsmålet för undervisningen i bröstcancer är därför att ni skall **behärska** diagnostik och utredning för att utesluta eller verifiera bröstcancer.

Ni skall vara orienterade om indikationer och behandlingsalternativ vid bröstcancer, och översiktligt känna till etiologi och prognos vid bröstcancer.

Ni skall dessutom vara orienterade om bröstets benigna sjukdomar, och känna till hur man skiljer dessa från bröstcancer.

Ni måste dessutom kunna utföra en fysikalisk bröstundersökning och ha praktiserat detta under er tjänstgöring.

Vid seminariet om bröstets sjukdomar kommer vi att utifrån bifogade patientfall diskutera olika aspekter av utredning och behandling.

För att detta skall bli meningsfullt krävs att ni förbereder er i förväg genom att läsa kompendiet och lärobokskapitlet. Ytterligare information om handläggning av bröstcancer kan ni till exempel hämta på internet via socialstyrelsen (www.sos.se/mars), eller från regionalt cancer centrum (Regionalt Vårdprogram för Bröstcancer).

Dessutom förutsätter vi att du ensam eller i grupp går igenom patientfallen och ger förslag på handläggningen så att vi får en lärorik diskussion under seminariet.

BRÖSTETS SJUKDOMAR

BRÖSTCANCER

Varje år drabbas ca 8.000 kvinnor i Sverige av bröstcancer och ca 1.500 kvinnor avlider varje år i denna sjukdom. I åldrarna mellan 40-55 år är bröstcancersjukdomen den ledande enskilda dödsorsaken hos kvinnor. Sedan flera decennier har sjukdomen ökat långsamt men stadigt i incidens i de flesta industriländerna i västvärlden, utom i Storbritannien och USA där det verkar ha vänt med en tendens till minskad incidens. I en del västländer har utvecklingen accelererat något ytterligare det senaste årtiondet, möjligen beroende på ökad diagnostisk aktivitet i screeningprogram. Den långsiktiga incidensökningen kan dock sannolikt inte bara förklaras av förändrad diagnostik. Mammografisk screeningverksamhet startade 1988 i Uppsala län och är nu införd i hela landet.

Trots en långsamt ökande incidens har mortaliteten i bröstcancer länge legat i stort oförändrad, men har nu visat en tendens att sjunka. Det diskuteras om detta kan förklaras av behandlingsframgångar - som trots omfattande satsningar varit måttliga - eller om det är främst sjukdomsfall med ett mer godartat förlopp som ökat i förekomst.

Bröstcancersjukdomen kännetecknas av en stor variabilitet i malignitetspotential. Det finns allt ifrån lågmaligna tumörer, där patienten kliniskt kan botas med ett mindre kirurgiskt ingrepp, till patienter med biologiskt högmaligna tumörer med utomordentligt dålig prognos. Om man ser till alla som drabbas av bröstcancer så lever mer än 85% efter 5 år.

Etiologi

Den internationella variationen i bröstcancerincidens är mycket stor. Skillnader framför allt i incidensen av postmenopausal bröstcancer är markant mellan t ex ostasiatiska länder och västvärldens industrialiserade länder. Studier av emigranter visar dock att befolkningsgrupper som flyttar från ett lågrisk- till ett högriskområde redan i första och andra generationen snabbt 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. Omkring 5-10% av bröstcancer fallen har en klar ärftlig bakgrund. Av dessa orsakas ca en tredjedel av en mutation i *BRCA1* eller *BRCA2* generna. Dessa tillstånd har en somatisk dominant nedärvning, med ca 80-90% penetrans. Det innebär bla att en förstagrads släkting till en känd mutations bärare har 40-45% risk att utveckla bröstcancer. *BRCA1* patienterna har dessutom en 40-60% risk att utveckla ovarialcancer. Nyligen har även en *BRCA3* gen identifierats. Även mutationer i *p53* genen kan orsaka ärftlig bröstcancer (Li-Fraumeni syndromet). Vilka patienter är det då meningsfullt att utreda genetiskt? Endast en minoritet av de ärftliga tumörerna är ju orsakade av identifierbara genetiska förändringar. Det har föreslagits att patienter i 50 årsåldern med 3 förstagrads släktingar med bröstcancer, i 40 årsåldern med 2, och i 30 årsåldern med 1 förstagrads släkting, skall remitteras till mottagning med genetisk rådgivning. Det kan dock finnas anledning att diskutera ärftlighet även i andra fall.

De andra riskfaktorer vi känner för uppkomst av bröstcancer är emellertid svaga var och en för sig. Nästan ingen av dem lämpar sig heller för förebyggande interventioner. En stor rad av riskfaktorerna för uppkomsten av bröstcancer kan i en eller annan form associeras med kvinnliga könshormoner: tidig menarche, inget barnafödande eller hög ålder vid första

barnets födelse, sen menopaus mm. Det faktum att olika former av hormonella behandlingar också är verksamma både i en adjuvant situation och vid avancerad cancer talar också för att hormonspelet har en stor betydelse för bröstcancers naturlöslöpp. P-pilleranvändning och medicinering med hormoner för klimakteriebesvär ökar bröstcancerrisken. Många studier talar dock för att riskökningen är måttlig och att den minskar 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 och kostvanor kan också föreslagits vara svaga riskfaktorer för bröstcancer.

En tidigare bröstbiopsi, särskilt där histopatologin påvisar proliferent cellbild och/eller atypier, ökad mängd bröstvävnad och särskilda mammografiska mönster har också påvisats som riskfaktorer vid bröstcancer. Verkningsmekanismerna är ej klarlagda och riskökningen är låg för varje enskild faktor.

Man vet att strålning mot bröstkörtelparenkymet kan inducera bröstcancer. Sannolikheten för induktion av en bröstcancer är dels dosberoende, dels beroende på i vilket fysiologiskt tillstånd bröstkörteln befinner sig vid strålningstillfället. Speciellt känslig anses bröstkörteln vara under barndomen, vid menarche, under pågående graviditet och amning. De låga doser som bröstkörtelparenkymet utsätts för vid upprepade mammografier anses emellertid efter omfattande utredningar ge endast en försumbart ökad risk för bröstcancer. Detsamma gäller för den strålning som det kontralaterala bröstet får vid postoperativ radioterapi efter bröstcanceroperation. Återhållsamhet rekommenderas dock för mammografisk undersökning av mycket unga kvinnor, under pågående graviditet och vid amning. Många av de unga bröstena är dessutom så täta att mammografin blir svårbedömd hos dessa patienter. Hos dessa kvinnor är ultraljud av bröstena ett bra alternativ.

Prognosbedömning och stadiindelning

Den viktigaste informationen om patientens framtida prognos fås genom en bedömning av tumörens stadium vid behandlingstillfället. Tumörstadiet är av en sammanvägning av tumörstorlek, spridning till lokal lymfkörtelstation (axill) samt förekomst av regional- eller fjärrmetastasering. Den säkraste bedömningen av tumörspridningen i bröstena och förekomsten av axillmetastasering fås först efter operationen via den histopatologiska bedömningen av preparatet. Även om stadiindelningen ger mycket prognostisk information så är den tämligen grov. Idag diagnostiseras en stor andel av bröstcancerpatienterna i stadium I (dvs med en tumör mindre än 2 cm utan tecken till lymfkörtelmetastaser). Forskningen avseende prognostiska faktorer har varit mycket omfattande men trots många hela tiden lovande nya rapporter är det endast ett fåtal prognostiska faktorer som över tiden visat sig vara kliniskt användbara. I tillägg till den traditionella stadiindelningen används idag differentieringsgrad, DNA-mönster (därvid särskild bedömning av hur många celler som befinner sig i S-fas) och förekomst av hormonreceptorer (för östrogen och progesteron) som prognostiska markörer. Man använder ett standardiserat index (Elston-Ellis poäng) för att ange differentieringsgraden genom att på 3-gradiga skalor vid mikroskopisk undersökning ange förekomst av tubulära formationer, graden av cellatypi samt antalet mitoser. Förekomst av hormonreceptorer ger också väsentlig klinisk information om att tumören med stor sannolikhet är känslig för antihormonell behandling (prediktivt värde). Vi skiljer på duktal cancer som bildar mer eller mindre väl definierade gångstrukturer, och den lobulära canceren som växer mer diffust. Prognosen mellan dessa skiljer sig dock ej åt

nämnavert om man jämför i övrigt likvärdiga tumörer med avseende på prognostiska faktorer (se nedan).

Bröstcancer har sedan länge stadiindelats efter tumörstorlek och tecken till spridning, men även TNM indelningen används numera.

| | |
|-------------|---|
| Stadium I | Tumörer mindre än 2 cm utan metastaser |
| Stadium II | Tumörer mindre än 5 cm med eller utan rörliga axillära lymfkörtelmetastaser |
| Stadium III | Tumör större än 5 cm, med överväxt på thoraxvägg eller hud, eller med fixerade lymfkörtelmetastaser |
| Stadium IV | Förekomst av fjärrmetastaser |

Den tumorspecifika 5-årsöverlevnaden vid bröstcancerstadium I är mellan 90-100 %, stadium II 60-80 % och vid stadium III eller IV 20-40 % .Bröstcancersjukdomen är en kronisk sjukdom och det finns ingen viss uppföljningstid där man kan säga att risken för ett återfall definitivt försvinner.

För att ge patienter optimal postoperativ tilläggsbehandling tar man idag således i första hand hänsyn till primärtumörens storlek, differentieringsgrad och histopatologiskt lymfkörtelstatus i axillen, uttrycket av progesteron- och östrogenreceptorer samt proliferation. Det är sannolikt att även andra prognosfaktorer i framtiden kommer att vägas in, främst olika onkgener eller tumorsuppressorgener. Vissa patienter kommer då förmodligen att erbjudas en mer aggressiv adjuvant systembehandling, men andra patienter som är i lågriskzonen för ett återfall kan besparas en tyngre behandling. Ett exempel på en sådan ny behandling är *Herceptin*, en human antikropp mot HER-2, som används vid metastaserande bröstcancer hos kvinnor med tumörer som uttrycker HER-2 receptorer i tumörcellerna.

Diagnostik av bröstcancer

Patienter som söker med symtom från bröstet bör omhändertas enligt regionens vårdprogram "knöl i bröstet" för diagnostik och handläggning. I korthet innebär detta att man strävar efter att genomföra s k **trippeldiagnostik**. Detta innebär att man i varje enskilt fall nogt sammanväger resultatet av kliniskt anamnesupptagande och **status, röntgen** (mammografi och/eller ultraljud), samt i de fall patologiskt fynd förelegat vid fysikaliskt status och/eller röntgen **cytologi eller histopatologi** från finnålspunktion eller grovnålsbiopsi (0.7 mm grov nål). Det räcker att en av de tre komponenterna ger misstanke om ett osäkert eller malignt fynd för att man skall gå vidare med en öppen (dvs kirurgisk) biopsi för definitivt diagnos. Man måste säkerställa att rutiner finns för att samla ihop svaren på de olika undersökningarna och besluta om vidare åtgärd eller att avsluta utredningen. Såsom vid andra epiteliala tumörer skiljer vi på invasiv cancer och in-situ cancer. Den sistnämnda har ej penetrerat basalmembranet, och kan således ej ha metastaserat. Finnåls cytologi (undersökning av cellutstryck efter aspiration genom nål) kan ej differentiera mellan invasiv och in-situ cancer celler, för det krävs en biopsi som visar tumörcellen i relation till andra celler. En grovnålsbiopsi däremot kan användas för att konstatera, men ej utesluta, förekomst av invasiv cancer.

Både anamnes och status krävs för den kliniska bedömningen. En klinisk bröstundersökning skall innehålla inspektion och palpation av båda brösten samt axillära och klavikulära

lymfkörtelstationer. Undersökningen skall helst ske både i sittande och liggande och bestå av binamuell palpation respektive palpation av körteln mot bröstkorgsväggen. En tillväxande resistens skall alltid misstänkas vara malign. De flesta cancrar är oömma, men det förekommer också att smärta är det första symtomet vid bröstcancer. Om resistensen ej varierar med menstruationen ökar malignitetsmisstanken. I status skall noteras formförändringar i bröstet, hudindragningar, vårteksem, sårbildning, ödem eller indragen bröstvårta. Resistensen skall beskrivas i form av storlek och läge i förhållande till mamillen (avstånd i cm och riktning i form av klockslag), om den är välavgränsad eller diffus mm.

| <u>Indikationer på malign tumör</u> | <u>Indikationer på benign tumör</u> |
|---|---|
| Tillväxande knöl | Oförändrad |
| Indragning av hud eller vårta | |
| Blodig eller serös sekretion från bröstgång | Mjölkaktig eller grön sekretion |
| Sår eller eksem på bröstet | Intertriginöst eksem |
| Ensidig kontinuerlig smärta | Bilateral smärta, varierar med mens, <30 år |

En stor del av bröstcancertumörerna diagnostiseras idag ej på grund av symtom utan via mammografihälsundersökning (screening). Mammografihälsundersökningen innebär en 2-bilds mammografi av båda bröstet. Denna undersökning syftar endast till att fånga upp misstänkta förändringar, inte till definitiv diagnostik. Om en misstänkt förändring upptäcks vid mammografihälsundersökningen återkallas kvinnan för fullständig mammografi med eventuella specialbilder. Om denna kompletterande mammografi fortfarande inte gör att cancer kan uteslutas remitteras patienten för kirurgisk åtgärd.

Mammografi läkaren kodar sina fynd i en skala från 1 till 5: 1= normalt bröst, 2= benigt fynd, 3= malignitet kan ej uteslutas, 4= misstänkt cancer och 5= röntgenologiskt klar cancer. Om möjligt används cytologi eller grovnålsbiopsi för att fastställa en bröstcancerdiagnos innan operation. Om man inte på annat sätt kan verifiera en bröstcancer består den kirurgiska åtgärden i att utforska den radiologiskt misstänkta förändringen för att bedöma den histopatologiskt. OBS: cytologi kan hjälpa till att verifiera malignitet, men man kan aldrig fria från cancer med enbart cytologi.

Screening

Flertalet concertumörer diagnostiseras idag som ovan nämnts vid screeningundersökning. Screeningundersökning sker i Uppsala län mellan 40 -74 års ålder med ett intervall på ca 18 månader för kvinnor under 55 år och 2 år för äldre. Undersökningsprogrammet grundar sig på stora randomiserade undersökningar, som kunnat påvisa en sänkning av mortaliteten i bröstcancer med ca 30 % . Sammanvägningen av alla de randomiserade studierna visar en otvetydig effekt på kvinnor mellan 50-69 år. För åldersgruppen 40-49 år har emellertid ingen statistiskt säkerställd mortalitetsreduktion kunnat påvisas. Hos kvinnor 70 år och äldre finns ännu så länge för få observationer gjorda för att man med säkerhet skall kunna uttala sig om kostnads/nyttoeffekten.

Primärbehandling vid bröstcancer

Kirurgisk behandling av bröstcancer

För majoriteten av patienterna innebär primärbehandlingen operation. Patienter där den preoperativa utredningen talar för en invasiv cancer och ej cancer in situ, opereras i en seans med borttagande av tumören och ingrepp i armhålan (axillen) för att kartlägga eventuell

förekomst av lymfkörtelmetastaser.

För patienter där en klar cancerdiagnos ej erhållits eller där man ej kan utesluta in-situ cancer, bör operationen ej omfatta axillen förrän invasiv cancer påvisats. Ingreppet *i bröstet* bör dock utföras som ett definitivt cancer ingrepp med 1 cm marginal makroskopiskt, även i de fall där man har misstanke om, men ej påvisad, cancer.

Om tumören ej går att palpera utan endast är lokalisierbar med mammografi, indikerar mammografiläkaren tumören före operation med en ståltråd som kirurgen följer under det kirurgiska ingreppet. Medan patienten är sövd, skickas operationspreparatet till mammografi avdelningen för preparatröntgen, för att verifiera att den icke palpabla förändringen är med i bröstresektatet.

Standardingreppet vid bröstcancer upp till åtminstone 3 cm i diameter är bröstbevarande kirurgi. Detta görs i allmänhet som en sektorresektion med en fri marginal på minst 1 cm. Bröstbevarande kirurgi med efterföljande strålbehandling mot kvarvarande delar av bröstet har, jämfört med ablatio (borttagande av hela bröstet), i större randomiserade studier visat helt jämförbara resultat vad beträffar överlevnad. Avstår man från strålbehandling är lokalrecidiv frekvensen 10-20%, men efter strålbehandling enstaka procent och i samma nivå som vid ablatio. Det som kallas lokalrecidiv kan antingen vara återfall på grund av kvarvarande bröstcancer celler från den bortopererade tumören eller uppkomst av nya tumörer i kvarvarande bröstparenkym.

Om det förekommer tumörer i mer än en kvadrant av bröstet, vid stora tumörer, om strålbehandling anses olämplig eller om patienten själv föredrar det, är ablatio att rekommendera framför bröstbevarande ingrepp.

I de fall där tumören är lokalt mycket avancerad (t ex inflammatorisk bröstcancer, vid en tumör 5 cm eller större, vid ulcererad (sårbildande) tumör osv.) eller där fjärrmetastasering redan konstaterats vid diagnostillfället så utformas den kirurgiska behandlingen med tanke på att den är att betrakta som en palliativ (understödjande) åtgärd. Systembehandling (dvs cytostatika eller hormonbehandling) är här den viktiga behandlingsmodaliteten. I dessa fall väljer man typ av kirurgi mot bakgrunden av flera sammanvägda dimensioner såsom livskvalitet, om patienten orkar med strålbehandling och systembehandling osv.

En huvudprincip för bröstcancerbehandling är att utesluta eller verifiera förekomst av lymfkörtelmetastaser, för att kunna värdera vilka patienter som har störst nytta av tilläggsbehandling av cytostatika eller hormonbehandling. I de flesta fall sker spridning i första hand till de lokala lymfkörtelstationerna i armhålan. Traditionellt har detta undersökts genom en axillarutrymning, då man tagit bort och mikroskopiskt undersökt ett tiotal lymfkörtlar från armhålan. Detta ingrepp kan dock ge besvär ut i armen (se nedan).

Ett sätt att minska antalet axillarutrymningar är att utnyttja sentinel node (vaktpost körtel) tekniken. En radioaktivt märkt och/eller färgad kolloid injiceras i anslutning till tumören och därefter lokaliseras man och tar bort den lymfkörtel som blivit inmärkt. Kolloiden har den egenskapen att den bara transporteras till och fastnar i den första lymfkörteln i kedjan av körtlar från bröstet till mer centrala lymfkörtelstationer i axillen medan senare körtlar i kedjan ej inmärks. Noggrann mikroskopisk undersökning av "sentinel node körteln" avslöjar om det finns spridning av bröstcancer celler till denna körtel eller ej. I de fall då metastasering diagnostiseras kompletterar man med en klassisk axillarutrymning, medan man vid avsaknad av metastasering ej behöver operera mer i armhålan, då övriga körtlar med största sannolikhet är friska. Risken för biverkningar ut i armen elimineras nästan helt med denna operation.

Komplikationer till kirurgi: Den vanligaste komplikationen till bröstcancerkirurgi är serom

(ansamling av sårvätska) och/eller hematom (ansamling av blod). Dessa kan förekomma såväl i bröst som i axill, men seromen är mest vanliga i axillen. Om seromet är lokalt besvärande bör det tappas under sterila betingelser med hjälp av en grov nål och spruta. Det kosmetiska resultatet av den bröstbevarande kirurgin är i 80-85 % av fallen tillfredsställande för patienten. Man får här inte förväxla sjukvårdspersonalens värdering av resultatet med patientens egen upplevelse. Patienter kan tycka att en mycket ringa förändring av kosmetiken kan vara mycket störande och kräva åtgärd, medan andra patienter kan uppfatta betydande deformitet som helt acceptabel. Om patienten har funderingar kring det kosmetiska resultatet bör hon få hjälp med konsultation hos kirurg eller plastikkirurg.

Alla kvinnor som genomgått ablativ kirurgi bör få kännedom om möjligheterna att operativt bygga upp ett bröst. Det är dock bara en mindre andel av kvinnorna som genomför detta i praktiken, men det är ändå viktigt att efterhöra patientens önskemål och vid behov ordna med en plastikkirurgisk konsultation. En bröstrekonstruktion kan ske i samband med primäroperationen eller vid ett senare tillfälle.

Med den typ av axillarutrymning som görs idag är allvarliga komplikationer från armen ovanliga. Det absolut ovanligaste obehaget är en känselnedsättning 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 bröstcancern i lymfbanorna i högt belägna axillära eller supraklavikulära stationer.

Strålbehandling

Vi 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. Värdet av att minska lokal recidiven 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: Alla patienter får en mer eller mindre markerad rodnad som i olyckliga fall kan övergå till en vätskande dermatit (hudinflammation) inom det strålbehandlade området. Den är oftast som mest uttalad i slutet av strålbehandlingen eller strax efter avslutad behandling. På lång sikt ser man i huden, om man haft hög energi i

strålningen i hudnivån, teleangiektatiska (ytliga kärl-) förändringar. Radioterapi mot axillen ökar risken för ödem i armen. Speciellt viktigt är det att man ej får någon dos i hjärtat. Långtidsuppföljning av patienter som erhållit stora fotodoser i hjärtat visar en ökad risk för död i hjärtinfarkt. Den sannolika förklaringen är att den joniserande strålningen inducerar endotelcellsskador vilket ger denna allvarliga seneffekt. Strålbehandling mot bröstkorgen orsakar dessutom även lungskador, som dock med dagens tekniker endast får klinisk signifikans vid tidigare lungsjukdom. Idag finns det med den moderna planerings- och behandlingsapparaturen stora förutsättningar att optimera behandlingen så att stråldoserna i riskorganen hjärta och lunga kan minimeras.

Generellt verkande behandlingsmetoder (systembehandling)

Det anses allmänt att de patienter som dör av metastaserad bröstcancer redan vid primärdiagnostillfället har spridning av cancer. Möjligtvis kan det i enstaka fall förekomma att patienter utvecklar lokalrecidiv som i sin tur är källa för metastatisk utsädd. 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 antiöstrogener 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

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 gastrointestinkanalen. 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-HT₂(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.

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 bröstcanceren. Differentialdiagnos är gynekomasti (se nedan).

BENIGNA BRÖSTSJKDOMAR

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 brösten. 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 brösten. 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.

Uppsala 20120930
Fredrik Wärnberg
Ola Hessman