



SVENSK FÖRENING
FÖR OBSTETRIK OCH GYNEKOLOGI
ARBETS- OCH REFERENSGRUPP
FÖR
BRÖSTET

Bröstet

Rapport nr 53
2005

Arbets- och referensgruppen för bröstet

Nr 53

2005

Bröstet

Författare:

Brita Arver	Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm
Leif Bergkvist	Kirurgkliniken och Centrum för klinisk forskning, Centrallasarettet, Västerås
Gunilla Chebil	Avd för Patologi & Cytologi, Helsingborgs lasarett, Helsingborg
Charlotta Dabrosin	Onkologiska kliniken/Gyn Onk sektionen, Universitetssjukhuset, Linköping
Yngve Einerth	Täckarevägen 7, Helsingborg
Mats Hammar	KK/Avd för Obstetrik & Gynekologi, Universitetssjukhuset, Linköping
Per-Ebbe Jönsson	Enheten för bröstsjukdomar, Helsingborgs lasarett Helsingborg
Ann-Christine Källström	Kirurgiska kliniken i Östergötland, Vrinnevi sjukhuset, Norrköping
Eva Lundström	KK/Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm
Elizabeth Nedstrand	KK/Avd för Obstetrik & Gynekologi, Universitetssjukhuset, Linköping
Håkan Olsson	Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Lund
Eva von Schoultz	Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm
Gunilla Svane	Mammografiska sektionen, avd för Diagnostisk Radiologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Gunnar Söderqvist	KK/Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm

Redaktörer:	ARGUS emeritus Professor Nils-Otto Sjöberg, Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
Ansvarig utgivare:	ARGUS Professor Lars-Åke Mattsson, Kvinnokliniken, SU/Östra, Göteborg
Layout:	Leif Bergkvist och Mats Hammar
Tryck:	Moniqa Frisell Elanders Tofters, Östervåla 2005

Innehåll

INLEDNING.....	5
ÄRFLIG BRÖSTCANCER.....	7
METODER ATT BILDMÄSSIGT UNDERSÖKA BRÖSTKÖRTELN	25
MAMMOGRAFISK TÄTHET.....	31
CYTOLOGI OCH PATOLOGI	35
BRÖSTETS HORMONELLA REGLERING	41
BENIGNA BRÖSTSJUKDOMAR.....	53
BRÖSTCANCERDIAGNOSTIK OCH TERAPI	71
ONKOLOGISK BRÖSTCANCERBEHANDLING.....	79
GRAVIDITET OCH BRÖSTCANCER.....	85
HRT OCH BRÖSTCANCERRISK.....	89
FINNS DET ALTERNATIV TILL ÖSTROGENBEHANDLING VID VEGETATIVA BESVÄR?.....	95

Inledning

Arbetsgruppen Bröst-ARG bildades 1996 som en tvärvetenskaplig arbetsgrupp för utbyte av kunskaper och erfarenheter om det normala bröstets fysiologi, dess påverkan av endogen och exogen hormonell exposition samt om behandling av bröstets benigna och maligna sjukdomstillstånd. I arbetsgruppen ingår förutom gynekologer även onkologer, kirurger, patologer, genetiker och radiologer, vilket återspeglar den moderna trenden, att bröstcancersjukdomen bryter specialistgränserna och handläggs multidisciplinärt.

Benigna tillstånd i bröstet har generellt sett rönt ett ganska ringa intresse, men är ju mycket vanligt förekommande. De kan väsentligt påverka kvinnans livskvalitet och kan förorsaka oro för cancer, varför det är viktigt att även dessa tillstånd ägnas tillräcklig uppmärksamhet.

Traditionellt har patienter med benigna bröstsjukdomar omhändertagits av både gynekologer och kirurger, medan bröstcancersjukdomen i vårt land uteslutande har handlagts av allmänkirurger, endokrinkirurger och onkologer samt på senare år specialiserade bröstkirurger inom ramen för regionala vårdprogram, som nu även sammanställts i ett nationellt vårdprogram.

Bröstcancersjukdomen i sig och speciellt den adjuvanta behandlingen innefattar ofta endokrinologisk-gynekologisk problematik, som inte sällan engagerar gynekologer som adjungerad medlem i behandlingsteamet. Det är därför väsentligt att gynekologen är uppdaterad och har goda kunskaper om denna sjukdom. Vidare är det av stor relevans för både gynekologer och allmänmedicinare att känna till riskfaktorer för bröstcancer vid ställningstagande till olika former av hormonella behandlingar av kvinnor, liksom förstås vid diskussion om behandling av övergångsbesvär hos kvinnor som behandlats för bröstcancer.

Bröst-ARG har därför sett det som mycket angeläget att sammanställa för gynekologer och allmänmedicinare relevanta kunskaper om såväl bröstets benigna som maligna sjukdomar inklusive deras behandling. I detta arbete har företrädare för en rad olika specialister deltagit och rapporten torde därför också kunna vara av värde för yngre kollegor inom dessa specialiteter, som vill skaffa en introduktion till området bröstets benigna och maligna sjukdomar. Vidare har vi haft värdefull hjälp från Evidens-ARG i vår strävan att göra rapporten evidensbaserad. Rapporten har också delvis utarbetats i samarbete med Svensk Förening för Bröstkirurgi.

Författarna till denna ARG-rapport genom
Yngve Einertb, Leif Bergkvist, Mats Hammar

Ärftlig bröstcancer

Brita Arver

I föreliggande material har data inhämtats via internet, dels från pubmed, dels från Socialstyrelsens årliga statistik "Cancer i siffror". De ord som använts vid sökning via pubmed har varit: Neoplasms, breast neoplasms, epidemiology, familial, hereditary, risk, risk factors, reproductive factors, oral contraceptives, hormonal or estrogen replacement therapy, body mass index, breast density, BRCA1 (bröstcancerigen n:o 1), BRCA2, genotype, phenotype, BRCA1-protein, BRCA2-protein, ovarian cancer, prophylactic, genetic testing, breast cancer syndrome, risk assessment, risk model, genetic screening, carrier test, surveillance, prevention, mastectomy, ovariectomy, psychology, i olika kombinationer. Originalartiklar från välrenommerade tidskrifter, översiktsartiklar (reviews) och metaanalyser har använts som faktabaser.

Bröstcancer

Epidemiologi

Bröstcancer är den vanligaste maligniteten hos kvinnor i västvärlden. Risken att insjukna är två till fyra gånger högre i USA och i norra Europa jämfört med lågriskområden såsom Asien. Bröstcancer utgör mer än 25% av alla kvinnliga cancerfall i Sverige (1) och ca 7000 nya fall diagnostiseras per år. Liksom i andra länder ökar incidensen och den årliga ökningen uppgår till 1,3% (2). I en stor amerikansk undersökning sågs en incidensökning framförallt i ålderskohorten 45-64 år (3) och andra studier har indikerat att det främst är lobulär bröstcancer som ökar (4). Risken att insjukna ökar med stigande ålder och i Nordeuropa och

USA fortsätter riskökningen upp till 70 års ålder medan risken hos tex japanska kvinnor når en platåfas vid menopaus. Livstidsrisken för en 20 årig svensk kvinna beräknas idag till ca 11%. Medianåldern för insjuknande i bröstcancer är ca 65 år, knappt 20% är yngre än 50 år och mindre än 5% av kvinnorna är yngre än 40 år vid diagnosen (5). Trots den ökande incidensen är sjukdomsmortaliteten i västvärlden stabil eller i flera länder i avtagande vilket kan tala för att sjukdomen diagnostiseras tidigare och/eller att behandlingen har förbättrats. Den beräknade 10 års överlevnaden i Sverige är idag ca 65-70%. Bröstcancer är dock en av de dominerande dödsorsakerna hos kvinnor mellan 45 och 64 år i vårt land.

Risikfaktorer

Ett flertal faktorer som påverkar risken att insjukna har beskrivits (6). De flesta förmodas vara direkt eller indirekt endokrint medierade:

Ett mycket stort antal studier har fokuserat på den eventuella risken med p-piller och hormonell substitutionsbehandling (HRT). Flera studier har funnit en lätt ökad risk för premenopausal bröstcancer vid långvarigt p-pillerbruk framförallt under pågående behandling men riskökningen tycks försvinna relativt snabbt efter utsättandet av behandlingen (9-11). En ofta citerad sk. metaanalys kunde däremot inte verifiera någon sådan riskökning (12). Många studier har å andra sidan påvisat kraftigt sänkt risk för ovarialcancer hos kvinnor som använt p-piller under några års tid eller mer (13, 14).

Stora studier pekar på att flera års använd-

ning av HRT i någon form, medför en reell riskökning för bröstcancer framför allt under pågående behandling (15-20). Var god se sep. avsnitt "HRT och bröstcancer-risk". En sen första fullgången graviditet (>30 års ålder) medför en större risk för bröstcancer än att tidigt (<20 års ålder) ha fött sitt första barn. Få graviditeter jämfört med många, att aldrig ha ammat jämfört med lång tids amning är omständigheter som i epidemiologiska studier har identifierats som riskfaktorer, tidig menarche (<10) och/eller sen menopaus (>56) likaså (7, 8).

Flera undersökningar har visat att röntgenologiskt täta bröst löper högre cancer-risk än bröst med lägre densitet (21, 22). Även hög bentäthet, är associerat till ökad bröstcancer-risk (23, 24) En sannolik förklaring till dessa samband är att bröst- och bendensitet är markörer för bla östrogenexposition. I en studie där man jämförde densitetsförändringar vid HRT-behandling fann man en kraftigare densitetsökning hos kvinnor som fick kombinationspreparat jämfört med de som enbart fick östrogen (25). Var god se sep. avsnitt "mammografisk täthet".

Studier av BMI (body mass index) och bröstcancer-risk talar för att risken för premenopausal bröstcancer är högre hos underviktiga (BMI < 20) än hos överviktiga (BMI > 30) och att ett högt BMI (> 26) ökar risken postmenopausal (26, 27). Låg födelsevikt har i några studier visats vara kopplat till lägre risk än hög födelsevikt, sannolikt beroende på lägre intrauterina östrogennivåer vid prematura födsel (28, 29). Fysisk aktivitet har enligt några studier en skyddande effekt mot bröstcancer (30-33) men i en svensk tvillingstudie gäller detta bara subgrupper av kvinnor (34). Andra studier har inte funnit att fysisk aktivitet medför något signifikant skydd (35).

Flera studier visar att ett stort alkoholintag ökar risken för bröstcancer (36, 37). Möjligen potentiernas denna risk av samtidig användning av HRT (38). Inga övertygande studier har kunnat visa att rökare skulle löpa ökad bröstcancer-risk (39, 40).

Joniserande strålning är en välkänd riskfaktor. Efter bombningarna i Nagasaki och Hiroshima såg man ett inverst förhållande mellan risken för bröstcancer och avståndet till strålkällan (26-41). Man har även i kliniska studier funnit en ökad bröstcancer-risk hos kvinnor som fått strålbehandling mot bröstregionen av andra orsaker än bröstcancer, t.ex Hodgkins sjukdom eller i lägre grad, haemangiom (42, 43).

Vid utredning av knölar i bröst utgör cellprov vid sidan av klinisk undersökning och mammografi en av hörnstenarna. Om man vid en sådan analys finner hyperplastiska celler med atypier eller om cellanalysen visar ett för stadium till cancer, cancer in situ, är risken för att invasiv bröstcancer senare skall utvecklas i det aktuella bröstet ökad (44, 45). Finner man lobulär cancer in situ är även risken för kontralateral bröstcancer ökad. Kvinnor som behandlats för bröstcancer, i synnerhet de som insjuknat tidigt har en ökad risk för en ny brösttumör jämfört med bröstcancer-risken för vem som helst (46).

Sist men inte minst är förekomst av bröstcancer i familjen en av de faktorer som mest påtagligt påverkar en kvinnas risk för bröstcancer. Var god se sep. avsnitt "Ärftlig bröstcancer".

Faktorer som kan påverka risken för bröstcancer

Kön	kvinnas>man	Få fullgångna graviditeter	+
Ålder		+ Amning	-
Familjehistoria		+ P-pillerbruk	+
Uppväxtort/etnicitet	väst>öst	Hormonell subst. behandling	+
Mammografisk densitet		+ Övervikt efter klimakteriet	+
Hyperplasi med atypier		+ Goda socioekonomiska förhåll.	+
Tidig menarche		+ Stort alkoholintag	+
Sen menopaus		+ Hög fysisk aktivitet	-
Sen >30 första partus		+ Joniserande strålning	+

Hereditet

Det är välkänt att familjehistorien påverkar risken för olika sjukdomar och en komplett patientjournal bör innehålla uppgifter om nära släktingars eventuella maligniteter.

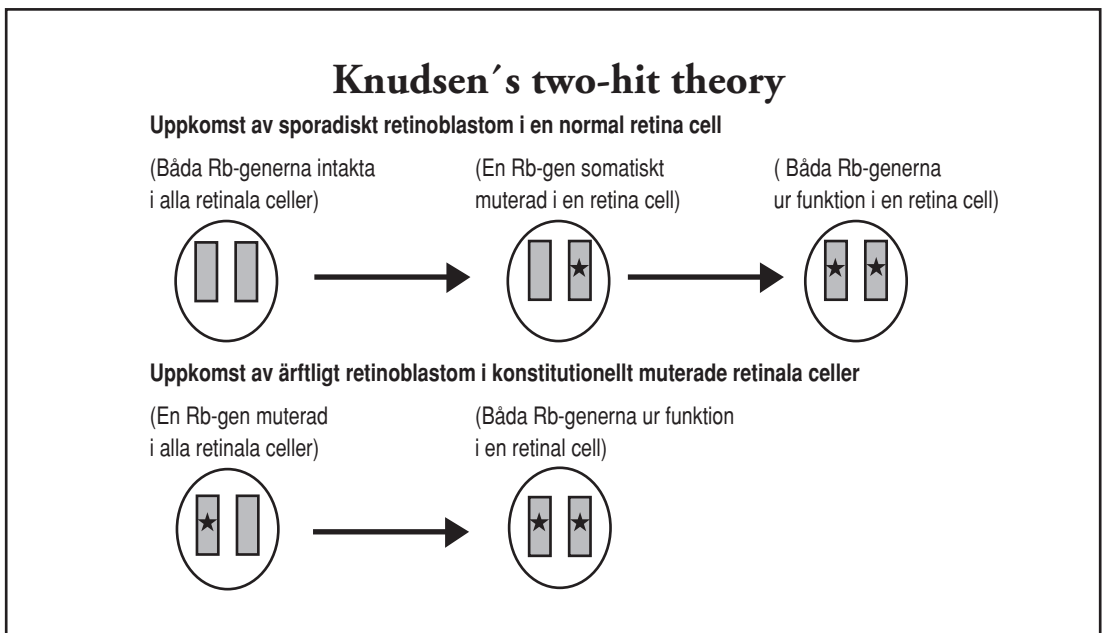
Stora epidemiologiska studier har visat att kvinnor från familjer där tidig bröstcancer förekommit löper en väsentligt högre risk att utveckla bröstcancer än kvinnor utan sjukdomen i släkten (47-49). Kvinnor med en förstegradssläkting som insjuknat i bröstcancer före 50 års ålder har en nästan fördubblad risk att själv drabbas jämfört med vem som helst och om två förstegradssläktingar insjuknat är risken ytterligare förhöjd (50-52). Förekomst av ovarialcancer i familjen ökar också risken för bröstcancer (53).

Tvillingundersökningar talar för att det genetiska arvet är av betydelse i ca 25% av all bröstcancer (54, 55).

Ärftlig bröstcancer

Ett antal studier har visat att 5-10% av alla bröstcancerfall beror på en medfödd genetisk förändring, en mutation, som kan ärvas från generation till generation. Ärftliga mutationer kallas även konstitutionella och innebär att den genetiska förändringen fanns med redan i befruktningsoögonblicket, i ägget eller i sper-

mien. Mutationen har sedan via celledelningar överförts till alla kroppens celler. Gener involverade i ärftlig bröstcancer brukar i likhet med gener som ökar risken för andra cancerformer som kan förekomma familjärt t.ex ärftligt retinoblastom, Wilms tumör, multipel endokrin neoplasia, malignt melanom etc hänföras till gruppen tumorsupressorgener (TSG). Namnet tumorsupressorgener avspeglar genprodukternas, dvs proteinets, förmåga att hämma celledelning och tillväxt av maligna celler (56). Så länge endast en av cellens två genkopior är muterad består proteinets skyddande funktion men om även den friska genkopian slås ut (den kopia man ärvt från sin friska förälder) bildas inget, eller ett defekt protein och tumörutveckling blir ett faktum. Denna teori formulerades av Knudsen i en studie av ärftligt retinoblastom redan i början av 1970-talet, långt innan molekylärbiologin hade utvecklats till dagens nivå. Teorin har vid senare experiment visat sig stämma väl i praktiken och vid undersökning av tumörer från patient med ärftlig cancer har även genkopian från den friska föräldern gått förlorad.



De två viktigaste bröstcancer-generna, BRCA1 och BRCA2

Två viktiga gener involverade i ärftlig bröstcancer finns idag beskrivna och identifierades i mitten av 1990-talet med hjälp av sk koppelingsanalys. Arvsmassa från medlemmar av stora familjer med många fall av bröstcancer analyserades och man fann efter systematiskt letande förändringar på kromosom 17q (BRCA1) respektive 13q (BRCA2) som förklarade den ökade risken i dessa familjer (57-60). Man noterade tidigt att i synnerhet i BRCA1 familjerna var ovarial-/tubarcancer vanligt förekommande och liksom bröstcancer en manifestation av den ärftliga sjukdomen (61).

Arvsgången karaktäriseras som autosomalt dominant med nedsatt penetrans (55). Autosomal nedärvning innebär att den genetiska förändringen inte är könsbunden utan kan ärvas både via en mor och via en far. Dominant arvsgång innebär att endast ett förändrat anlag, nedärvt från en av två föräldrar behövs, för att ge en individ den ökade risken. Med nedsatt penetrans avses att inte alla bärare av sjukdomsanlag blir sjuka. Vid en genetisk sjukdom med 80% penetrans räknar man t.ex. med att 20% av genbärarna förblir friska trots sin genetiska predisposition

Den normala funktionen hos BRCA1 och BRCA2 proteinerna är endast delvis klarlagd. En viktig egenskap är dock förmågan att reparera sk dubbelsträngsbrott på DNA spiralen (62). BRCA1 och BRCA2 samverkar med en mängd andra gener, bl.a p53 genen. p53 genen som brukar kallas "the guardian of the genome" har en nyckelposition i cellcykelreglering och i kontroll av programmerad celldöd (63).

Resultat från senare studier visar att BRCA1 genen interagerar med östrogenreceptor α . Detta faktum kan vara en del av förklaringen till den ökade cancerrisken i främst hormonberoende organ som bröst och äggstockar som man ser hos mutationsbärare (64).

Mutationerna eller anomalerna i bröstcancer-generna kan vara belägna var som helst i de stora genernas kodande regioner och en gene-

tisk analys är därför tidskrävande. Somliga familjer har sin egen unika genetiska förändring medan ett stort antal andra familjer har samma typ av genetisk avvikelse. En mutation som delas av flera familjer brukar kallas founder-mutation och indikerar att familjerna har en gemensam anfader eller anmoder. Tre av de vanligast förekommande founder-mutationerna ser man i familjer tillhörande den judiska befolkningen. Två står att finna i BRCA1 den tredje i BRCA2 (65). I den svenska befolkningen finner man ett antal founder-mutationer där i synnerhet den västsvenska mutationen i BRCA1 har en relativt väl sammanhållen geografisk utbredning. Riskerna och sjukdomspanoramata i familjer med BRCA1 respektive BRCA2 mutationer varierar. Några studier har gjort gällande att risken för mutationsbärare varierar kraftigt beroende på släktanamnesen. Dessa resultat motsägs dock av en nyligen publicerad studie av King och medarbetare (66) som funnit mycket höga penetranssiffror hos kvinnliga judiska mutationsbärare oberoende av familjehistoria. I den senare studien beräknas livstidsrisken för bröstcancer hos en BRCA1- eller BRCA2-bärare uppgå till ca 80% (66). Både i familjer med BRCA1- och BRCA2 mutation finner man en kraftigt ökad risk för premenopausal bröstcancer. Man finner i genomsnitt något lägre insjuknadeålder i BRCA1 familjerna där ca 50% av bröstcancerdiagnoserna ställs före 50 års ålder. Risken för ipsilateral och kontralateral bröstcancer är också ökad i synnerhet hos dem som insjuknat tidigt (67-69). I en studie av 164 BRCA1-bärare hade 40% av de som insjuknat före 50 års ålder, drabbats av kontralateral bröstcancer inom 10 år (70). Ovarial- och tubarcancer är vanligt förekommande i BRCA1 familjerna och livstidsrisken kan i somliga familjer uppgå till 60%. I BRCA2 familjerna finner man förutom en måttlig riskökning för ovarialcancer (livstidsrisken brukar anges till mindre än 25%) även en lätt riskökning för ett antal olika tumörformer såsom prostata, pancreas, gallvägs- och ventrikeltcancer, malign bröstcancer och malignt melanom (71, 72).

Någon säker genotyp-fenotyp relation ser man oftast inte. Det innebär att man inte med någon precision kan förutsäga hur eventuella sjukdomar i familjen kommer att te sig med vetskap om mutationens utseende eller läge i genen. Sjukdomspanoramata i familjen verkar dock bli särskilt allvarligt när den genetiska förändringen är belägen i en påtagligt konserverad region med stor betydelse för genens funktion. Någon studie har visat sämre överlevnad bland BRCA1-bärare än bland andra prospektivt insamlade ärftliga bröstcancerfall (73).

Det är mycket ovanligt med somatiska mutationer i BRCA1 och BRCA2-generna i sporadiska bröstcancer. BRCA1-genen är emellertid nedreglerad även i sporadiska brösttumörer och det är inte uteslutet att de båda generna är involverade också vid bröstcancer i allmänhet via någon ännu okänd mekanism (74).

Ännu icke identifierade bröstcancer gener

I många familjer där man kan misstänka ärftlig cancer finner man ingen mutation i BRCA1 eller BRCA2. Orsaken kan i några fall vara ofullkomliga analysmetoder (ca 90% sensitivitet) men oftare, att de båda generna är normala i den undersökta familjen och att det finns en genetisk förändringen i en annan, ännu icke identifierad bröstcancer gen, BRCA3? Det finns dessutom några ytterligare mycket sällsynta genetiska förändringar som kan medföra ökad risk för bröstcancer:

Ovanliga ärftliga bröstcancersyndrom

Sjukdomar såsom Cowdens sjukdom, Peutz Jegher och Ataxia Telangiectasia samt Li-Fraumenis syndrom är mycket ovanliga och orsakar endast en bråkdel av de ärftliga bröstcancerfallen. Li Fraumenis syndrom beror oftast på medfödd mutation i p53 genen och kan manifesteras med tidig bröstcancer, sarkom, leukemi och hjärntumör i samma släktträd (75).

Syndrom associerade med ökad risk för bröst och/eller ovarialcancer

Syndrom	Klinik	Förändrad gen(er)
Ärftlig bröst och/eller Ovarialcancer	Bröstcancer Ovarialcancer	BRCA1, BRCA2
Hereditär Non Polypos Colonicancer (HNPCC)	Coloncancer Endometrie cancer Ovarialcancer	hMSH2, hMLH1 hMSH6
LiFraumeni	Sarcom, Hjärntumör Leukemi, Bröstcancer Mjukdelssarkom hos barn	p53, hCHK2
Cowdens	Hamartom, Hudförändringar Bröstcancer	PTEN/MMAC1
Peutz Jegher	Pigmenterade maculae i munslemhinnan, Gastrointestinala hamartom Mag-tarm och bröstcancer	STK11/LKB1
Ataxia Telangiectasia	Progredierande cerebral ataxi, Strålkänslighet Ökad cancer risk	ATM

Lågpenetranta gener

En annan orsak till familjär bröstcancer kan vara att mer vanligt förekommande, ännu okända, lågpenetranta genetiska varianter samverkar och ökar risken för bröstcancer.

Klinisk utredning Utredning av patienter med ökad risk för bröstcancer pga familjehistoria

Kvinnor med flera nära släktingar som insjuknar i bröstcancer eller andra maligniteter, har det senaste årtiondet blivit alltmer medvetna om att de själva kan löpa en ökad risk och många vänder sig till sjukvården för information och för att få ta del av eventuella förebyggande åtgärder och/eller kontroller. Onkogenetiska mottagningar finns vid de flesta universitetssjukhus och på följande ställen bedrivs utredningar av familjer med misstänkt ökad risk för cancer: Onkologkliniken/Genetiska kliniken Universitetssjukhuset, Lund; Jubileumskliniken/Avd. för klinisk

genetik Göteborg; Klinisk genetiska avd. Linköping; Onkologkliniken, Södersjukhuset, Stockholm; Bröstmottagningen, Radiumhemmet, Stockholm; Avd. för klinisk genetik, Karolinska sjukhuset, Stockholm; Avd. för klinisk genetik Uppsala Universitetssjukhus, samt Onkologkliniken/Klinisk genetiska avd. Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.

Pedigree

Ett viktigt instrument för att åskådliggöra och bedöma en enskild individs risk för cancer med utgångspunkt från släkthistorien är uppförandet av ett släkträd, sk. pedigree. Ju längre släkträdet kan utvidgas och ju exaktare familjemedlemmarnas cancerdiagnoser och insjuknandeåldrar kan bestämmas desto mer relevant blir riskbedömningen. Släktutredningen kräver journalrekvisitioner och/eller inhämtande av dödsbevis och är ofta tidskrävande. Etiska regler i Sverige påbjuder att de inblandade eller deras nära släktingar lämnar sitt medgivande till journalinhämtning.

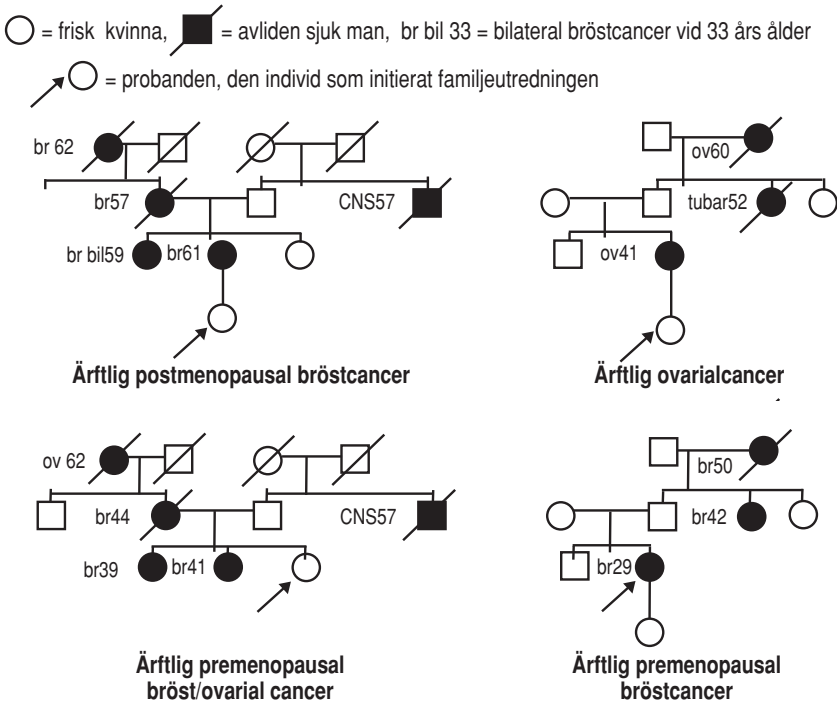
En bröstcancerogenetisk utredning resulterar ofta i ett av följande tre utfall:

1. Ärftlig bröst- eller bröst/ovarialcancer

Familjer med tre eller fler nära släktingar, i allmänhet i minst två generationer med bröst- eller ovarialcancer brukar i litteraturen definieras som ärftlig bröst/ovarialcancer.

Nedan följer exempel på släkträd:

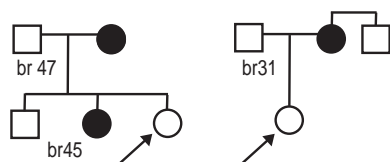
Nedanstående släkträd är exempel på autosomal dominant nedärvning av en muterad bröst- och/eller ovarialcancer. Barn till en sjuk individ har 50% risk att ha ärvt sjukdomsanlaget men lägre risk för sjukdom då ingen bröst/ovarialcancer har fullständig penetrans. Om den genetiska orsaken till sjukdom i familjen kan fastställas (påvisad mutation i BRCA1 eller BRCA2) kan man använda publicerade penetranssiffror för respektive gen för att bedöma risken hos friska genbärare (76). Flertalet i Sverige påvisade BRCA1 och BRCA2 mutationer har identifierats i familjer med multipla sjukdomsfall i släkträdet. Man kan då utgå från att genen har hög penetrans och bröstcancer risken för friska genbärare beräknas till mellan 60 och 80%. Motsvarande livstidsrisk för ovarialcancer beräknas till >25-40 (60)%. Det är ännu oklart om muta-



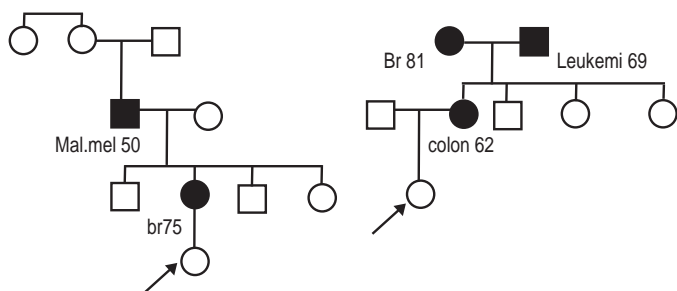
tioner som påvisats hos individer utan släkt-historia har en lägre penetrans (76). En nypublicerad studie av judiska mutationsbärare talar mot detta.

2. Familjär bröstcancer

Bröstcancerfall i familjer som inte uppfyller kriterierna för ärftlig bröst/ovarialcancer där två familjemedlemmar eller flera inbördes mer avlägsna släktingar insjuknat brukar kallas familjär bröstcancer. Epidemiologiska studier



Två, respektive en, nära släkting(ar) med tidig bröstcancer



Familjer med slumpmässiga tumörfall

har visat att nära släktingar i sådana familjer löper ökad risk, som är högre ju tidigare familjemedlemmarna insjuknat. Även med endast en tidigt insjuknad nära släkting löper familjemedlemmar förhöjd risk. I dessa familjer kan man t.ex använda Claus epidemiologiska tabeller för att uppskatta den enskilda individens livstidsrisk. Möjligen är dessa risksiffror något överskattade då beräkningarna hänföres till en amerikansk population som har högre risk än den svenska (49).

3. Ingen eller ringa påverkad bröstcancerrisk

I familjer där cancerfallen varit få, eller av olika typ utan känt samband och/eller har inträffat sent i livet påverkas risken för nära släktingar mycket litet.

Andra typer av riskbedömningar

Med hjälp av andra riskmodeller, tex Gails modell, kan man beräkna bröstcancerrisk med

hjälp av kända riskfaktorer såsom aktuell ålder, ålder vid menarche respektive vid första fullgångna graviditet, antal genomgångna provtagningar från bröstet. En mycket begränsad familjeanamnes ingår i denna modell och den är inte användbar på familjer där en dominant genetisk förändring kan misstänkas (77).

Utdrag ur Claus risktabeller

Exempel ur Claus' tabeller; mamma och moster med bröstcancer

Mosters insjuknandeålder:	Insjuknandeålder hos moder:					
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
	Livstidsrisk					
20-29	45%	44%	41%	37%	32%	26%
30-39	44%	41%	38%	33%	27%	22%
40-49	42%	38%	35%	28%	23%	18%
59-59	39%	34%	29%	23%	18%	14%
60-69	35%	30%	24%	19%	15%	12%
70-79	31%	25%	20%	15%	12%	11%

Genetisk screening

I vissa av de familjer som utreds onkogenetiskt kan man misstänka en mutation i BRCA1 eller BRCA2 som orsak till sjukdomen. Många bröstcancerfall, låg insjuknandeålder, fall av epitelial ovarial/tubarcancer eller peritonealcarcinom och/eller förekomst av bilateral bröstcancer i familjen är alla omständigheter som ökar sannolikheten att finna en mutation i någon av de båda generna.

Fullständig analys av bröstcancerens BRCA1 och BRCA2 s.k. screening brukar idag erbjudas:

- Familjer med både bröst och ovarialcancerfall.** Sannolikheten att hitta en mutation i sådana familjer är hög även om insjuknandeåldrarna inte varit extremt låga.
- Familjer med enbart bröstcancer under förutsättning att någon eller några insjuknat tidigt**
Den sk Lundaregeln, 50-3, 40-2, 30-1, kan tillämpas:
Tre nära släktingar med bröstcancer varav någon insjuknat före 50 års ålder (50-3)
Två nära släktingar med bröstcancer varav en insjuknat före 40 års ålder (40-2)
En individ som drabbats runt 30 års ålder (30-1)
- Familjer med minst två fall av epitelial ovarial/tubarcancer** (Borderlinetumörer är sannolikt inte delfenomen av ärftlig bröst/ovarialcancersyndrom.)
- Familjer med minst två fall av bröstcancer varav ett är en man**

Genetisk screening, hur går det till?

Screening av BRCA1 och BRCA2 innebär att arvsmassan hos en familjemedlem som behandlats för bröst- eller ovarialcancer analyseras avseende mutationer i de båda generna. Arvs massa kan framrenas ur färska vita blodkroppar. Generna är stora och svårundersökta och en fullständig analys tar, av laborietekniska skäl, ofta många månader i anspråk. Om man finner en förändring, som påverkar någon av genernas funktion, är det sannolikt att man funnit orsaken till sjukdomen i familjen. I familjer där samtliga insjuk-

nade avlidit har man i stället för blod försökt att använda paraffinerat tumörmaterial, oftast med tveksam framgång. Analysen kräver i allmänhet att en levande, drabbad och intresserad släkting finns att tillgå för undersökning.

Negativ screening-utesluter inte ärftlig orsak

En negativ genetisk screening av en drabbad individ ifrån familj med många bröst- och/eller ovarialcancerfall innebär inte att man utesluter genetisk orsak till sjukdom i familjen. Förmodligen att hitta genetiska förändringar i de båda kända generna uppgår med dagens metoder till ca 90% vilket innebär att var tionde mutation undgår upptäckt. Det är vidare väsentligt att analysen genomförs på arvs massa från en sannolik bärare. Sporadiska bröstcancerfall, sk fenokopior, finns även i familjer med ärftlig cancer. Har man möjlighet att välja provlämnare bör man i första hand föreslå den som tydligast kan misstänkas för ärftlig sjukdom, tex den som både haft bröst- och äggstockscancer eller den som varit påtagligt ung vid insjuknandet. I familjer som uppfyller kriterierna för ärftlig cancer men där man inte hittar någon förändrad BRCA1- eller BRCA2-gen kvarstår den tidigare bedömningen avseende ärftlighet men orsaken till sjukdomen står då att finna i en ännu icke identifierad gen. Stort arbete läggs för närvarande ned på forskningslaboratorier runt om i världen för att finna ytterligare bröstcancer gener (78).

Positiv screening - möjlighet till test av friska släktingar, anlagsbärartest

Om screening av bröst/ovarialcancer generna BRCA1 eller BRCA2 utfallit positivt dvs man har identifierat en sjukdomsorsakande mutation hos en drabbad individ, är orsaken till sjukdomen i familjen känd och friska släktingar kan med ett enkelt sk anlagstest undersöka om de har ärvt den muterade genen eller ej. Vid en sådan analys jämförs endast det aktuella genfragmentet hos den friska individen med samma fragment från den drabbade släktingen.

Den som ärvt mutationen har en mycket hög risk för bröst/ovarialcancer och erbjuds

förebyggande åtgärder och/eller regelbundna kontroller.

Den som inte ärvt det muterade anlaget har inte förhöjd risk för bröst/ ovarial cancer och kan besparas onödiga kontroller och/eller åtgärder. Hon kan heller inte ha överfört anlaget till sina barn.

Risikfaktorer för bröst- och ovarialcancer hos kvinnor med genetisk predisposition

Det råder ännu osäkerhet om de faktorer som påverkar risken för bröst- och ovarialcancer i den allmänna befolkningen påverkar kvinnor med en genetisk predisposition på samma sätt. Liksom hos kvinnor i allmänhet tycks emellertid profylaktisk ooforektomi minska risken för både bröst- och ovarialcancer hos kvinnor med genetisk predisposition (79) mer ju tidigare den genomförs. En studie har indikerat att tidig graviditet kan öka risken för bröstcancer hos kvinnor med BRCA1 eller BRCA2 mutation (80) och samma undersökning visade att många graviditeter inte utgör samma skydd hos genbärare som hos kvinnor i den allmänna befolkningen (80). Amning tycks däremot minska risken i båda grupperna (81). Narod och medarbetare fann i en studie att användandet av äldre typer av p-piller, före 30 års ålder eller vid en total användning under mer än 5 år medförde en ökad risk för tidig bröstcancer hos BRCA1-bärare. Risken hos BRCA2 bärare tycktes inte påverkad (litet material) (82). Dessa resultat kunde emellertid inte bekräftas i en studie av Heimdal och medarbetare (83).

I den judiska befolkningen är mutationer i BRCA1 och BRCA2 vanligare än i andra populationer. I en studie av judiska kvinnor med en känd mutation i någon av bröstcancer-generna fann man minskad risk för ovarialcancer för varje graviditet men man fann ingen skyddande effekt av p-piller (84). I en undersökning av Narod påvisades emellertid ett sådant skydd (85). Få studier har fokuserat på risken med HRT i gruppen BRCA1 och BRCA2 bärare. Större och längre tids studier

av mutationsbärare krävs för att kunna besvara frågor om hur reproduktion och hormonanvändning etc påverkar sjukdomsrisken. Även i den betydligt större populationen av kvinnor utan påvisad mutation som har en måttligt ökad risk pga flera fall i familjen är dessa faktorer ofullständigt studerade.

Förebyggande åtgärder - bröst

Profylaktisk mastektomi

Det mest effektiva sättet att minska risken för bröstcancer hos kvinnor med hög risk är f.n. profylaktisk bilateral mastektomi. Studier har visat att risken för genbärare reduceras med 90% (86-88) Profylaktisk mastektomi är ett både fysiskt och psykiskt krävande ingrepp som skall erbjudas kvinnor med kraftigt förhöjd risk först efter noggrann utredning. Tillgång till multidisciplinära team bestående av t.ex genetiker, onkolog, kirurg, plastikkirurg, gynekolog, psykolog och kontaktsjuksköterskor som tillsammans vägleder patienterna kan då vara värdefullt.

Profylaktisk bilateral mastektomi kombineras i allmänhet med samtidig uppbyggnad av nya bröst, sk primär rekonstruktion. Vid mastektomin avlägsnas all synlig eller palpabel körtelvävnad från submammarfåran upp mot den sk axillsvansen och på djupet ända ned till muskelfascian. Den efterföljande rekonstruktionen kan göras med en permanent- eller expanderbar protes inlagd under bröstmuskeln eller med hjälp av lambåplastik av kroppseget material. Det kosmetiska resultatet blir ofta tillfredsställande men känselbortfallet i bröstet och den förändrade konsistensen kan medföra negativa effekter.

I en cochraneanalys av Lostumbo och medarbetare (89) fann man att de kvinnor som genomgått profylaktisk mastektomi återhämtade sig väl postoperativt och de rapporterade minskad canceroro. Vid analys av psykosociala konsekvenser av ingreppet fann man dock negativa effekter på känslan av attraktivitet och feminitet.

Antihormoner

Hormonell intervention är ett annat sätt att påverka bröstcancerrisken. Studier har visat att ooforektomi minskar bröstcancerrisken även hos kvinnor med mutationer i BRCA1 eller BRCA2. Denna minskning tycks kvarstå även vid postoperativ hormonell substitution (90-92) men större och längre tids studier behövs för visshet.

Ett flertal internationella studier har genomförts eller pågår där kvinnor med förhöjd bröstcancerrisk erbjuds läkemedel med förmåga att påverka effekterna eller bildandet av kvinnliga könshormoner, tex. antiöstrogen, reversibla och irreversibla aromatashämmare, GnRH analoger. Flera relativt omfattande prospektiva preventionstudier med tamoxifen har genomförts. I The National Surgical Breast and Bowel Project i USA randomiserades ca 13.400 kvinnor till placebo/tamoxifen. Inklusionskriterierna var ökad risk pga: ålder >60 eller RR>1.66 enligt Gails riskmodell eller tidigare diagnostiserad lobulär cancer in situ. Man fann efter en median uppföljningstid på 55 månader en halvering av de invasiva brösttumörerna i alla åldersgrupper. De receptorpositiva tumörerna minskade med 69% medan de östrogenreceptornegativa tumörerna inte påverkades alls. Man såg vidare att risken för skelettfrakturer minskade i den behandlade gruppen. Risken för endometriecancer ökade som förväntat men risken för andra tumörer var opåverkad. En significant förhöjd risk för kärlkatastrofer såsom lungembolism (RR3,01), stroke (RR1,75) samt djupven-trombos (RR1,6) sågs i den behandlade gruppen och den totala mortaliteten minskade inte av interventionen (93). En liknande mindre omfattande studie i Storbritannien där 2500 kvinnor med ett eller fler bröstcancerfall i familjen inkluderades visade ingen signifikant minskning av bröstcancerrisken efter 70 månaders uppföljning (94). Inte heller en italiensk studie som endast inkluderade hysterektomerade kvinnor visade någon signifikant riskreduktion (95). Orsaken till att de tre studierna givit så olika resultat kan bero på olikheter

i studiedesign, inklusionskriterier antal inkluderade och bortfall. Den sk IBIS-studien (International Breast Cancer Intervention), en dubbelblind undersökning omfattande mer än 7000 kvinnor varav 60% hade två nära släktingar med bröstcancer publicerades nyligen. Man fann efter i genomsnitt 50 månaders uppföljningstid att bröstcancerrisken i den behandlade gruppen minskade med en tredjedel medan risken för trombembolisk sjukdom i synnerhet i samband med kirurgi ökade för samma grupp (96). Den totala mortaliteten var högre i den behandlade gruppen. Något entydigt svar huruvida antiöstrogener är av värde för kvinnor med hög risk pga familjehistorien har ännu inte kunnat fastställas men flera studier pågår där andra droger med förhoppningsvis mindre allvarliga biverkningar prövas. Den bakomliggande hypotesen att antiöstrogener kan minska bröstcancerrisken har ifrågasatts särskilt när det gäller BRCA1-bärare som framför allt har en ökad risk att insjukna i icke hormon känsliga tumörer. Studier med läkemedel med annan verkningsmekanism pågår i den gruppen.

Bröstkontroller

Högrisk-kvinnor som inte väljer profylaktisk mastektomi och kvinnor med lägre risk erbjuds regelbundna bröstkontroller med förhoppning att eventuella tumörer skall upptäckas tidigt, och i ett stadium med en god prognos. Klassisk bröstundersökning består av palpation, mammografi och vid palpabla fynd, cellprov. Kvinnor med ökad risk pga ärftliga faktorer löper oftast en ökad risk, långt tidigare än kvinnor i allmänhet. Genbärare erbjuds därför ofta regelbunden bröstundersökning redan från 25 års ålder och andra kvinnor med ökad risk från 5-10 år före lägsta insjuknadeåldern i familjen. Brösten hos så unga kvinnor är ofta mammografiskt täta och det är inte visat att mammografi förmår upptäcka tumörer på ett tidigt stadium i dessa åldersgrupper. Enligt några studier tycks kvinnor med bröstcancerhereditet ha särskilt täta bröst (97-99) och flera centra som erbjuder årliga bröstkontroller till

högriskkvinnor prövar därför i studieform värdet av ultraljuds och/eller magnetkameraundersökning (MR) (100). Flera studier har visat att ultraljud kan vara en känsligare än mammografi när det gäller att påvisa cancer i tåta bröst (101, 102). MR är sannolikt den känsligaste kända metoden att tidigt upptäcka maligna förändringar i bröst (103). I en tysk, prospektiv uppföljningsstudie av mutationsbärande fann man med hjälp av MR 9 bröstcancerfall där endast fyra av tumörerna kunde ses med mammografi och/eller ultraljud (104). Bröst-MR har kritiserats för bristande specificitet med många falskt positiva fynd men den tyska studien talar för att i tränade händer kan metoden få samma specificitet som mammografi och ultraljud.

Patienter som inkluderas i kontrollprogram instrueras ofta i självpalpation. Värdet av självundersökning är ännu oklart.

Huruvida regelbundna kontroller kan påverka tid för diagnos och prognos är ännu inte visat och det är av vikt att undersökningarna sker inom ramen för kontrollerade studier.

Högriskkvinnor som redan behandlats för bröstcancer

Unga kvinnor som behandlats för bröstcancer och som tillhör familjer med ärftlig bröstcancer har en större risk än andra bröstcanceropererade kvinnor att få en ny tumör såväl i det opererade bröstet som i det kontralaterala. Vissa studier talar för att detta i synnerhet gäller unga kvinnor med BRCA1 eller BRCA2 mutation (67, 70, 105). För sådana individer kan profylaktiska ingrepp på kvarvarande och kontralateralt bröst komma ifråga. Före en sådan operation bör risken för recidiv av den först behandlade bröstcanceren bedömas som rimligt låg och preoperativ metastasutredning kan vara av värde.

Bröstcancer hos kvinnor med ärftlig predisposition

Bröstcancer som uppstått hos kvinnor med en BRCA1 mutation har ofta vissa typiska karaktäristika.

BRCA1-bröst tumörer (jmf med icke BRCA1 eller okänt BRCA1/BRCA2 status)			
Insjuknandeålder	↓	Differentieringsgrad	↓
Bilateralitet	↑	Lymfocytär infiltration	↑
Stadium	↑	ER, PR receptorer	↓
Ductal	↑	Aneuploid	↑
Medullär (atypiskt medullär)	↑	p53 överuttryck	↑
Lobulär	↓	S-fas, Ki 67	↑
Prognos ?	↓	Her2-neu amplifiering	↓

De är vanligen ductala, medullära eller atypiskt medullära och lågt differentierade. De är ofta aneuploida, har hög proliferationsgrad och är inte sällan hormonreceptornegativa. Man finner frekvent att p53genen är överuttryckt medan det är ovanligare med HER2neu amplifiering i BRCA1 tumörerna. Flera studier har funnit att tumörerna diagnosticeras i ett mer avancerat stadium hos BRCA1 bärande än hos BRCA2 eller non BRCA1 BRCA2-bärande. BRCA2 tumörerna liksom tumörer i familjer utan identifierad mutation har i allmänhet ett mer heterogent utseende och är oftast hormonreceptorpositiva (107). Ännu finns inga data som visar att dessa tumörer bör behandlas på annat sätt än sporadiska. Dock bör man ha reflekterat över risken för nya tumörer i det opererade bröstet när man föreslår partiell mastektomi för en ung genbärande. En studie av Haffty och medarbetare visade att risken för ipsilateral bröstcancer efter 12 års uppföljning var mycket hög hos unga kvinnor som insjuknat före 43 års ålder, i synnerhet hos dem med en påvisad mutation. (21 respektive 49%) Risken för kontralateral sjukdom under samma tid var också hög hos unga genbärande, 42% (106).

Ovarier - förebyggande åtgärder och kontroller

BRCA1 eller BRCA2 bärare, liksom kvinnor från familjer med ärftlig bröst och ovarialcancer där genetisk screening varit omöjlig att genomföra (alla sjuka avlidna) eller utfallit negativt, löper en ökad risk att insjukna i ovarial eller tubarcancer (108) eller peritonealcarcinom. I de flesta familjer med bröst och ovarialcancer är genomsnittsåldern för ovarialcancer ca 10 år högre än genomsnittsåldern för bröstcancer. Det är ovanligt med ovarialcancer före 40 års ålder i de svenska familjerna, men det förekommer. Då det ännu inte finns någon säker metod att påvisa ovarialcancer i tidigt stadium bör högriskindivider såsom genbärare rekommenderas salpingo-ooforektomi efter avslutad reproduktion eller vid 35-40 års ålder. Flera studier har visat att riskreduktionen är väsentlig (90, 91) även om risken för peritonealcarcinom kvarstår. Man har också kunnat visa att peritoneal cytologi i samband operationen kan vara av värde. Flera tumörer i mikroskopiskt stadium har påvisats hos högriskkvinnor med denna metod (109).

Genom oophorectomin minskar även risken för bröstcancer med ca 50% enligt de studier som genomförts, i synnerhet om den genomförs tidigt, vid 35-40 års ålder. I en mindre studie tycktes hormonell bortfallsbehandling inte motverka denna riskminskning.

För unga kvinnor som ännu inte fött barn är salpingo-ooforectomi sällan aktuellt. De, och andra som inte önskar operation föreslås regelbundna kliniska kontroller och ultraljud. På vissa kliniker analyseras även tumörmarkören CA125 vilken emellertid är ospecifik i synnerhet före klimakteriet och heller inte alltid stegrad ens vid avancerad sjukdom. Stora förhoppningar ställs till en ny analysmetod sk ”proteomics”. Metoden bygger på att proteinprofilen i serum hos kvinnor med och utan ovarialcancer skall kunna särskiljas med stor sensitivitet och specificitet (110).

Psykologiska konsekvenser

Många kvinnor från familjer med ärftlig bröst/ovarialcancer har mött sjukdom tidigt i livet. Ett stort antal har redan som barn eller tonåringar förlorat nära släktingar såsom mor, moster, mormor eller fastrar och farmor i cancersjukdom. För dem har bröst- och/eller ovarialcancer en särskilt hotfull valör och oron för att själva drabbas är uttalad. Många söker onkogenetisk utredning för att få veta om oron är grundad och för att få information om möjlighet till förebyggande åtgärder och kontroller. En rad sk livskvalitetsstudier har genomförts för att bedöma vilka eventuella effekter som den onkogenetiska utredningen, riskbedömningen och vägledningen har på det psykiska välbefinnande. Resultaten talar för att det inte påverkas negativt hos kvinnor som själva sökt information. Inte heller att genomgå anlagstest för bröstcancer genererna oavsett utfall tycks inverka menligt på den psykiska hälsan.

De psykologiska långtidseffekterna av profylaktisk mastectomi och/eller ooforectomi är ännu inte utvärderade men tidiga data talar för att ingreppen på ett negativt sätt kan påverka kvinnans uppfattning om hennes kvinnlighet (111, 112). Samtidigt visar flera studier att den minskade oron för bröstcancer medför förbättrad psykosocial hälsa hos de flesta som opererats (113, 114)

Sammanfattning ärftlig bröstcancer

Förutom kön och ålder är bröstcancerfall i familjen en av de starkaste riskfaktorerna för bröstcancer.

20% av alla kvinnor med bröstcancer har en eller flera nära släktingar med sjukdomen.

Tyngden i familjehistorien ökar med ökat antal drabbade släktingar, med sjunkande insjuknandeåldrar och om bilateral sjukdom och/eller ovarialcancer förekommit i familjen.

Om tre nära släktingar i två generationer insjuknat i bröst/ovarialcancer brukar man i litteraturen betrakta sjukdomen som ärftlig.

Uppskattningsvis 5-10% av alla bröstcancerfall har ett tydligt ärftligt nedärvningsmönster. En mutation i en bröstcancer-gen är då den dominerande orsaken till bröstcancerfallen i familjen.

Två viktiga gener, involverade i ärftlig bröstcancer, *BRCA1* och *BRCA2*, är idag identifierade. Ytterligare bröstcancer-gener finns sannolikt. Ett mindre antal ovanliga ärftliga syndrom där ökad bröstcancer-risk är en delmanifestation är kända.

Förändrade bröstcancer-gener kan ärvas både på modernet och fädernet.

Screening av bröstcancer-gener innebär att man letar efter en nedärvd mutation i en bröstcancer-gen hos en drabbad individ från en familj där man kan misstänka ärftlig bröst/ovarialcancer. Den, för den ärftliga sjukdomen mest representativa individen bör om möjligt väljas för provtagning. Undersökningen är tidskrävande och brukar ta flera månader i anspråk.

Anlags(bärrar)test kan erbjudas friska individer från familj där man tidigare (vid genetisk screening) påvisat en nedärvd mutation hos en sjuk släkting. Vid denna analys jämförs det muterade genfragmentet hos den sjuke med motvarande fragment hos den testade. Undersökningen är tekniskt enkel och kan göras inom loppet av några veckor. Provet skiljer riskindivider från individer med normal risk

Risken för en anlagsbärare att insjukna i bröst/ovarialcancer är mkt hög. Livstidsrisken för bröstcancer beräknas till 60-80% och risken för ovarialcancer upp till 40% (I vissa familjer upp till 60%) för *BRCA1* bärare och upp till 25% för *BRCA2* bärare.

Profylaktisk mastektomi minskar risken för bröstcancer med ca 90%. Profylaktisk salpingo-oophorectomy medför en betydande risksänkning för ovarialcancer och sannolikt även för bröstcancer om den sker tidigt (<40 års ålder).

Tumörer hos *BRCA1* bärare har ofta typiska karaktäristika medan tumörer hos *BRCA2* bärare är mer heterogena.

Referenser

- 1 Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49(1):33-64, 2.
- 2 Persson I, Bergstrom R, Sparen P, Thorn M, Adami HO. Trends in breast cancer incidence in Sweden 1958-1988 by time period and birth cohort. *Br J Cancer* 1993; 68(6):1247-1253.
- 3 Prehn A, Clarke C, Topol B, Glaser S, West D. Increase in breast cancer incidence in middle-aged women during the 1990s. *Ann Epidemiol* 2002; 12(7):476-481.
- 4 Li CI, Anderson BO, Daling JR, Moe RE. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA* 2003; 289(11):1421-1424.
- 5 Socialstyrelsen. Cancer incidence in Sweden 1997. 2001. Ref Type: Generic
- 6 Brekelmans CT. Risk factors and risk reduction of breast and ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15(1):63-68.
- 7 Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health* 1996; 17:47-67.
- 8 Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer [see comments]. *N Engl J Med* 1994; 330(2):81-87.
- 9 Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996; 347(9017):1713-1727.
- 10 Tryggvadottir L, Tulinius H, Gudmundsdottir GB. Oral contraceptive use at a young age and the risk of breast cancer: an Icelandic, population-based cohort study of the effect of birth year. *Br J Cancer* 1997; 75(1):139-143.
- 11 Ursin G, Ross RK, Sullivan-Halley J, Hanisch R, Henderson B, Bernstein L. Use of oral contraceptives and risk of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 50(2):175-184.
- 12 Romieu I, Berlin JA, Colditz G. Oral contraceptives and breast cancer. Review and meta-analysis. *Cancer* 1990; 66(11):2253-2263.
- 13 Riman T, Persson I, Nilsson S. Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer: review of epidemiological evidence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49(6):695-707.
- 14 Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D, Franceschi S, Beral V, Tzonou A et al. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2002; 102(3):262-265.

- 15 Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer [published erratum appears in JAMA 1991 Sep 11;266(10):1362] [see comments]. JAMA 1991; 265(15):1985-1990.
- 16 Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [see comments] [published erratum appears in Lancet 1997 Nov 15;350(9089): 1484]. Lancet 1997;350(9084):1047-1059.
- 17 Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami HO, Persson I. Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. Int J Cancer 1999; 81(3):339-344.
- 18 Porch JV, Lee IM, Cook NR, Rexrode KM, Burin JE. Estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk: the Women's Health Study (United States). Cancer Causes Control 2002; 13(9):847-854.
- 19 Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. JAMA 2002; 288(7):872-881.
- 20 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288(3):321-333.
- 21 Byrne C, Schairer C, Wolfe J, Parekh N, Salane M, Brinton LA et al. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status. J Natl Cancer Inst 1995; 87(21):1622-1629.
- 22 Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, Tritchler DL, Yaffe MJ. Mammographic densities and breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998; 7(12): 1133-1144.
- 23 Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Baron JA, Storer BE et al. Fracture history and risk of breast and endometrial cancer. Am J Epidemiol 2001; 153(11):1071-1078.
- 24 Buist DS, LaCroix AZ, Barlow WE, White E, Weiss NS. Bone mineral density and breast cancer risk in postmenopausal women. J Clin Epidemiol 2001; 54(4):417-422.
- 25 Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, Wasilauskas C, Pike MC, Ursin G. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. J Natl Cancer Inst 2003; 95(1):30-37.
- 26 Tavani A, Gallus S, La Vecchia C, Negri E, Montella M, Dal Maso L et al. Risk factors for breast cancer in women under 40 years. Eur J Cancer 1999; 35(9):1361-1367.
- 27 van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. Am J Epidemiol 2000; 152(6):514-527.
- 28 Ekblom A, Trichopoulos D, Adami HO, Hsieh CC, Lan SJ. Evidence of prenatal influences on breast cancer risk [see comments]. Lancet 1992; 340(8826):1015-1018.
- 29 Hubinette A, Lichtenstein P, Ekblom A, Cnattingius S. Birth characteristics and breast cancer risk: a study among like-sexed twins. Int J Cancer 2001; 91(2):248-251.
- 30 Rockhill B, Willett WC, Hunter DJ, Manson JE, Hankinson SE, Colditz GA. A prospective study of recreational physical activity and breast cancer risk. Arch Intern Med 1999; 159(19):2290-2296.
- 31 Hirose K, Hamajima N, Takezaki T, Miura S, Tajima K. Physical exercise reduces risk of breast cancer in Japanese women. Cancer Sci 2003; 94(2):193-199.
- 32 Gilliland FD, Li YF, Baumgartner K, Crumley D, Samet JM. Physical activity and breast cancer risk in hispanic and non-hispanic white women. Am J Epidemiol 2001; 154(5):442-450.
- 33 Breslow RA, Ballard-Barbash R, Munoz K, Graubard BI. Long-term recreational physical activity and breast cancer in the National Health and Nutrition Examination Survey I epidemiologic follow-up study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; 10(7):805-808.
- 34 Moradi T, Adami HO, Ekblom A, Wedren S, Terry P, Floderus B et al. Physical activity and risk for breast cancer a prospective cohort study among Swedish twins. Int J Cancer 2002; 100(1):76-81.
- 35 Lee H, Trainer AH, Friedman LS, Thistlethwaite FC, Evans MJ, Ponder BA et al. Mitotic checkpoint inactivation fosters transformation in cells lacking the breast cancer susceptibility gene, BRCA2. Mol Cell 1999; 4(1):1-10.
- 36 Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, Bogdan GF et al. Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. J Natl Cancer Inst 1995; 87(12):923-929.
- 37 Feigelson HS, Jonas CR, Robertson AS, McCullough ML, Thun MJ, Calle EE. Alcohol, folate, methionine, and risk of incident breast cancer in the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003; 12(2):161-164.
- 38 Zumoff B. Alcohol, estrogens, and breast cancer. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(7):2378.
- 39 Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, Jr. et al. Alcohol, tobacco and bre-

- ast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002; 87(11):1234-1245.
- 40 Egan KM, Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Trentham-Dietz A, Mignone LI, Farin F et al. Association of NAT2 and smoking in relation to breast cancer incidence in a population-based case-control study (United States). *Cancer Causes Control* 2003; 14(1):43-51.
- 41 Tokunaga M, Land CE, Yamamoto T, Asano M, Tokuoka S, Ezaki H et al. Breast cancer in Japanese A-bomb survivors. *Lancet* 1982; 2(8304):924.
- 42 Clemons M, Loijens L, Goss P. Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev* 2000; 26(4):291-302.
- 43 Lundell M, Mattsson A, Karlsson P, Holmberg E, Gustafsson A, Holm LE. Breast cancer risk after radiotherapy in infancy: a pooled analysis of two Swedish cohorts of 17,202 infants. *Radiat Res* 1999; 151(5):626-632.
- 44 Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M, Christensen IJ, Andersen JA. Carcinoma in situ of the female breast. 10 year follow-up results of a prospective nationwide study. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62(3):197-210.
- 45 Page DL, Dupont WD. Anatomic indicators (histologic and cytologic) of increased breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 28(2):157-166.
- 46 Li CI, Malone KE, Porter PL, Daling JR. Epidemiologic and molecular risk factors for contralateral breast cancer among young women. *Br J Cancer* 2003; 89(3):513-518.
- 47 Ottman R, Pike MC, King MC, Casagrande JT, Henderson BE. Familial breast cancer in a population-based series. *Am J Epidemiol* 1986; 123(1):15-21.
- 48 Lynch HT, Fain PR, Golgar D, Albano WA, Mailliard JA, McKenna P. Familial breast cancer and its recognition in an oncology clinic. *Cancer* 1981; 47(11):2730-2739.
- 49 Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 1994; 73(3):643-651.
- 50 Anderson DE. A genetic study of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1972; 48(4):1029-1034.
- 51 Sattin RW, Rubin GL, Webster LA, Huezos CM, Wingo PA, Ory HW et al. Family history and the risk of breast cancer. *JAMA* 1985; 253(13):1908-1913.
- 52 Schwartz AG, King MC, Belle SH, Satariano WA, Swanson GM. Risk of breast cancer to relatives of young breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1985; 75(4):665-668.
- 53 Anderson H, Bladstrom A, Olsson H, Moller TR. Familial breast and ovarian cancer: a Swedish population-based register study. *Am J Epidemiol* 2000; 152(12): 1154-1163.
- 54 Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343(2):78-85.
- 55 Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991; 48(2):232-242.
- 56 Holt JT. Breast cancer genes: therapeutic strategies. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 833:34-41.
- 57 Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250(4988):1684-1689.
- 58 Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266(5182):66-71.
- 59 Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378(6559):789-792.
- 60 Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265(5181):2088-2090.
- 61 Steichen-Gersdorf E, Gallion HH, Ford D, Girodet C, Easton DF, DiCioccio RA et al. Familial site-specific ovarian cancer is linked to BRCA1 on 17q12-21 [see comments]. *Am J Hum Genet* 1994; 55(5):870-875.
- 62 Chen Y, Lee WH, Chew HK. Emerging roles of BRCA1 in transcriptional regulation and DNA repair [In Process Citation]. *J Cell Physiol* 1999; 181(3):385-392.
- 63 Eisinger F, Jacquemier J, Guinebretiere JM, Birnbaum D, Sobol H. p53 involvement in BRCA1-associated breast cancer [letter; comment]. *Lancet* 1997; 350(9084):1101.
- 64 Fan S, Ma YX, Wang C, Yuan RQ, Meng Q, Wang JA et al. Role of direct interaction in BRCA1 inhibition of estrogen receptor activity. *Oncogene* 2001;20:77-87. Ref ID 21.
- 65 Roa BB, Boyd AA, Volcik K, Richards CS. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet* 1996; 14(2):185-187.
- 66 King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; 302(5645): 643-646.

- 67 Robson M, Levin D, Federici M, Satagopan J, Bogolminy F, Heerd A et al. Breast conservation therapy for invasive breast cancer in Ashkenazi women with BRCA gene founder mutations. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(24):2112-2117.
- 68 Turner BC, Harrold E, Matloff E, Smith T, Gumbs AA, Beinfeld M et al. BRCA1/ BRCA2 Germline Mutations in Locally Recurrent Breast Cancer Patients After Lumpectomy and Radiation Therapy: Implications for Breast-Conserving Management in Patients With BRCA1/BRCA2 Mutations. *J Clin Oncol* 1999; 17(10): 3017-3024.
- 69 Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Pathare P, Smith TE, Turner BC et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet* 2002; 359(9316):1471-1477.
- 70 Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG. Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer. *Br J Cancer* 2000; 83(3):384-386.
- 71 Thorlacius S, Olafsdottir G, Tryggvadottir L, Neuhausen S, Jonasson JG, Tavtigian SV et al. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes [see comments]. *Nat Genet* 1996; 13(1):117-119.
- 72 Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(15): 1310-1316.
- 73 Moller P, Borg A, Evans DG, Haites N, Reis MM, Vasen H et al. Survival in prospectively ascertained familial breast cancer: analysis of a series stratified by tumour characteristics, BRCA mutations and oophorectomy. *Int J Cancer* 2002; 101(6):555-559.
- 74 Yoshikawa K, Honda K, Inamoto T, Shinohara H, Yamauchi A, Suga K et al. Reduction of BRCA1 protein expression in Japanese sporadic breast carcinomas and its frequent loss in BRCA1-associated cases. *Clin Cancer Res* 1999; 5(6):1249-1261.
- 75 Santibanez-Koref MF, Birch JM, Hartley AL, Jones PH, Craft AW, Eden T et al. p53 germline mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Lancet* 1991; 338(8781):1490-1491.
- 76 Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL et al. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72(5):1117-1130.
- 77 Gail MH, Pee D, Benichou J, Carroll R. Designing studies to estimate the penetrance of an identified autosomal dominant mutation: cohort, case-control, and genotyped-proband designs. *Genet Epidemiol* 1999; 16(1):15-39.
- 78 Serova OM, Mazoyer S, Puget N, Dubois V, Tonin P, Shugart YY et al. Mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast cancer families: are there more breast cancer-susceptibility genes? *Am J Hum Genet* 1997; 60(3):486-495.
- 79 Rebbeck TR. Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2000; 18(21 Suppl):100S-103S.
- 80 Jernstrom H, Lerman C, Ghadirian P, Lynch HT, Weber B, Garber J et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet* 1999; 354(9193):1846-1850.
- 81 Narod SA. Hormonal prevention of hereditary breast cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 952:36-43.
- 82 Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(23):1773-1779.
- 83 Heimdal K, Skovlund E, Moller P. Oral contraceptives and risk of familial breast cancer. *Cancer Detect Prev* 2002; 26(1):23-27.
- 84 Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F, Beller U et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345(4):235-240.
- 85 Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1998; 339(7):424-428.
- 86 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 [see comments] [published erratum appears in *N Engl J Med* 1997 Aug 7;337(6):434]. *N Engl J Med* 1997; 336(20):1465-1471.
- 87 Grann VR, Panageas KS, Whang W, Antman KH, Neugut AI. Decision analysis of prophylactic mastectomy and oophorectomy in BRCA1- positive or BRCA2-positive patients [see comments]. *J Clin Oncol* 1998; 16(3):979-985.
- 88 Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL et al. Efficacy of Bilateral Prophylactic Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Gene Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(21):1633-1637.
- 89 Lostumbo L, Carbine N, Wallace J, Ezzo J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database. Syst.Rev.* 2004, CD002748.
- 90 Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(17): 1475-1479.

- 91 Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346(21):1616-1622.
- 92 Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346(21):1609-1615.
- 93 Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(18): 1371-1388.
- 94 Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352(9122):98-101.
- 95 Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 1998; 352(9122):93-97.
- 96 Cuzick J, Forbes J, Edwards R, Baum M, Cawthorn S, Coates A et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002; 360(9336): 817-824.
- 97 Huo Z, Giger ML, Olopade OI, Wolverton DE, Weber BL, Metz CE et al. Computerized analysis of digitized mammograms of BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *Radiology* 2002;225(2): 519-526.
- 98 Tilanus-Linthorst M, Verhoog L, Obdeijn IM, Bartels K, Menke-Pluymers M, Eggermont A et al. A BRCA1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography. *Int J Cancer* 2002; 102(1):91-95.
- 99 Ziv E, Shepherd J, Smith-Bindman R, Kerlikowske K. Mammographic breast density and family history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(7):556-558.
- 100 Boyd NF, Lockwood GA, Martin LJ, Knight JA, Jong RA, Fishell E et al. Mammographic densities and risk of breast cancer among subjects with a family history of this disease. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(16):1404-1408.
- 101 Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002; 225(1): 165-175.
- 102 Leconte I, Feger C, Galant C, Berliere M, Berg BV, D'Hoore W et al. Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers: the importance of radiologic breast density. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180(6):1675-1679.
- 103 Kuhl CK. High-risk screening: multi-modality surveillance of women at high risk for breast cancer (proven or suspected carriers of a breast cancer susceptibility gene). *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21(3 Suppl):103-106.
- 104 Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, Kempe A, Wardelmann E, Hocke A et al. Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. *Radiology* 2000; 215(1): 267-279.
- 105 Loman N, Johannsson O, Kristoffersson U, Olsson H, Borg A. Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(16):1215-1223.
- 106 Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Pathare P, Smith TE, Turner BC et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet* 2002;359:1471-7.
- 107 Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases. Breast Cancer Linkage Consortium [see comments]. *Lancet* 1997; 349(9064): 1505-1510.
- 108 Aziz S, Kuperstein G, Rosen B, Cole D, Nedelcu R, McLaughlin J et al. A genetic epidemiological study of carcinoma of the fallopian tube. *Gynecol Oncol* 2001; 80(3):341-345.
- 109 Agoff SN, Mendelin JE, Grieco VS, Garcia RL. Unexpected gynecologic neoplasms in patients with proven or suspected BRCA-1 or -2 mutations: implications for gross examination, cytology, and clinical follow-up. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(2):171-178.
- 110 Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA, Levine PJ, Fusaro VA, Steinberg SM et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002; 359(9306):572-577.
- 111 Hopwood P, Lee A, Shenton A, Baildam A, Brain A, Laloo F et al. Clinical follow-up after bilateral risk reducing ('prophylactic') mastectomy: mental health and body image outcomes. *Psychooncology* 2000; 9(6):462-472.
- 112 Lodder LN, Frets PG, Trijsburg RW, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG, Seynaeve C et al. One year follow-up of women opting for presymptomatic testing for BRCA1 and BRCA2: emotional impact of the test outcome and decisions on risk management (surveillance or prophylactic surgery). *Breast Cancer Res Treat* 2002; 73(2):97-112.

- 113 Frost MH, Schaid DJ, Sellers TA, Slezak JM, Arnold PG, Woods JE et al. Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. *JAMA* 2000; 284(3):319-324.
- 114 Hatcher MB, Fallowfield L, A'Hern R. The psychosocial impact of bilateral prophylactic mastectomy: prospective study using questionnaires and semi-structured interviews. *BMJ* 2001; 322(7278): 76.

Metoder att bildmässigt undersöka bröstkörteln

Gunilla Svane

Sökstrategier

Sökning har skett i PubMed med användande av sökorden mammography, breast cancer, ultrasonography, CT, PET, scintigraphy, MR, needle biopsy och needle localisation.

Bakgrund

Det finns två huvudskäl till att bildmässigt undersöka bröstkörteln. Det första skälet är att vid symptom uppnå en säkrare diagnostik av dess orsak. Den så kallade trippeldiagnostiken d.v.s. klinisk undersökning kompletterad med mammografi och punktion med morfologisk diagnostik, har i mer än 30 år använts vid palpabla förändringar i bröst och är sedan länge det vedertagna sätt, som alla palpabla förändringar skall utredas på. Den diagnostiska säkerheten uppgår till 97-99%. Det andra skälet är att genom mammografiscreening reducera mortaliteten i bröstcancer.

Klinisk mammografiundersökning

Patienterna remitteras vanligen till undersökningen av en kliniker. Undersökningen omfattar varierande antal mammografibilder beroende på skälet till undersökningen. Bröstet komprimeras mellan två plattor för att hela bröstet skall kunna undersökas med hög bildkvalitet och samtidigt blir stråldosen optimalt låg. Undersökningen granskas av röntgenläkare och svar skickas till remitterande läkare, som ansvarar för utredningen av patienten.

Värdet av en mammografiundersökning är stort för kvinnor över 40 års ålder enligt nedan, däremot anses värdet betydligt mindre för

kvinnor under 30 års ålder, där ultraljudsundersökning kan vara ett bättre förstahandsalternativ. Skälen till det lägre värdet är flera. Bröstcancerincidensen är låg för yngre kvinnor, som dessutom ofta har tätare (mer körtelrika) bröst än äldre kvinnor. Hög täthet försvårar och rikligt med fettväv underlättar bedömningen av en mammografiundersökning, medan förhållandet är omvänt för en ultraljudsundersökning där det är mycket svårare att hitta tumörer i ett fettomvandlat bröst än i ett med rikligt med körtelvävnad. Mammografiundersökning bör dock göras även av yngre patienter om cancermisstanke finns. Tills vidare bör också yngre högriskpatienter undersökas med mammografi. För dessa patienter pågår studier för att bestämma effekten av regelbundna kontroller med klinisk undersökning, mammografi och ultraljudsundersökning. Resultaten från en studie, som just nu pågår i Stockholm, beräknas vara klara kring år 2008.

Mammografiscreening

Randomiserade studier i olika länder har visat att mortaliteten i bröstcancer kan reduceras med i genomsnitt 30% genom mammografiscreening. Mellan 1986-1997 har alla landsting infört allmän hälsokontroll med mammografi; så kallad mammografiscreening. Enligt Socialstyrelsens rekommendationer är det åldersgrupperna mellan 40 och 74 år, som är aktuella för screening, men de inbjudna åldersgrupperna varierar mellan olika landsting (1). Samtliga kvinnor mellan 50 och 69 års ålder

inbjuds dock i hela landet. Rekommendationerna är att yngre kvinnor bör undersökas med 18 månaders intervall och äldre med två års intervall. Alla undersöks med två projektioner av bröstet vid första tillfället och därefter med en eller två projektioner av vardera bröstet beroende på hur lättbedömda bröstet är. Dubbelgranskning av bilderna rekommenderas. De kvinnor, som själva anger att de har något nytillkommet symptom från bröstet återkallas för kompletterande undersökning, liksom de som har något fynd på röntgenbilden eller där de tagna bilderna inte givit tillräcklig information. Alla som återkallas, selekteras, utreds vidare med de undersökningsmetoder, som är adekvata i varje enskilt fall. Cirka 1-3% selekteras. Det är varje screeningenhet, som ansvarar för att kvinnorna blir adekvat utredda. En halv till en procent remitteras till kirurgi och av dessa har flertalet cancer. Deltagarfrekvensen varierar mellan c:a 70% och 90%. Den är oftast lägre i storstäderna där det finns möjlighet att genom en remiss från husläkare, gynekolog eller annan doktor göra hälsokontroller på annat sätt. Detta kallas ibland för "vild" screening och gör att intervallet för undersökningen ofta blir mer oregelbundet än i den organiserade screeningen och ökar också kostnaderna betydligt för samhället.

De svenska randomiserade studierna i Kopparbergs-Östergötlands län (WE-studien), Malmö, Göteborg och vid Södersjukhuset i Stockholm har visat mellan 20% och 44% reducerad mortalitet i bröstcancer (2-7). Effekten på mortaliteten visar sig efter c:a 4 år och fortsätter sedan att öka åtminstone upp till 10 års uppföljning. Vid den senaste uppföljningen påvisades den största effekten för kvinnor mellan 60 och 69 års ålder men var även statistiskt signifikant för åldergrupperna 55-59 år och 60-64 år. (7). Senare presenterade resultat från den allmänna screening som nu pågår i landet visar liknande resultat (8-11).

I de randomiserade studierna har jämförelse i bröstcancerdödligheten gjorts mellan studiegruppen, som inbjöds till mammografi-

screening och kontrollgruppen, som inte inbjöds. I studiegruppen ingår samtliga patienter, som diagnostiserats med bröstcancer, både de som deltagit och gjort en mammografiundersökning och de som icke deltagit. Jämförelsen gäller således effekten av inbjudningsbrevet och inte själva mammografiundersökningen. Om jämförelse i stället görs mellan de som verkligen gjorde mammografiundersökning och de som inte gjort undersökningen blir mortalitetsreduktionen betydligt större mellan 40% och 45% (11).

Stadiefördelningen av tumörer som upptäckts genom mammografiscreening är betydligt gynnsammare än för tumörer, som upptäcks på sedvanligt sätt av patienten själv. Endast 20-25% av screeningupptäckta tumörer är i stadium 2 eller högre och åtminstone 2/3 av tumörerna är så små att de inte kan palperas trots vetskap om var de finns. Medeldiametern är under 1 cm (12). Konsekvenserna för patienterna är förutom reducerad mortalitet i bröstcancer även högre andel bröstbevarande operationer och lindrigare behandling i övrigt än om tumören upptäckts senare.

Ultraljudsundersökning

Tekniken har utvecklats betydligt under de senaste 10-15 åren. Från att tidigare främst ha kunnat användas för att skilja cystiska förändringar från solida, kan den nu användas för mer förfinad diagnostik. Ultraljudsundersökning är ingen förstahandsmetod annat än för mycket unga kvinnor men är en utmärkt andrahandsmetod och ett bra komplement till mammografiundersökning i många fall (13-17). Ultraljud är fördelaktigast att använda och kan ge tilläggsinformation när bröstet är täta men däremot knappast för fettomvandlade bröst.

Undersökningen bedöms momentant och eftergranskning vid senare tillfälle med mer erfaren kollega kan inte göras eftersom bilder tas endast över områden med fynd och någon bild av hela bröstet ännu så länge inte är möjlig. Den är därför helt beroende av undersökarens momentana uppfattning av bilden på

bildskärmen och kräver stor erfarenhet åtminstone när det gäller att hitta och bedöma små tumörer.

Ultraljud är också en bra metod att använda för lokalisering av icke palpabla förändringar, som skall punkteras. Cirka två tredjedelar av de tumörer, som upptäckts med mamмоgrafi kan återfinnas med ultraljudsundersökning och ultraljudsledd punktion kan då utföras i stället för stereotaktisk punktion (18-19).

Ultraljudundersökningen är mer tidsödande än mamмоgrafiundersökning om hela bröstet skall undersökas, men är enkel för patienterna. Tidsåtgången är beroende på hur stora bröstet är. Det tar endast några få minuter om exempelvis endast ett specifikt palpationsfynd skall undersökas.

Ultraljudsundersökning kan inte användas som screeningmetod av flera skäl. Dels är sensitiviteten för små tumörer under 1 cm och in situ tumörer betydligt lägre än för mamмоgrafi och dels skulle massundersökning vara mycket tidsödande och är därför inte heller ekonomiskt försvarbar.

Ultraljudsundersökning med Doppler och efter kontrastinjektion kan i vissa fall ge mer information, men värdet av kontrast i samband med undersökningen är fortfarande osäkert. Detta fördyrar också undersökningen. Forskning pågår för att fastställa värdet och eventuella indikationer (20-21).

MR-undersökning (Magnetisk resonans)

MR-undersökning av bröst har utvecklats under de senaste 20 åren. Framförallt har intresset varit stort i Tyskland där ett par centra har mycket stor erfarenhet (22-23). För att undersökningen skall ge något utbyte behövs speciella spolar, som kan ge magnetfält avpassade för bröst. Patienten ligger på mage med bröstet hängande ner. Undersökningen måste göras med kontrastinjektion och är en dynamisk undersökning, där bildsekvenserna måste tas vid exakta tidpunkter för att undersökningen skall kunna ge ett optimalt resultat. Förutom att själva bilderna skall tolkas är det

också väsentligt att bedöma hur kontrastuppladdningen sker och hur snabbt utsöndringen av kontrasten sker från förändringen. Det finns en överlappning av karaktäristika för benigna och maligna tumörer, med falskt positiva resultat i 20-30% av fallen. HRT kan orsaka falskt positiva resultat. Det finns också falskt negativa resultat eftersom alla tumörer inte laddar upp kontrast. Endast de tumörer, som har en rikligare kärlförsörjning än vävnaden i övrigt kan ge ett positivt fynd vid MR-undersökningen. MR-undersökning är ingen standardmetod. Det finns inga helt klara indikationer, men patienter med bröstproteser utgör en indikation. MR-undersökning kan också användas för att påvisa multifokalitet. Studier pågår för att visa om MR kan ha något värde för tidigdiagnostik av tumörer hos patienter med familjär bröstcancer (24).

Undersökningen är betydligt dyrare och mer tidsödande än mamмоgrafi- respektive ultraljudsundersökning. Uttalad fetma och klaustrofobi omöjliggör undersökningen.

MR-ledd stereotaktisk bröstpunktion är tekniskt möjlig men mycket kostsam och resurskrävande.

Datortomografi (CT-undersökning)

Undersökningen har givit liknande resultat som MR-undersökning enligt vissa presentationer, men metoden används inte som rutin. Nackdelarna är att kontrastmedel måste injiceras liksom vid MR-undersökning samt att stråldosen blir hög. CT-undersökning kan eventuellt användas för att preoperativt hitta portvakslymfkörteln (sentinel node) (25).

Scintigrafi och PET (positron emission tomografi)

Sestamibi-scintigrafi kan användas för bröstundersökningar men används än så länge mest inom ramen för studier (26). PETundersökning för att kartlägga generella metastaser av bröstcancer men även för att undersöka enbart bröstet, har börjat användas dock fortfarande mest inom studier (27-29). Ingen av dessa metoder har hittills visat sig användbara

för tidigdiagnostik. Scintigrafi används dock för sentinel node diagnostik (30).

Stereotaktisk punktion

Förändringar, som upptäcks genom mammoGRAFI och som inte motsvaras av ett palpationsfynd, kräver en tredimensionell lokaliseringmetod för att kunna punkteras med utbyte av ett representativt material, eftersom det oftast rör sig om mycket små tumörer med en diameter under 1 cm eller enbart förkalkningar. Endast c:a 2/3 av dessa tumörer kan återfinnas och lokaliseras med hjälp av ultraljud. Övriga kräver röntgenledd punktion. Det finns stereotaktiska instrument, som kopplas till vanliga mammografiutrustningar där patienten undersöks sittande och speciella utrustningar där patienterna undersöks liggande på mage. Bröstet komprimeras över förändringen och två vinklade bilder exponeras över området. Från dessa bilder kan det exakta läget av förändringen beräknas och området punkteras. Bilder vinklade på samma sätt exponeras när nålen är inne i bröstet för att verifiera att celler/vävnad erhållits från korrekt område. Prover kan tas både för cytologisk undersökning av celler och histopatologisk undersökning av små vävnadsbitar (18, 31-32).

Resultaten från den mikroskopiska undersökningen bör alltid korreleras till den mammografiska bedömningen och en sammanfattande bedömning görs om eventuella vidare åtgärder behövs. En malign diagnos från den mikroskopiska undersökningen innebär att kurativ kirurgi kan utföras direkt och en kirurgisk diagnostisk biopsi kan undvikas.

När mammografisk malignitetsmisstanke finns bör förändringen alltid avlägsnas kirurgiskt oberoende av resultatet av den mikroskopiska undersökningen.

Preoperativ indikering

Alla icke palpabla förändringar, som skall kirurgiskt excideras behöver indikeras preoperativt. Detta kan göras på olika sätt med olika typer av nålar, krokar eller trådar, som kan föras in till aktuellt område preoperativt och ge

kirurgen vägledning (33-34). En annan möjlighet är att injicera något färgämne från förändringen ut till huden, vilket ger inexact vägledning eftersom färgen snabbt sprider sig i bröstet. Bättre är att injicera kolpulver i vatten. Kolet sprider sig inte i vävnaden och indikeringen kan därför göras i god tid före operationen. Om förändringen är mammografiskt så malignitetssuspekt att en operation är indicerad oberoende av punktionssvaret görs indikeringen samtidigt som punktionen (35). Kolet är ett inert material och påverkar inte vävnaden. Kolet stör inte heller analyser, såsom östrogen- och progesteronreceptorbestämning av tumören postoperativt och visar även patologen exakt var området är.

Preparatröntgen

Preparaten på alla icke palpabla förändringar, som opereras skall röntgenundersökas under operation så att kirurgen kan få besked direkt till operationsalen att förändringen finns med. Därefter kan tumören markeras med en nål för att ge ytterligare hjälp till patologen.

FAKTARUTA

Mammografi är förstahandsmetod utom för kvinnor yngre än 30 år

Ultraljudsundersökning är komplement till mammografiundersökning utom för yngre kvinnor där den kan vara förstahandsmetod

Mortaliteten i bröstcancer kan reduceras med upp till 44% genom mammografiscreening (Evidensgrad I)

Socialstyrelsen rekommenderar mammografiscreening för alla kvinnor i åldersgrupperna 40 – 74 år

Alla landsting har mammografiscreening för åtminstone åldersgrupperna 50 – 69 år

Referenser:

1. Socialstyrelsen. Hälsoundersökningar med mammografi. SoS rapport 1998:17, ISBN 91-7201-299-4.
2. Tabár L, Fagerberg CJG, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Gröntoft O et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985; 1:829-32.
3. Tabár L, Gad A, Holmberg L, Ljungqvist U. Significant reduction in advanced breast cancer. Results of the first seven years of mammography screening in Kopparberg, Sweden. *Diagn Imaging Clin Med* 1985; 54:158-64.
4. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ* 1988;297: 943-8.
5. Nyström L, Larsson L-G, Wall S, Rutqvist L-E, Andersson I, Bjurstm N et al. An overview of the Swedish randomised mammography trials: total mortality pattern and the representivity of the study cohorts. *J Med Screen* 1996;3:85-7.
6. Bjurstm N, Björnelund L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O et al. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer* 1997;80:2091-9.
7. Nyström L, Andersson I, Bjurstm N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Longterm effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002;239:909-19.
8. Lenner P, Jonsson H. Excess mortality from breast cancer in relation to mammography screening in northern Sweden. *J Med screen* 1997; Vol4, No1:6-9.
9. Jonsson H, Törnberg S, Nyström L, Lenner P. Service screening with mammography in Sweden. Evaluation of effects of screening on breast cancer mortality in age group 40-49 years. *Acta Oncol* 2000;Vol 39, No5:617-23.
10. Jonsson H, Nyström L, Törnberg S, Lenner P. Service screening with mammography of women aged 50-69 years in Sweden: effects on mortality from breast cancer. *J Med Screen* 2001; Vol 8, No3:152-160.
11. Duffy SW, Tabar L, Chen HH, Holmqvist M, Yen MF, Abdsalah S, Epstein B, Frodis E, Ljungberg E, Hedborg-Melander C, Sundbom A, Tholin M, Wiege M, Akerlund A, Wu HM, Tung TS, Chiu YH, Chiu CP, Huang CC, Smith RA, Rosen M, Stenbeck M, Holmberg L. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. *Cancer*. 2002 Aug 1;95(3):458-69.
12. Azavedo E, Svane G. Radiologic aspects of breast cancers detected through a breast screening program. *Eur J Radiol* 1991; 13:88-90.
13. Skaane P, Engedal K, Skjennald A: Interobserver variation in the interpretation of breast imaging. Comparison of mammography, ultrasonography, and both combined in the interpretation of palpable noncalcified breast masses. *Acta Radiol* 1997 Jul;38(4):497-502.
14. Skaane P: Ultrasonography as adjunct to mammography in the evaluation of breast tumours. *Acta Radiol Suppl.* 1999;420:1-47.
15. Skaane P: The additional value of US to mammography in the diagnosis of breast cancer. A prospective study. *Acta Radiol.* 1999 Sep;40(5): 486-90.
16. Leconte I, Feger C, Galant C, Berliere M, Berg BV, D'Hoore W, Maldague B. Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers: the importance of radiologic breast density. *Am J Roentgenol.* 2003 Jun; 180(6):1675-9.
17. Flobbe K, Bosch AM, Kessels AG, Beets GL, Nelemans PJ, von Meyenfeldt MF, van Engelsehoven JM. The additional diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer. *Arch Intern Med.* 2003 May 26;163(10):1194-9.
18. Ciatto S, Rosselli del Turco M, Ambrogetti D, Bravetti P, Catarzi S, Morrone D, Cariaggi MP. Solid nonpalpable breast lesions. Success and failure of guided fine-needle aspiration cytology in a consecutive series of 2444 cases. *Acta Radiol.* 1997; 38:815-20.
19. Soo MS, Baker JA, Rosen EL. Sonographic detection and sonographically guided biopsy of breast microcalcifications. *Am J Roentgenol.* 2003 Apr;180(4):941-8.
20. Reinikainen H, Pääkö E, Suramo I, Päivänsala M, Jauhainen J, Rissanen T. Dynamics of contrast enhancement in MR imaging and power doppler ultrasonography of solid breast lesions. *Acta Radiol.* 2002;43:492-500.
21. Schroeder RJ, Bostanjoglo M, Rademaker J, Maeurer J, Felix R. Role of power Doppler techniques and ultrasound contrast enhancement in the differential diagnosis of focal breast lesions. *Eur Radiol.* 2003 Jan;13(81): 68-79.
22. Heywang-Köbrunner: Contrast-Enhanced MRI of the Breast. Shering, ISBN 3-8055-5293-9, 1990.
23. Kaiser W: MR Mammography (MRM) Springer-Verlag, ISBN 3-540-55083-6, 1993
24. Trecate G, Vergnaghi D, Bergonzi S, De Simone T, Fengoni E, Costa C, Spatti G, Pasini B, Manoukian S, Podo F, Musumeci R. Breast MRI

- screening in patients with increased familial and/or genetic for breast cancer. A preliminary experience. *Tumori*. 2003. Mar-Apr;89(2):125-31.
25. Yuen S, Sawai K, Ushijima Y, Okuyama C, Yamagami T, Yamada K, Nishimura T. Evaluation of axillary status in breast cancer: CT-based determination of sentinel lymph node size. *Acta Radiol*. 2002. 43:579-86.
 26. Farias-Jimenez J, Rivera A, Carlo VM: Technetium 99m sestamibi in the diagnosis of breast cancer. The Mayaguez Medical center experience. *Bol Asoc Med PR*. 2001 Jan-dec;93(1-12):9-11.
 27. Wu D, Gambhir SS. Positron emission tomography in diagnosis and management of invasive breast cancer: current status and future perspectives. *Clin Breast cancer*. 2003 Apr;4 suppl 1:S55-63.
 28. Kelemen PR, Lowe V, Phillips N. Positron emission tomography and sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2002 Apr;3(1):73-7.
 29. Goerres GW, Michel SC, Fehr MK, Kaim AH, Steinert HC, Seifert B, von Schulthess GK, Kubik-Huch RA. Follow-up of women with breast cancer: comparison between MRI and FDG PET. *Eur Radiol*. 2003 Jul;13(7):1635-44.
 30. Fernances A, Escobedo A, Benito E, Azpeitia D, Guma A, Prieto L, Moreno A, Martin-Comin J: Sentinel node localization in patients with non-palpable breast cancer. *Nucl Med Commun*. 2002 Dec;23(12):1165-9.
 31. Nordenström B, Rydén H, Svane G. In : Zornoza J, ed. Percutaneous needle biopsy. Baltimore. Williams & Wilkins, 1981:43-55.
 32. Azavedo E, Svane G, Auer G. Stereotactic fine-needle biopsy in 2594 mammographically detected non-palpable lesions. *Lancet* 1989;May 13:1033-36.
 33. Liberman L, Kaplan J, Van Zee KJ, Morris EA, LaTrenta LR, Abramson AF, Dershaw DD. Bracketing wires for preoperative breast needle localization. *Am J Roentgenol*. 2001 Sep;177(3):565-72.
 34. Vuorela AL, Ahonen A. Preoperative stereotactic hookwire localization of nonpalpable breast lesions with and without the use of further stereotactic check film. *Anticancer Res*. 2002 Mar-Apr;20(2B):1277-9.
 35. Svane G. Stereotactic technique for preoperative marking of non palpable breast lesions. *Acta Radiol Diagn*. 1983;24(2):145-51.

Mammografisk täthet

Eva Lundström

Inledning

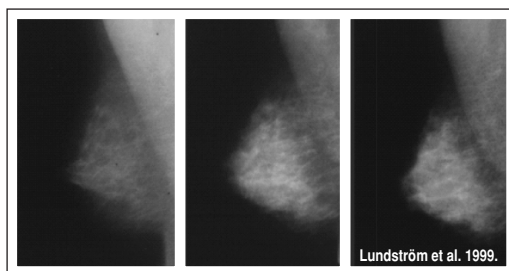
Mammografisk täthet har kommit i fokus under senare år. Orsaken är att mammografisk täthet har visat sig vara en stark och oberoende riskfaktor för bröstcancer (1, 2).

Olika studier har visat på ett risksamband med ett odds ratio värde mellan 2.0-6.0, vilket gör mammografisk täthet till en mycket stark riskfaktor för bröstcancer. Endast ålder och hereditet utgör starkare riskfaktorer. Däremot är det ännu mycket osäkert om den täthetsökning som ses vid HRT markerar en ökad bröstcancer risk för den enskilda kvinnan. Det har föreslagits att mammografisk täthet statistiskt skulle förklara så mycket som 30% av alla bröstcancerfall (1).

Vad är mammografisk täthet?

Mammografi är en etablerad metod för tidig upptäckt av bröstcancer och populationsbaserade mass-screeningprogram för mammografi har visats ge sänkt mortalitet i sjukdomen (3).

Den mammografiska bilden av bröstet varierar mellan olika kvinnor beroende på den relativa mängden av fett, bindväv och körtelvävnad. Fett släpper igenom röntgenstrålar och blir svart på bilden medan bindväv och körtelstrukturer är röntgenologiskt täta och blir vita på bilden (4). En ökad andel körtelvävnad och bindväv visar sig som ökad mammografisk täthet, men den detaljerade histopatologiska grunden för mammografisk täthet och ökad täthet är fortfarande osäker. Mammografisk täthet tros delvis bero på proliferation i bröstet, men om det är proliferation av epitel eller stroma är idag inte känt.



Bilderna illustrerar mammografisk täthet.

T.v. ses mammografibilden hos en 52-årig postmenopausal kvinna utan hormonbehandling.

Vid nästa mammografikontroll 2 år senare (mitten), har kvinnan behandlats 6 månader med hormoner. Det har skett en ökning av tätheten i bröstet som kvarstår oförändrad när sista bilden tas efter ytterliggare 2 år (t.h.) med samma hormonbehandling och utan avbrott i behandlingen.

Tätheten kan kanske också bero på ödem, kärl-dilatation eller kärlnybildning.

Det är väl känt att ålder, kroppsvikt, BMI och ärftlighet liksom hormonella faktorer påverkar tätheten. Likaså har kvinnor med tidig menarche tätare bröst än de som börjar menstruera senare. Faktorer som samvarierar med risker för bröstcancer diskuteras ha samband med brösttäthet - exempelvis ålder, menopaus status (före menopaus är bröstet tätare för att sedan minska i täthet pga ökad fettomvandling i bröstet).

Det finns en stor variation mellan etniska grupper - i flera Asiatiska länder (exempelvis Japan) har man en lägre brösttäthet troligen beroende på fettsnålar mat och mer grönsaker i kosten. Fysisk träning tycks också minska brösttätheten (5-7).

Hormonell substitutionsterapi (HRT) kan också öka tätheten men det tycks föreligga skillnader mellan olika preparat, doseringar, administrationsformer och även mellan olika individer (8-11). En ökning av brösttätheten under pågående behandling med HRT bör anses som en önskad sidoeffekt därför att den mammografiska diagnostiken försvåras. Om det finns en koppling mellan täthetsökning och ökad risk för bröstcancer är ännu inte visat.

Klassifikation av mammografisk täthet

Det finns flera sätt att klassificera mammografisk täthet. Bl.a. används

Wolfe-klassifikationen; tätheten på mammografibilden kvantifieras och delas in i följande fyra klasser (12, 13);

N1; ett bröst som till största delen är fettomvandlat.

P1; ett bröst som består av upp till en fjärdedel av bindvävsstråk och körtelstrukturer och resten fettväv.

P2; ett bröst som består av mer än en fjärdedel av bindvävsstråk och körtelstrukturer och resten fettväv.

DY; ett bröst som är mycket tätt, och består av rikligt med bindväv och körtelstrukturer.

Procentuella indelningar; där tätheten kvantifieras och indelas i olika procentuella skalor ex 0-20%, 20-40 % osv (10).

BI-RADS; The American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System, en fyrgradig skala som liknar Wolfe-klassifikationen (11).

Databaserad digital kvantifiering av täthet; tätheten i mammografibilden kvantifieras i ett databaserat system och anges som procent av den totala bröstytan på bilden (14).

Studier av mammografisk täthet och HRT

Flera olika studier har genomförts för att undersöka mammografisk täthet under HRT (8-11, 15-17).

Vid Karolinska sjukhuset har vi utfört dels retrospektiva studier från populationsbaserade masscreening-program för mammografi där vi har haft uppgifter om mammografi före och under hormonbehandling och dels prospektiva randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade jämförande studier (8-10, 18).

Sammanfattningsvis tycks det vara så att mellan 30-50% av alla kvinnor med kontinuerlig kombinationsbehandling reagerar med ökad täthet i form av en uppgradering enligt Wolfes kriterier och procentuella skalor. Effekten tycks likvärdig för olika typer av kontinuerlig kombinationsbehandling exempelvis E2/NETA och CEE/MPA.

Däremot reagerar endast ett fåtal kvinnor, som behandlas med enbart östrogen, med ökad täthet.

Liknande resultat ses också i den amerikanska PEPI studien (11) medan däremot behandling med Tamoxifen tycks minska den mammografiska tätheten hos kvinnor (5).

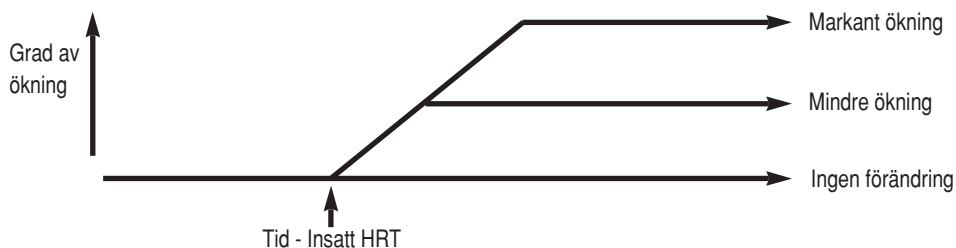
Det tycks alltså vara så att gestagen-tillägget under östrogenbehandling kan öka brösttätheten, och kanske också bröstepitelets proliferation. Effekterna av olika typer och doser av gestagen är ännu ofullständigt klarlagda.

Risikfaktor för bröstcancer

Mammografisk täthet diskuteras livligt som en risikfaktor för bröstcancer (1).

Täthet är också den enda hittills kända risikfaktor, som finns representerad i det organ som eventuellt drabbas av sjukdomen. Det tycks finnas en dos-respons relation mellan täthet och bröstcancerrikt och tätheten kan kanske också påverkas genom intervention (2). Däremot är det ännu mycket osäkert om den täthetsökning som ses vid HRT markerar en ökad risk för den enskilda kvinnan.

Illustration av individuell reaktion på HRT



Bilden illustrerar att det också föreligger en stor individuell variation i mammografisk täthet som reaktion på HRT (9).

Efter insatt behandling med HRT reagerar några kvinnor med en kraftig, markant ökning av brösttäteten medan andra svarar med en mindre ökning. Vissa kvinnor tycks inte reagera alls trots samma typ av behandling. Det är ytterst angeläget att klarlägga mekanismerna för individuella kvinnors reaktion och hur olika doser, administrationsvägar, skilda substanser, och olika regimer påverkar bröstet. Faktorer som ålder, BMI, individuell sensitivitet, och enzymatisk reaktivitet i bröstet påverkar tätheten i bröstet.

Det är också viktigt att ytterligare studera sambandet mellan kliniska symtom som ömhet och spänningar och ökad täthet i bröstet under pågående hormonbehandling.

Vidare saknas ännu kunskaper om dynamiken i förloppet, exempelvis hur fort eventuell ökad täthet uppstår efter insatt behandling och om eller när den försvinner eller minskar när behandlingen avslutas eller ändras.

FAKTARUTA

- Mammografisk täthet är en oberoende riskfaktor för bröstcancer. (Evidensgrad I)
- HRT kan öka den mammografiska tätheten. (Evidensgrad I)
- Det är ännu inte visat att ökad mammografisk täthet som uppträder under HRT är förknippad med ökad bröstcancerriksk. (Evidensgrad I)
- Det är fortfarande oklart hur snabbt en täthetsökning går tillbaka efter utsatt HRT. (Evidensgrad I)

Referenser

1. Boyd N F, Lockwood G A, Byng J W, Tritchler, Yaffe M J. Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1998;7:1133-1144.
2. Rutter C, Mandelson M, Laya M, Taplin S. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation and continuation use of hormone replacement therapy. *JAMA* 2001;285:171-6.
3. Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryde'n S et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomized trials. *Lancet* 1993;341: 973-8.
4. Harris J.R, Lippman M.E, Morrow m, Heltman S. *Diseases of the Breast*. Lippincott-Raven, Philadelphia 1996.
5. Boyd NF, Stone J, Martin LJ, Jong R, Fishell E, Yaffe M, Hammond G, Minkin S. The association of breast mitogens with mammographic densities. *British Journal of cancer* 2002; 87: 876-882.
6. Brisson J, Verrault R, Morrison A, Tennina S, Meyer F. Diet, mammographic features of breast tissue and breastcancer risk. *Am J Epidemiol*. 1989;130:14-24.
7. Turnbull A.E, Kapera L, Cohen M.E.L. Mammographic parenchymal patterns in Asian and Caucasian women attending for screening. *Clin Radiol*.1993;48:38-40.

8. Lundström E, Wilczek B, von Palffy Z, Söderqvist G, von Schoultz B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy; differences according to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:348-52.
9. Lundström E, Wilczek B, von Palffy Z, Söderqvist G, von Schoultz B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: effects of continuous combination, unopposed transdermal and low-potency estrogen regimens. *Climacteric* 2001;4:42-8.
10. Lundström E, Christow A, Kersemakers W, Svane G, Azavedo E, Söderqvist G, Mol-Aarts M, Barkfeldt J, von Schoultz B. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:717-22.
11. Greendale G A, Reboussin B A, Sie A. et al. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. *Ann Intern Med*. 1999;130:262-69.
12. Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *Am J Roentgenology*. 1976;126: 1130-9.
13. Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer*.1976;37:2486-92.
14. Byng J, Yaffe M, Jong R, Shumak R, Lockwood G, Math M, Trichler D, Boyd NF, Ananalysis of mammographic density and breast cancer risk from digitized mammograms. *Radiographics* 1998;18:1587-1598.
15. Persson I, Thurffjell E, Holmberg L. Effects of estrogens and estrogen-progestin replacement regimens on mammographic breast parenchymal density. *J Clin Oncol*. 1997;15: 3201-7.
16. Erel CT, Elter K, Akman C, Ersavasti G, Altug A, Seioglu H et al. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. *Fertil Steril* 1998;69:870-7.
17. Valdivia I, Ortega D. Mammographic density in postmenopausal women treated with tibolone, estriol or conventional hormone replacement therapy. *Clin Drug Invest* 2000;20:101-7.
18. Conner p, Svane G, Azavedo E, Söderqvist G, Carlström K, Gräser T, von Schoultz B. Mammographic breast density, hormones and growth factors during continuous combined HRT. *Fertil Steril* 2004,81:1617-23.

Cytologi och patologi

Gunilla Chebil

Cytologisk diagnostik:

Cytologisk undersökning av finnålspunktat (21-23 Gauge) med fine needle aspiration (FNA) är en enkel, kostnadseffektiv, snabb och för patienten skonsam teknik som i kombination med mammografi och/eller ultraljudsundersökning och palpation har en hög diagnostisk tillförlitlighet.

Såväl palpabla som icke-palpabla förändringar lämpar sig väl för finnålspunktion, de senare med ledning av röntgen (stereotaktiskt instrumentarium el liknande) eller ultraljud (1).

Beroende på lokala traditioner utföres finnålsaspirationen antingen av cytolog, röntgenolog eller av behandlande kliniker. I de fall punktionen utföres av icke-cytolog är det av största vikt att materialet omhändertas på sådant sätt att förutsättningen för den mikroskopiska diagnostiken optimeras. Detta uppnås bäst genom att rutiner för preparatmärkning, hantering av aspirerad vätska, utstrykstechnik, fixeringstyp och transport etableras i samråd mellan diagnostiserande cytolog och den som utför punktionen.

Mellannåls- grovnålsdiagnostik (Core Needle Biospy CNB):

I de fall den cytologiska diagnosen är inkonklusiv eller då det föreligger diskrepans mellan den mammografiska och cytologiska bedömningen kan mellannåls- eller grovnålsbiopsi av vävnadsmaterial ge högre diagnostisk säkerhet. På vävnadsbiopsin kan patologen bedöma histologiska förändringar, eventuell invasivitet och också utföra kompletterande analyser såsom steroidreceptorinnehåll.

Excisionsbiopsi, sektorresektion, mastektomi:

Exciderad bröstvävnad undersökes av patologen vanligen före fixering för makroskopisk bedömning av förändringen och resektionsmarginaler. Preparatet nålas upp och märkes på sådant sätt att patologen kan orientera preparatet och göra adekvat mikroskopisk radikalitetsbedömning (Fig. 1).



Fig. 1

Sektorsresektat uppnålat på platta, resektionsyta mot kvarvarande bröstvävnad tuschad svart. Gul nål indikerar röntgenologiskt tumörläge.

Efter utskärning av patolog, fixering och preparering utföres mikroskopisk bedömning med typning av förändringen och radikalitetsbedömning. Vid cancer bedöms histologisk typ, malignitetsgrad enligt Nottingham Histologic Grade (se nedan), kärlinvasion, eventuell multifokalitet och förekomst av andra vävnadsförändringar. Vidare utföres immunhistokemisk analys av östrogen- och progesteronreceptorer och andra prognostiska och prediktiva faktorer.

Benigna förändringar:

Fibroadenom och relaterade förändringar såsom juvenilt fibroadenom, tubulärt adenom och phyllodestumör. Fibroadenom är en av de vanligaste orsakerna till palpatorisk resistens i bröstet. Förändringen förekommer i alla åldrar med högsta incidens mellan 20 och 30 år.

Juvenilt fibroadenom är en välvgränsad loberad snabbt tillväxande förändring som kan bli 15–20 cm i diameter, vanligen solitära och har såväl makroskopiskt som mikroskopiskt samma karakteristika som konventionella fibroadenom. Efter radikal excision av förändringen är recidiv ovanligt. Differentialdiagnos: Unilateral juvenil hypertrofi och phyllodestumör.

Phyllodestumör är en ovanlig tumör, förekommer i alla åldrar, dock mindre vanligt före 40 års ålder. Tumören är vanligen välvgränsad med diameter upp till 40 cm. Den har likheter mikroskopiskt med fibroadenom men med en hypercellulär stromakomponent (Fig.2). Avhängigt den mesenkymala tumörkomponenten klassificeras phyllodestumören som benign, borderline eller malign. Lokalrecidiv efter icke-radikal primärkirurgi är vanligt även vid benigna phyllodestumörer. Stor variation avseende malignitetsrisken är rapporterad (2,3,4).

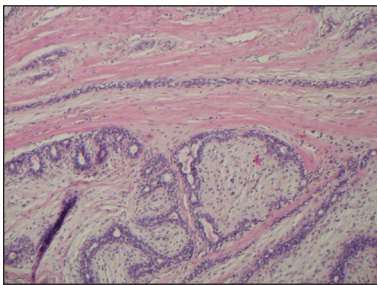


Fig.2
Benign phyllodestumör

Fibrocystiska förändringar inkluderande cystor och apokrin metaplasi (Fig.3 och 4).

Sammanfattande benämning på en rad olika förändringar i bröstkörteln hos kvinnor huvudsakligen i fertil ålder karakteriserade av en palpabel förändring som kan fluktuera

i relation till menstruationscykeln. Fibrocystiska förändringar kan vara av nonproliferativ eller proliferativ typ, dvs med eller utan epitelhyperplasi. Inslaget av cystisk komponent kan variera från mikroskopiska cystor till palpabla cystor med upp till 10 cm diameter. Cystdiagnosen bekräftas vanligen genom FNA.

Diagnostiska kriterier för benign cista

Resistens eller röntgenologiskt påvisad lesion försvinner helt efter aspiration

Aspiratet ej blodinnehållande

Cellpopulation bestående av makrofager, apokrina epitelceller och debris

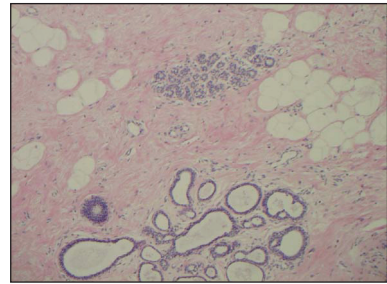


Fig. 3
Fibrocystisk förändring med mikrocystor

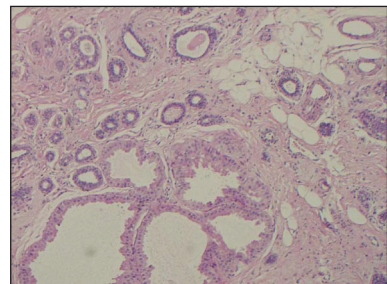


Fig. 4
Fibrocystisk förändring med apokrin metaplasi

Papillära förändringar inkluderande duktala papillom, adenoma of the nipple.

Terminologin avseende papillära lesioner varierar mellan olika auktoriteter. Den svenska patologgruppen ansluter till Ellis, Elston

och Pinder med benämningen ”Ductala papillom” oavsett lokalisation, antal och patientens ålder (5,6).

Ductala papillom är benigna neoplastiska förändringar vanligen lokaliserade peri- eller subareolärt. Patienten är vanligen >35 år, men förändringen förekommer i alla åldersgrupper, även hos barn. Differentialdiagnos vid större lesioner är intracystisk papillär cancer och vid multipla perifera papillom finns viss association till atypisk ductal hyperplasi och ductal carcinoma in situ.

Hyperplasi inkluderande enkel epitelial hyperplasi av ductal typ.

Hyperplasi innebär ett ökat antal celler antingen pga ökad cellproliferation eller minskad apoptos (programmerad celledöd). Epitelhyperplasi i bröstkörtel har tidigare benämnts bl a epiteliös och papillomatos. Enkel hyperplasi omfattar en begränsad epitelörtjockning ovan basalmembranet. Förändringen innebär ingen ökad malignitetsrisk och skall skiljas från måttlig och florid hyperplasi (tabell nedan).

Skleroserande förändringar inkluder skleroserande adenos, mikroglandulär adenos och stråligt ärr. Såväl kliniskt, mammografiskt som histologiskt (CNB) är skleroserande förändringar svåra att differentialdiagnostisera mot tubulär cancer. För en säker histopatologisk diagnos måste skleroserande förändringar undersökas som excisionsbiopsier.

Flera rapporter (7,8) har visat en viss ökad risk för bröstcancer hos patienter med skleroserande adenos, medan andra ej funnit någon riskökning (9,10). Huruvida stråligt ärr är en premalign lesion har varit och är fortfarande under debatt (11-14).

Övriga inkluderande ductektasier, mastit, fettnekros, fibromatos, lipomatösa förändringar, benigna vaskulära förändringar.

Atypiska hyperplasier:

I denna grupp ingår histologiska förändringar med ökad risk för malignitetsutveckling.

Måttlig och florid hyperplasi är epitelhyperplasier med, enligt flera studier (15), viss ökad malignitetsrisk jämfört med kvinnor utan hyperplasi. Andra studier tonar ner risken för malignitet associerat till denna grupp av hyperplasier (5).

Atypisk ductal hyperplasi (ADH) Epitelhyperplasi med atypi som i kliniska follow-up studier visats medföra ökad risk för bröstcancer såväl i det biopsierade bröstet och det kontralaterala (7,15), hos premenopausala och postmenopausala kvinnor (2,3,5,9). ADH ses ofta i periferin av ductal cancer in situ varför ADH i CNB kan vara underdiagnostik (16).

Lobulär neoplas: Atypisk lobulär hyperplasi (ALH) och Lobulär Cancer In Situ (LCIS) ses huvudsakligen hos premenopausala kvinnor. Förändringarna är inte associerade med palpationsfynd eller specifika mammografiska förändringar (17). Förändringarna är ofta multifokala, multicentriska, bilaterala. LCIS har i flera studier visats vara en riskfaktor för utveckling av invasiv bröstcancer (18,19) Det finns data som talar för att ALH är en premalign lokal förändring med viss ökad generell risk för cancer i båda brösten (20) företrädesvis hos kvinnor med bröstcancer hos mor, dotter eller syster. Fortfarande råder ingen konsensus om hur patienter med incidentiellt funna förändringar av ALH och LCIS vid biopsi skall behandlas (13).

Non proliferativa lesioner utan ökad malignitetsrisk	Proliferativa lesioner utan atypi med viss ökad malignitetsrisk	Atypiska hyperplasier med ökad malignitetsrisk
Cystor Apokrin metaplasi Enkel ductal hyperplasi Fibroadenom	Måttlig och florid hyperplasi Intraductala papillom Skleroserande adenos	Atypisk ductal hyperplasi (ADH) Lobulär neoplas (ALH, LCIS)

Maligna förändringar:

Typning utförs enligt WHO 1981 med på flera håll i landet tillägg av den s k Linellklassifikationen (21,11).

Ductal cancer in situ (DCIS) svarar efter införande av mammografiscreening för 15-20% av nydiagnosticerad bröstcancer i Sverige (enl uppgift i Nationellt vårdprogram för bröstcancer 2002). Flera modeller för klassifikation av DCIS föreligger och är under utveckling. Den svenska patologgruppen har valt att utöver bedömning av lesionens storlek och resektionsmarginaler gradera DCIS utifrån kärnstorlek och förekomst eller frånvaro av nekros i enlighet med Consensus Conference on the Classification of Ductal Carcinoma In Situ (22).

Lobulär cancer in situ (LCIS) se ovan – Lobulär neoplasia.

Invasiv cancer. Ur prognostisk synvinkel bedöms idag gradering av tumören ha en betydligt större tyngd än typning. Den gradering som används är Nottingham Histologic Grade (NHG) (stundom kallad "Elston-gradering") (23). Tumören bedöms avseende tre parametrar: tubulära strukturer, kärnatypi och mitoser. Parametrarna summeras och graden anges till I, II eller III. Den svenska patologgruppen rekommenderar att utöver NHG i PAD-utlåtande ange Nottingham Prognostic Index som sammanväger tumörstorlek, histologisk grad och lymfkörtelstadium. Detta index har i bl a en svensk studie (24) visats vara ett starkt prognostiskt verktyg.

Rutinmässigt utförs på de flesta patologlaboratorier immunhistokemisk analys av ER (Fig. 5) och PgR (Fig. 6).

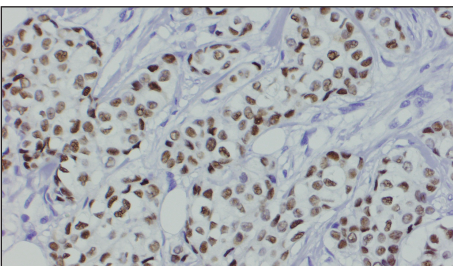


Fig. 5

ER-positiv tumör

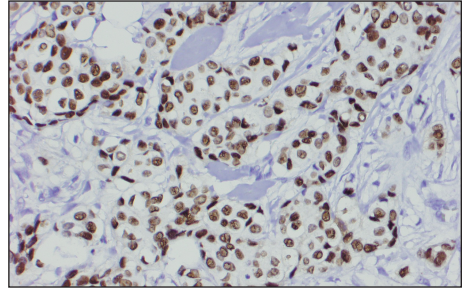


Fig. 6

PgR-positiv tumör

WHO KLASSIFIKATION (21)

- 1.a) Invasiv ductal – icke-specifierad typ den vanligaste typen (i de flesta material >50%). Uppvisar stora variationer avseende storlek, växtsätt och stromareaktion.
2. Invasiv lobulär – frekvensen varierar i olika material 0,7–15% huvudsakligen beroende på skillnader i patologers tolkning av diagnostiska kriterier.
3. Tubulär – i mammografiscreeningupptäckta material 9–19% av invasiva cancrar.
4. Invasiv cibriform – rapporterad frekvens 0,8–3,5%. God prognos.
5. Medullär – rapporterad frekvens 1–7%.
6. Mucinös – 1–3% av samtliga invasiva bröstcancrar, ingen incidensökning har noterats relaterad till mammografiscreening (25).
7. Övriga typer: Papillär, Adenoid-cystisk, Sekretorisk, Apokrin, Carcinom med metaplasi, Pagets nipple-sjukdom

Ytterligare diagnostiska entiteter enligt Elston och Ellis (5) och som anbefalles av den svenska patologgruppen:

Tubulo-ductal (tubulär mixed).

FAKTARUTA

De prognostiskt och behandlingsprediktivt viktigaste bedömningarna och analyserna av invasiv bröstcancer som utförs på patologi-laboratorierna är:

Tumörstorlek

Ingreppets radikalitet

Bedömning av lymfkörtlar med avseende på metastas

Nottinghams Histological Grade

ER-PgR-status

HER2-status

Referenser:

- Orell SR, Sterrett GF, Walters MN, Whitaker D, (eds). *Fine Needle Aspiration Cytology*, second edition 1992; 130-69. Churchill Livingstone.
- Norris HJ, Taylor HB. Relationship of histologic features to behaviour of cystosarcoma phyllodes. Analysis of ninety four cases. *Cancer* 1967;20:2090-99.
- Hajdu SI, Espinosa MH, Robbins GF. Recurrent cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of 32 cases. *Cancer* 1976;38:1402-6.
- Pietruska M, Barnes L. Cystosarcoma phyllodes. A clinico-pathologic analysis of 42 cases. *Cancer* 1978;41:1974-83.
- Elston CW, Ellis IO, (eds). *The Breast in Systemic Pathology, Third Edition, Volume 13*, 1998. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Svensk Förening för Patologi, Kvastdokument för Bröstkörtelförändringar, www.svls.se/sektioner/pa/index.html
- Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Eng J Med* 1985; 312: 146-51.
- Jensen RA, Page DL, Dupont WD, Rogers LW. Invasive breast cancer risk in women with sclerosing adenosis. *Cancer* 1989; 64: 1977-83
- Hutter RVP. Consensus meeting. Is 'fibrocystic disease' of the breast precancerous? *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:171.
- Shaaban A.M, Sloane J.P, West C.R. et al. Histopathologic Types of Benign Breast Lesions and the Risk of Breast Cancer, *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 421-30.
- Linell F, Ljungberg O, Andersson I. Breast Carcinoma Aspects of early stages, progression and related problems. *Acta Pathol Scand (suppl)* 1980; 272 :1-233.
- Wellings SR, Alpers CE. Subgross pathologic features and incidence of radial scars in the breast. *Hum Pathol* 1984;15:475-79.
- Jacobs TW, Connolly JL, Schnitt SJ. Nonmalignant Lesions in Breast Core Needle Biopsies: To Excise or Not to Excise? *Am J Surg Path* 2002; 26:1095-1110.
- Anderson TJ, Battersby S. Radial scars of benign and malignant breasts: Comparative features and significance. *J Pathol* 1985;147:23-32.
- London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Ciolditz GA. A prospective study of benign breast disease and risk of breast cancer. *JAMA* 1992;267:941-44.
- Dahlstrom JE, Sutton S, Jain S. Histological precision of stereotactic core biopsy in diagnosis of malignant and premalignant breast lesions. *Histopathology* 1996;28:537-41.
- Sonnenfeld MR, Frenna TH, Weidner N, Meyer JE. Lobular carcinoma in situ: mammographic-pathologic correlation of results of needle-directed biopsy. *Radiol* 1991;181:363-67.
- Rosen PP, Lieberman PH, Braun DW Jr et al. Lobular carcinoma in situ of the breast: detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 1978;2:224-51.
- Page DL, Kidd TE Jr, Dupont WD et al. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol* 1991;22:1232-39.
- Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer WD, Simpson JF. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003; 361: 125-29.
- World Health Organization. *International Histological Classification of tumours. Histologic types of breast tumours*. Geneva: World Health Organization, 1981.
- Schwartz GF (chairman). Consensus Conference on the Classification of Ductal Carcinoma In Situ. *Human Path* 1997;28:1221-25.
- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopath* 1991;19:403-10.
- Sundquist M, Thorstensson S, Brudin L, Norden-skjöld B. Applying the Nottingham prognostic index to a Swedish breast cancer population. *Breat Cancer Res Treat* 1999;53:1-8.
- Anderson TJ, Lamb J, Alexander FE et al. Comparative pathology of breast cancer in a randomized trial of screening. *Br J Cancer* 1991;64:108-113.

Bröstets hormonella reglering

Charlotta Dabrosin och Gunnar Söderqvist

Varje kvinna vet att hennes bröst är organ som i mycket hög grad påverkas av könshormoner. Hennes upplevelse av bröstet, framför allt storlek och ömhet, är starkt korrelerade till olika händelser i hennes reproduktiva liv. Varje månad förändras bröstet i samklang med menscykeln och under graviditet och amning sker mer permanenta förändringar av bröstet. Trots dessa tydliga samband vet vi idag mycket lite om den biologiska regleringen och hur östrogen och progesteron (P4) påverkar bröstet. Dock har en del blivit klarlagt eller belyst under de senaste åren.

Bröstets utveckling och fysiologi

Under fosterstadiet stimulerar hormoner utvecklingen av det rudimentära bröstepitelet. Den prepubertala utvecklingen omfattar en interaktion mellan det rudimentära epitelet vid mamillen och det underliggande stromat som är rikt på fettväv. De lokala induktionsfaktorer som reglerar detta är ännu dåligt kända.

I puberteten leder östrogen från ovariet och tillväxthormon (GH) från hypofysen till en förgrening och förlängning av mjölkgångarna. Den tidigaste utvecklingen av alveoli (de sekretoriska enheterna) är progesteronberoende. Förmodligen medieras GH-effekten av IGF-1 (Insulin-like growth factor-1) medan tillväxtfaktorer som EGF (Epidermal growth factor) och TGF-alfa (transforming growth factor alfa) tros mediera östrogeneffekterna lokalt.

Efter puberteten stimuleras ytterligare förgrening och förlängning av mjölkgångarna av hormoner som östradiol (E2), P4, prolaktin, insulin, GH, glukocorticoider och thyroidea-hormon.

Bröstkörtelns struktur

Bröstkörteln består av lober som är uppdelade i lobuli genom tät interlobulär bindväv. Denna bindväv innehåller många blodkärl och öar av fettceller. I lobuli grenar större mjölkgångar (eng. major ducts) upp sig i sk terminala mjölkgångar (terminal ducts) som avslutas i de sekretoriska enheterna: alveoli (eller acini). Dessa är omgivna av mer lucker bindväv som är genomsett med fina kollagena trådar och ett stort antal fibroblaster.

Enligt Russo och medarbetare finns det fyra olika huvudtyper av mjölkgångar var och en med en specifik grad av proliferation (celltillväxt) och differentiering (1). Typ -1 gångar är omogna – odifferentierade och dominerar under åren före och efter puberteten och har högst proliferation. Typ -2 gångar börjar utvecklas vid puberteten är mer differentierade och har en lägre proliferation än typ -1 gångar. Typ -2 gångarna dominerar hos vuxna nulliparae. Typ -3 gångarna utvecklas mer och mer ju längre graviditeten pågår och har en ännu lägre andel prolifererande celler och högre differentieringsgrad hos epitelet än typ -2 gångarna. Detta gör dem mindre mottagliga för carcinogena stimuli än typ 1 och 2 (1). Utvecklingen av typ 4 gångar kräver en långvarig/fullgången graviditet och de differentierar således under sen graviditet och har den lägsta proliferationsnivån. Dessa gångar försvinner vid involutionen efter amningsperioden. Detta medför att typ -3 gångarna är de mest differentierade och minst prolifererande hos parae.

Brösten under graviditet

Under graviditeten sker en uttalad utveckling av lobuli och alveoli i bröstet. Hormoner som prolaktin, GH, IGF-1, insulin, glukocorticoider, E2 och P4 stimulerar den utvecklingen. Under den första hälften av graviditeten sker en snabb proliferation av bröstepitelet och speciellt av de alveolära strukturerna. Denna åtföljs av en minskning av den intralobulära bindväven och fettväven vilket medför att en mycket högre andel av bröstvävnaden kommer att utgöras av epitel. Under den andra hälften av graviditeten sker den huvudsakliga differentieringen till fungerande sekretoriska enheter. Detta sker under hormonpåverkan av E2, P4, placentaktogen, placentärt GH, prolaktin, oxytocin och tillväxtfaktorer som EGF och colony stimulating factor-1. Efter partus sjunker ett flertal hormonnivåer, speciellt E2 och P4. En efterföljande prolaktinökning inducerar därefter att alveoli kommer att producera mjölk. Efter amningstidens slut sker en prolaktinminskning som åtföljs av apoptos (programmerad celledöd) och involution i bröstkörteln.

Könshormoners roll vid bröstcancerutveckling

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen bland kvinnor i västvärlden. I Sverige drabbas drygt 6000 kvinnor/år och 1500 kvinnor dör årligen av denna sjukdom. Lång tids exponering för östrogen och/eller gestagen (både kroppseget och i form av olika hormonbehandlingar) ökar risken för att utveckla bröstcancer (2-4).

Cancerutveckling i en vävnad sker sannolikt på flera olika nivåer som brukar sammanfattas i initiering, promotion och progression. Vid initieringen uppstår skador på DNA vilket kan leda till överuttryck av onkgener eller att kontrollmekanismer för normal cellcykel förloras. Resultatet blir en okontrollerad proliferation och/eller minskad apoptos av defekta celler vilket kan leda till tumörutveckling. När en tumör når en storlek på mer än ett par mm är kärlnybildning, angiogenes (5),

nödvändig för fortsatt lokal tillväxt och metastasering. För att metastasering ska ske måste det också ske en nedbrytning av basalmembranen med hjälp av olika proteasazymer. Dessutom måste immunsystemet sättas ur spel eller vara defekt för att tillåta att tumörprocessen kan fortgå. Könshormoner har visat sig kunna påverka alla dessa system antingen direkt eller indirekt. Vad den sammanlagda effekten blir i bröstvävnaden lokalt är idag dåligt känt.

Könshormoner och initiering av bröstcancer

Östrogenets delaktighet i carcinogenes har framför allt tillskrivits dess förmåga att via receptorer stimulera proliferation. Nyare data talar dock för att östrogen också kan vara direkt genotoxiskt. Både i experimentella djurstudier och i human bröstvävnad kan man påvisa att en oxidativ metabolism av östrogen äger rum med hjälp av specifika cytokrom P450 enzymer. Vid oxidativ metabolism av 17-beta östradiol (E2) kan E2- 3,4 quinon metaboliter bildas vilka är direkt genotoxiska. Dessa metaboliter kan också ingå i en redoxcykel där andra genotoxiska fria radikaler så som hydroxylradikaler bildas (6). Fria radikaler bildas alltid vid människans metabolism eftersom den är beroende av syre. Dessa fria radikaler är involverade i flera olika reglersystem så som cellcykelreglering, differentiering och apoptos. Vårt immunsystem använder sig i hög grad av fria radikaler för att försvara sig mot t.ex. bakterier. Vi är alltså beroende av att fria radikaler bildas men ett överskott kan vara ogynnsamt då dessa kan ge upphov till DNA skador. Radikalerna kan också påverka funktionen av proteiner och fetter. För att kroppen ska ha en balans av fri radikalbildning har vi under evolutionen utvecklat ett antioxidativt reglersystem. Östrogen har visat sig kunna påverka flera antioxidativa system i bröstvävnad (7-9). I bröstcancer har flera av dessa antioxidanter visat sig vara förändrade vilket antyder att detta kan vara en faktor som är involverad i bröstcancerutveckling (10).

FAKTARUTA

Östrogen kan vid sin metabolism bilda quinoner som är genotoxiska

Könshormoner och proliferation/apoptos

Riskerna för cancerutveckling under hormonbehandling påverkas via regleringen av cellproliferation. Hög andel prolifererande celler i ett visst organ eller celltyp kan öka risken för neoplas och malign transformation vilket visats både *in vitro* och *in vivo* (11-13). Ett initierande stimulus ger genetiskt förändrade celler. Så länge dessa är i vila händer inget men när de prolifererar (promotion via ett andra icke carcinogent steg) kan stegvis en tumör utvecklas.

Ett komplext samspel mellan östrogen, P4, insulin, cortikosteroider, prolaktin, tillväxtfaktorer och deras receptorer såväl som samverkan mellan fettväv, bindväv och epitel tros reglera celltillväxten av det normala mogna bröstepitelet *in vivo*. Både den hormonella regleringen av det normala bröstkörtelepitelet och hormonella riskfaktorer för bröstcancer är dock kontroversiella områden. En viktig orsak till detta är att *in vivo* och *in vitro* studier har givit motstridiga resultat (14-17). Progesteron/gestagener har visats antingen öka, minska eller inte ha någon effekt alls på mitosaktivitet och proliferation i mammapitelet. Allt fler data pekar dock på att celltillväxten *in vivo* i det normala bröstet är högst under lutealfasen av menstruationscykeln (16, 17).

Komplexa effekter av gestagener

Medan östrogener är klart mitogena för bröstets epitheliala celler är således de gestagena effekterna mycket mer komplexa. I endometriet hämmar gestagener den östrogeninducerade progressionen av cellcykeln tidigt i G1 fasen medan i bröstet (cancerceller i kultur) gestagener både kan stimulera och hämma pro-

liferation. Då man upptäckt olika isoformer av såväl östrogen- som progesteronreceptorn samt funnit att ett flertal tillväxtfaktorer såsom IGF-1, EGF och b-FGF (basic fibroblast growth factor) kan stimulera proliferation och cellcykelprogression även utan närvaro av steroider eller andra hormoner, komplicerar detta bilden ytterligare (18). I experiment med bröstcancercellinjer har gestagener visats öka cellcykelprogressionen endast tillfälligt (1 varv), medan kontinuerlig gestagenstimulering har visats stänga av cellcykeln (18).

In vivo stämmer dock inte alls dessa fynd. Cynomologa macaquer (apor hormonellt och cytogenetiskt mycket lika människan) som fick två års kontinuerlig kombinerad behandling med östrogen/gestagen fick en signifikant ökad bröstcellshyperplasi jämfört med enbart östrogenbehandling (11). Man fann vidare att proliferation och hyperplasi var högst i gruppen som fått kontinuerlig östrogen/ gestagenbehandling trots påtaglig nedreglering av både östrogen och progesteronreceptorer (11). Detta kan bero på att steroidreceptormedierad proliferation förekommer även vid mycket låga receptornivåer men kan också mycket väl vara en indikation på icke receptormedierade steroideffekter tex. via tillväxtfaktorer och/eller deras receptorer. Dessa tillväxtfaktorer kan indirekt dessutom vara reglerade av könshormoner och variera t.ex. med menscykeln (19, 20). Koncentrationen av östrogen och progesteronreceptorer i bröstvävnad är bara ca 1/20 av endometriets.

Helt färsk data visar dessutom att postmenopausala kvinnor får en signifikant ökad bröstcellsproliferation med kontinuerlig kombinerad östrogen- gestagenbehandling, såväl av konjugerade östrogener (CEE)/medroxi-progesteronacetat (MPA) som E2/norethisteronacetat/(NETA) eller E2-valerat/dienogest (21).

Regionala skillnader

Skillnader i tumörincidens i olika delar av bröstvävnaden har också konstaterats och cirka 50% av bröstcancerarna diagnostiseras i den

yttre övre laterala kvadranten. Dessutom verkar cancern något vanligare i vänster bröst än i höger. En viktig förklaring är att det finns mer bröstkörtelvävnad i övre laterala kvadranterna samt att vänster bröst ofta är något större än höger. Man har undersökt steroidreceptorexpression och proliferation på olika ställen i bröstet på cynomologa macaquer. Man fann inga skillnader i östrogen- eller progesteronreceptorexpression eller proliferation i olika delarna av bröstet (22).

Hormonell proliferationsreglering premenopausalt *in vivo*

Det finns mycket få studier av proliferationsreglering i det normala bröstet. Hos friska försökspersoner ökade andelen celler positiva för proliferationsmarkören Ki67 Mib-1 signifikant från follikelfas till lutealfas. Data visar också signifikant positiv korrelation mellan proliferation och serum-progesteronnivåer (17). Detta stämmer med studier på vävnadsmaterial där man funnit tydligt högre proliferation i lutealfasen (15, 23). En annan studie av benign bröstvävnad har dock visat maximal proliferation i follikelfasen (24).

Effekter av HRT och hormonell antikonception på proliferation i bröstvävnad

Senaste åren har fem stora epidemiologiska studier och en prospektiv randomiserad studie visat en signifikant större riskökning för bröstcancer vid långtidsbehandling med östrogen/gestagen jämfört med bara östrogen (3, 4, 25-27). Äldre kvinnor kan ha en ytterligare ökad risknivå (28). Biologisk kunskap om regleringen av det normala bröstet under fysiologiska förhållanden och under hormonbehandling är helt nödvändig för att tolka de epidemiologiska data för en individuell riskbedömning.

När man studerade kirurgiskt postmenopausala cynomologa macaquer visade de efter 2,5 års kontinuerlig kombinerad behandling med konjugerade östrogen (CEE)/ MPA (medroxiprogesteronacetat) signifikant mer hyperplasi i bröstepitelet än vid behandling

med enbart östrogen (11).

I motsats till detta fann man i en studie minskande bröstcellsproliferation efter förbehandling med percutant progesteron + östradiol i jämförelse med samma behandling med enbart östrogen hos kvinnor som genomgått bröstkirurgi (29). I den studien var dock vävnadskoncentrationen av östradiol och progesteron klart över fysiologiska nivåer.

Hos möss har man både funnit en proliferativ effekt av kombinerad östrogen/gestagen terapi (30, 31) som en skyddseffekt av gestagener vid transplantation av bröstvävnad till möss (32). Dessa studier har kritiserats bl.a. p.g.a. att möss inte har det viktiga östrogenbindande proteinet sex hormone binding globulin (SHBG).

Fler studier har visat att kvinnor under pillerbehandling hade signifikant högre andel prolifererande celler jämfört med obehandlade kvinnor (19, 33, 34).

Postmenopausal proliferationsreglering *in vivo*

I en pilotstudie undersöktes 12 friska postmenopausala kvinnor under behandling med östradiolplåster (Estraderm) 50 mikrog/24h med sekventiellt tillägg av antingen MPA 5 mg dagligen eller vaginal progesterongel 8 mg varannan dag under 12 dagar i en 28-dagars cykel. Medelvärdet på prolifererande bröstepitelceller under östrogenfas var 1,4% och under östrogen/gestagenfas 2,1%, en icke signifikant skillnad (35).

TVå prospektiva kontrollerade studier av bröstcellsproliferation före och efter HRT i etablerade doser och regimer jämfört med nya läkemedel har genomförts. I dessa jämfördes östradiol 2 mg/norethisteronacetat (NETA) 1 mg i kontinuerligt kombinerad behandling med tibolon 2,5 mg och placebo respektive med E2 2 mg + ett nytt gestagen – dienogest 2 mg. Man fann att båda typerna av kontinuerlig kombinerad östrogen/gestagenterapi ökade proliferationen signifikant från cirka 2% positiva celler obehandlat till 6,5-9% efter 6 månaders behandling, utan inbördes skillnad. I tibolon-gruppen var värdena före behand-

ling ca 2% och efter 6 månaders behandling ca 2,8%, ej signifikant skillnad. (21).

Hofseth et al. tog kirurgiska biopsier på kvinnor i närheten av kliniskt och/ eller mam-mografiskt konstaterade bröstknölar och mätte proliferation med båda markörerna PCNA och Ki-67 (36). Man fann för bägge en signifikant högre proliferationsnivå för kvinnor med kontinuerlig kombinationsbehandling (merparten av materialet med CEE + MPA) än för kvinnor med enbart östrogen eller obehandlade kontroller (36). Valdivia et al. gjorde biopsier med grovnl på 37 friska postmenopausala försökspersoner och mätte proliferation med Ki-67 samt apoptos. Kvinnor med kontinuerlig kombinerad behandling med CEE 0,625 mg + MPA 5mg hade signifikant högre proliferation och antiapoptotiskt protein Bcl-2 efter 12 mån behandling än de kvinnor som fick tibolon 2,5 mg dagligen. (IMS, Berlin 2002).

FAKTARUTA PROLIFERATION:

- 1) Andelen prolifererande bröstceller hos friska obehandlade pre och postmenopausala kvinnor är ca 2% (mätt med markören Ki-67 eller TLI)
[evidensgrad 2]
- 2) Andelen prolifererande bröstceller (mätt med markören Ki-67,PCNA eller TLI) hos friska p-piller behandlade kvinnor är signifikant högre än hos obehandlade.
[evidensgrad 2]
- 3) Andelen prolifererande bröstceller (mätt med markören Ki-67 eller PCNA) hos friska postmenopausala kvinnor behandlade med kontinuerlig kombinerad HRT (konventionell behandling motsv 2 mg E2 resp 1 mg NETA) är signifikant högre än hos obehandlade. eller hos behandlade med enbart östrogen eller tibolon. Data från lågdosbehandling saknas.
[evidensgrad 3]

Konversion av könshormoner i bröstvävnad.

Nyare studier har påvisat att östrogeneffekter kan påverkas starkt av hormonmetabolism och biosyntes i perifera målorgan. Detta medför att plasmakoncentrationen av östrogen inte avspeglar den biologiska effekten på målorgannivå. Bröstet och andra målorgan innehåller ett flertal nyckelenzymer som reglerar vävnadskoncentrationerna av de olika östrogenerna som ju har mycket olika potens och receptoraffinitet.

Östronsulfat (E1S) är det mest rikligt förekommande östrogenet såväl pre- som postmenopausalt. E1S kan inte bindas till östrogenreceptorn men kan lokalt omvandlas av steroidsulfatas till östron och vidare till östradiol och på så sätt utöva biologisk aktivitet. Konversionen ovan är väldokumenterad i bröstcancervävnad liksom att bildning av E2 från E1S är kvantitativt mycket viktigare än aromatisering från androstendion via enzymet aromatas. Höga steroidsulfatasnivåer har visats korrelera med dålig prognos hos patienter med ER+ bröstcancer och med tumörstorlek (37, 38). I motsats till bröstcancer finns betydligt färre data från normal bröstvävnad. Kombinerade p-piller, androgener, 19-norsteroider, danazol samt tibolon är exempel på ämnen som visats hämma sulfatas i olika studier av malign och benign bröstvävnad (39, 40).

Ett annat nyckelenzym i vävnadsregleringen av steroider är 17- HSD vilket katalyserar konversionerna till (Typ1) och från (Typ2) E1 till E2.

I normal bröstvävnad har 17- HSD typ 1 påvisats (41) med högre aktivitet hos p-pillerbehandlade än under normal menstruationscykel samt högre hos obehandlade kvinnor med låga endogena E2(43). Detta tyder på att enzymet har en reglerfunktion för vävnadsöstrogen i normal bröstvävnad samt att syntetiska p-pillersteroider kan ge en ökad vävnadskoncentration av östradiol via detta enzym (43). Typ 2 enzymet som också finns påvisat i normal bröstvävnad i mycket hög procent har bara påvisats i ca 10% av ER+ och ca 30% av ER- bröstcancerfall (41).

FAKTARUTA

Resultat som indikerar att 17 HSD-aktivitet i malign och omgivande bröstvävnad påverkas av tumörderiverade faktorer (39, 41, 42)

- 1) 17HSD aktivitet ökad i tumörer, uppreglering av 17- HSD typ I [evidensgrad 1]
- 2) Konversionen E1 E2 ökad i tumörer [evidensgrad 1]
- 3) E2 koncentrationen ökad i tumörer [evidensgrad 1]
- 4) 17-HSD aktivitet relaterad till tumörstorlek [evidensgrad 2]
- 5) 17-HSD aktivitet i omgivande vävnad relaterad till tumöraktivitet. [evidensgrad 2]
- 6) Ändrat enzymmönster (ökad typ I och minskad typ II HSD) i tumörer med sent återfall [evidensgrad 3]

Könshormoner och proteasaktivitet

Proteasaktivitet är en nödvändig del för tumörtillväxt och metastasering. Proteaszymer behövs både för nedbrytning av basalmembran för att cancerceller skall kunna spridas men också för att tumörens angiogenes, kärlnybildning, skall kunna utvecklas. Flera olika proteaszymer är sannolikt involverade i bröstcancerutveckling och spridning av etablerad bröstcancer så som urokinas plasminogen activator (uPA), matrix metalloproteinaser (MMPs) och Cathepsin D. Cathepsin D genen har bindningsställen för östrogen och vid behandling av östrogen till hormonberoende bröstcancer ökar Cathepsin D nivåerna (44, 45). Hur MMPs och uPA är hormonellt reglerade i bröst och bröstcancer är idag ofullständigt känt. I endometriet har MMPs visat sig vara hormonellt reglerade vilket talar för att även MMPs i bröstvävnad står under hormonell kontroll (46, 47).

FAKTARUTA

Proteasaktiviteten i bröst och bröstcancer står sannolikt under hormonell kontroll

Könshormoner och angiogenes

Angiogenes, kärlnybildning, förekommer fysiologiskt i kvinnans reproduktiva menscykel, vid fosterutveckling och sårhäkning. Patologisk angiogenes är en mycket viktig faktor vid cancer och inflammation. Den viktigaste faktorn för kärlnybildning är aktivitet av en tillväxtfaktor för endotelceller i blodkärlens väggar nämligen VEGF (vascular endothelial growth factor) som stimulerar endotelcellstillväxt och ökar kärlpermeabiliteten. I bröstcancer har man funnit att VEGF mRNA är uppreglerat jämfört med normal vävnad och att höga vävnadsnivåer (mätt i tumörhomogenat eller med immunohistokemi) av VEGF är korrelerat till dålig prognos både hos lymfkörtelpositiva och körtelnegativa patienter (48, 49). Flera olika isoformer av VEGF förekommer vilka härrör från samma gen. De längre isoformerna är heparinbundna medan de kortare förekommer i löslig form. En jämvikt mellan de olika formerna finns och för att vara biologiskt aktivt måste VEGF vara i sin lösliga form i extracellulärvätskan. Tillväxtfaktorn IGF-1 som stimulerar cellproliferation har även visat sig kunna inducera produktionen av VEGF. Östrogen modulerar både fysiologisk och patologisk angiogenes främst via effekter på endotelceller. VEGF uttrycket har också visat sig vara könshormonberoende i kvinnans reproduktiva organ och ett östrogenberoende element i genen för VEGF har nyligen blivit identifierat. Experimentella studier har visat att östrogenantagonisten/agonisten tamoxifen, den vanligaste antihormonbehandling vid östrogenkänslig bröstcancer, hämmar angiogenes trots att tamoxifen ökar mRNA nivåer av VEGF på samma sätt som östrogen (50). Detta tyder på en mycket komplex hormonell

reglering av angiogenes i bröstcancer. I normal bröstvävnad på människa och icke humana primater finns studier som tyder på att VEGF är reglerat av könshormoner (51-53). Även detta mycket centrala område i bröstcancerinogenes måste utredas vidare vad gäller hormonell styrning i normal och malign bröstvävnad.

FAKTARUTA

Östrogen stimulerar angiogenes vid bröstcancer och sannolikt i normalt bröst.

Könshormoner och immunologi

Vi vet idag att det föreligger en könsskillnad i immunsvaret hos kvinnor respektive män. Kvinnor har en ökad incidens av autoimmuna sjukdomar och ett bättre tillfrisknande efter sepsis och trauma (54, 55). P-piller och graviditet förändrar också sjukdomsförloppet hos kvinnor med autoimmun sjukdom (56). Det har också visats att östrogen kan modulera uttrycket av vissa cytokiner så som IL-2, IL-6, IL-10 och IFN-g i flera cellsystem (57-60). Östrogen kan också modulera sekretionen av cytokiner från humana CD4+ celler som är cytotoxiska T-celler. Vid fysiologiska koncentrationer av östrogen ökar IFN-g produktionen medan IL-10 sekretionen är normal. Höga farmakologiska doser av östrogen ökar IL-10 nivåerna medan IFN-g är opåverkat (60). Lymfocyter från kvinnliga möss har också visat sig producera högre nivåer av IFN-g efter immunstimulering än manliga möss och genen för IFN-g har visat sig ha en östrogenkänslig promotor (61, 62). Presentation av tumörantigenen för T-cells receptorer är nödvändigt för initiering av ett immunsvaret riktat mot tumörer. Hur könshormoner påverkar denna presentation är idag mycket lite känt men med tanke på den potenta effekten av östrogen har på immunsystemet är detta sannolikt av stor betydelse.

FAKTARUTA

Immunsystemet påverkas av könshormoner vilket kan ha betydelse för carcinogenes i bröstet.

Fytoöstrogens effekter på bröstvävnad

De exakta mekanismerna varför könshormon-exponering ökar risken för bröstcancer är dåligt kända men vi vet genom epidemiologiska studier att bröstcancerincidensen uppvisar stora regionala variationer i världen. Migrationsstudier har visat att det beror på omgivningsfaktorer t.ex. dieten snarare än på genetiska faktorer. Den högsta incidensen av bröstcancer förekommer i västvärlden där dieten kännetecknas av ett högt fettintag, rikligt med kött och lågt fiberintag. I asiatiska populationer där bröstcancerfrekvensen är låg kännetecknas dieten istället av en växtbaserad föda med stort innehåll av s.k. fytoöstrogener. Fytoöstrogener, lignaner och isoflavonoider som genom tarmfloran bildas efter intag av bl.a. soja och linfrö, är ämnen som har en strukturell likhet med östrogen (63). Fytoöstrogener har en svag östrogenlik effekt och en tänkbar mekanism är att de skulle verka som kompetitiva agonister på ER och på det sättet minska den biologiska aktiviteten av det endogena östrogenet. Flera andra system kan också påverkas av fytoöstrogener vilket man visat i experimentella djurstudier och i cellodling. Dessa inkluderar ökning av SHGB, vilket leder till en minskning av biologiskt aktiva könssteroider, inhibition av tyrosin och andra kinaser, förändringar av tillväxtfaktors aktivitet, inhibition av angiogenes, samt påverkan på flera olika enzymer involverade i steroidhormonmetabolismen (64, 65). Den skyddseffekt man observerat av fytoöstrogener har framför allt observerats då dessa ämnen givits till djur före puberteten alternativt till mamman i samband med graviditeten (64). Även humanstudier har visat att ett högt intag av soja före och under

puberteten skyddar mot bröstcancer senare i livet (66). Det finns idag dock inga studier som visat att intag av fytoöstrogener till vuxna kvinnor som lever i västvärlden skyddar mot uppkomsten av bröstcancer (64).

Intag av fytoöstrogener senare i livet påverkar sannolikt ej risken för bröstcancer.

FAKTARUTA

Intag av fytoöstrogener före och under pubertet kan skydda mot bröstcancerutveckling.

Avslutande synpunkter

Vi har illustrerat ovan att den hormonella regleringen av bröstvävnad är komplex och vi befinner oss i början av kunskapsutvecklingen. Hur könshormoner påverkar normalt bröst är mycket viktigt att utreda för att i framtiden skall kunna minska bröstcancerincidensen. Att utreda hur könshormoner påverkar etablerad bröstcancer är också mycket viktigt för valet av behandling, både av kvinnan med pågående cancer och av kvinnan som tidigare genomgått bröstcancerbehandling.

En av orsakerna till att normal fysiologi i bröst idag är ofullständigt kartlagd är att det

saknas relevanta metoder för att undersöka normal bröstvävnad in vivo. Förutom vid bröstförminskningsoperationer är normala bröst aldrig föremål för kirurgi vilket innebär att vävnad inte finns tillgänglig för undersökningar. Hyperplastiska bröst innehåller dessutom inte normal bröstvävnad utan innehåller en större andel fettvävnad och mindre andel epitelvävnad. Då bröstet är ett målorgan för menstruationscykelns hormonsvängningar krävs att djurmodeller har samma endogena hormonella miljö som människan. Cellodling av normala bröstepitelceller kan ge information om cellulära händelser, men bröstet består av fett, bindväv och körtelvävnad vilka alla är metabolt aktiva och tillsammans skapar en lokal unik miljö, bör bröstet undersökas in situ. Det finns alltså ett stort behov av att utveckla minimalinvasiva metoder som gör undersökningar av normalt bröst möjliga. Mikrodialys, som bäst kan beskrivas som ett konstgjort blodkärl som läggs in i vävnaden och genom detta möjliggör mätning av lokal metabolism, har visat sig vara en minimalinvasiv reproducerbar metod för bröstvävnad som inte medför några komplikationer (8). Finnålspunktion för mätning av proliferation och/eller apoptos är en annan in vivo teknik.

Referenser:

1. Russo J, Rivera R, Russo IH. Influence of age and parity on the development of the human breast. *Breast Cancer Res Treat* 1992;23(3): 211-218.
2. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer [see comments] [published erratum appears in *Lancet* 1997 Nov 15;350(9089): 1484]. *Lancet* 1997;350(9084): 1047-1059.
3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002; 288(3):321-333.
4. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362(9382):419-427.
5. Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth. *Semin Cancer Biol* 1992;3(2):65-71.
6. Liehr JG. Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? *Endocr Rev* 2000;21(1):40-54.
7. Roy D, Liehr JG. Changes in activities of free radical detoxifying enzymes in kidneys of male Syrian hamsters treated with estradiol. *Cancer Res* 1989;49(6):1475-1480.
8. Dabrosin C, Ollinger K, Ungerstedt U, Hammar M. Variability of glutathione levels in normal breast tissue and subcutaneous fat during the menstrual cycle: an in vivo study with microdialysis technique. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(5):1382-1384.
9. Dabrosin C, Hammar M, Ollinger K. Impact of oestradiol and progesterone on antioxidant activity in normal human breast epithelial cells in culture. *Free Radic Res* 1998;28(3): 241-249.
10. Punnonen K, Ahotupa M, Asaishi K, Hyoty M, Kudo R, Punnonen R. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in human breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1994; 120(6):374-377.
11. Cline JM, Soderqvist G, von Schoultz E, Skoog L, von Schoultz B. Effects of hormone replacement therapy on the mammary gland of surgically postmenopausal cynomolgus macaques. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(1 Pt 1):93-100.
12. Cohen SM, Purtilo DT, Ellwein LB. Ideas in pathology. Pivotal role of increased cell proliferation in human carcinogenesis. *Mod Pathol* 1991;4(3):371-382.
13. Butterworth BE, Goldsworthy TL. The role of cell proliferation in multistage carcinogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991; 198(2):683-687.
14. Gompel A, Malet C, Spritzer P, Lalandrie JP, Kuttent F, Mauvais-Jarvis P. Progestin effect on cell proliferation and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in normal human breast cells in culture. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1986;63(5):1174-1180.
15. Longacre TA, Bartow SA. A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual cycle. *Am J Surg Pathol* 1986;10(6):382-393.
16. Anderson TJ, Ferguson DJ, Raab GM. Cell turnover in the "resting" human breast: influence of parity, contraceptive pill, age and laterality. *Br J Cancer* 1982;46(3):376-382.
17. Soderqvist G, Isaksson E, von Schoultz B, Carlstrom K, Tani E, Skoog L. Proliferation of breast epithelial cells in healthy women during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(1 Pt 1):123-128.
18. Sutherland RL, Hamilton JA, Sweeney KJ, Watts CK, Musgrove EA. Expression and regulation of cyclin genes in breast cancer. *Acta Oncol* 1995;34(5):651-656.
19. Isaksson E, Sahlén L, Soderqvist G, von Schoultz E, Masironi B, Wickman M, Wilking N, von Schoultz B, Skoog L. Expression of sex steroid receptors and IGF-1 mRNA in breast tissue—effects of hormonal treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999;70(4-6):257-262.
20. Dabrosin C. Increase of free insulin-like growth factor-1 in normal human breast in vivo late in the menstrual cycle. *Breast Cancer Res Treat* 2003;80(2):193-198.
21. Conner P, Soderqvist G, Skoog L, Graser T, Tani E, Carlstrom K, von Schoultz B. Breast cell proliferation in postmenopausal women during HRT evaluated through fine needle aspiration cytology. *Breast Cancer Res Treat* 2003;78:159-65
22. Cline JM, Soderqvist G, von Schoultz B, Skoog L. Regional distribution of proliferating cells and hormone receptors in the mammary gland of surgically postmenopausal macaques. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 44(1):41-46.
23. Potten CS, Watson RJ, Williams GT, Tickle S, Roberts SA, Harris M, Howell A. The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast. *Br J Cancer* 1988;58(2): 163-170.
24. Vogel PM, Georgiade NG, Fetter BF, Vogel FS, McCarty KS, Jr. The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1981;104(1): 23-34.
25. Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami HO, Persson I. Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. *International Journal of Cancer* 1999;81(3):339-344.

26. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *Jama* 2000;283(4): 485-491.
27. Olsson HL, Ingvar C, Bladstrom A. Hormone replacement therapy containing progestins and given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden. *Cancer* 2003;97(6):1387-1392.
28. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens C, Rosner B, Speizer FE. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332(24):1589-1593.
29. Chang KJ, Lee TT, Linares-Cruz G, Fournier S, de Lignieres B. Influences of percutaneous administration of estradiol and progesterone on human breast epithelial cell cycle in vivo. *Fertil Steril* 1995;63(4):785-791.
30. Haslam SZ. Progesterone effects on deoxyribonucleic acid synthesis in normal mouse mammary glands. *Endocrinology* 1988; 122(2):464-470.
31. Raafat AM, Hofseth LJ, Haslam SZ. Proliferative effects of combination estrogen and progesterone replacement therapy on the normal postmenopausal mammary gland in a murine model. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(3):340-349.
32. Laidlaw IJ, Clarke RB, Howell A, Owen AW, Potten CS, Anderson E. The proliferation of normal human breast tissue implanted into athymic nude mice is stimulated by estrogen but not progesterone. *Endocrinology* 1995;136(1):164-171.
33. Isaksson E, von Schoultz E, Od lind V, Soderqvist G, Csemiczky G, Carlstrom K, Skoog L, von Schoultz B. Effects of oral contraceptives on breast epithelial proliferation. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65(2):163-169.
34. Anderson TJ, Battersby S, King RJ, McPherson K, Going JJ. Oral contraceptive use influences resting breast proliferation. *Hum Pathol* 1989;20(12): 1139-1144.
35. Conner P, Skoog L, Soderqvist G. Breast epithelial proliferation in postmenopausal women evaluated through fine-needle-aspiration cytology. *Climacteric* 2001;4(1):7-12.
36. Hofseth LJ, Raafat AM, Osuch JR, Pathak DR, Slomski CA, Haslam SZ. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12): 4559-4565.
37. Miyoshi Y, Ando A, Hasegawa S, Ishitobi M, Taguchi T, Tamaki Y, Noguchi S. High Expression of Steroid Sulfatase mRNA Predicts Poor Prognosis in Patients with Estrogen Receptor-positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9(6):2288-2293.
38. Suzuki T, Nakata T, Miki Y, Kaneko C, Moriya T, Ishida T, Akinaga S, Hirakawa H, Kimura M, Sasano H. Estrogen sulfotransferase and steroid sulfatase in human breast carcinoma. *Cancer Res* 2003;63(11): 2762-2770.
39. Reed MJ, Singh A, Ghilchik MW, Coldham NG, Purohit A. Regulation of oestradiol 17 beta hydroxysteroid dehydrogenase in breast tissues: the role of growth factors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991;39(5B): 791-798.
40. Soderqvist G, Olsson H, Wilking N, von Schoultz B, Carlstrom K. Metabolism of estrone sulfate by normal breast tissue: influence of menopausal status and oral contraceptives. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994;48(2-3):221-224.
41. Gunnarsson C, Olsson BM, Stal O. Abnormal expression of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenases in breast cancer predicts late recurrence. *Cancer Res* 2001;61(23): 8448-8451.
42. Miyoshi Y, Ando A, Shiba E, Taguchi T, Tamaki Y, Noguchi S. Involvement of up-regulation of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in maintenance of intratumoral high estradiol levels in postmenopausal breast cancers. *Int J Cancer* 2001; 94(5):685-689.
43. Soderqvist G, Poutanen M, Wickman M, von Schoultz B, Skoog L, Vihko R. 17Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in normal breast tissue during the menstrual cycle and hormonal contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(4):1190-1193.
44. Rochefort H, Garcia M, Glondu M, Laurent V, Liaudet E, Rey JM, Roger P. Cathepsin D in breast cancer: mechanisms and clinical applications, a 1999 overview. *Clin Chim Acta* 2000;291(2):157-170.
45. Rochefort H, Chalbos D, Cunat S, Lucas A, Platet N, Garcia M. Estrogen regulated proteases and anti-proteases in ovarian and breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;76(1-5):119-124.
46. Osteen KG, Bruner-Tran KL, Ong D, Eisenberg E. Paracrine mediators of endometrial matrix metalloproteinase expression: potential targets for progestin-based treatment of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:139-146; discussion 157-138, 396-406.
47. Bruner-Tran KL, Eisenberg E, Yeaman GR, Anderson TA, McBean J, Osteen KG. Steroid and cytokine regulation of matrix metalloproteinase expression in endometriosis and the establishment of experimental endometriosis in nude mice. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(10):4782-4791.
48. Linderholm B, Grankvist K, Wilking N, Johansson M, Tavelin B, Henriksson R. Correlation of vascular endothelial growth factor content with recurrences, survival, and first relapse site in primary node-positive breast carcinoma after adjuvant tre-

- atment. *J Clin Oncol* 2000;18(7):1423-1431.
49. Linderholm B, Tavelin B, Grankvist K, Henriksson R. Vascular endothelial growth factor is of high prognostic value in node-negative breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16(9):3121-3128.
 50. Garvin S, Dabrosin C. Tamoxifen inhibits secretion of vascular endothelial growth factor in breast cancer in vivo. *Cancer Res* 2003;63(24):8742-8748.
 51. Dabrosin C. Variability of Vascular Endothelial Growth Factor in Normal Human Breast Tissue in Vivo during the Menstrual Cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2695-2698.
 52. Dabrosin C, Margetts PJ, Gauldie J. Estradiol increases extracellular levels of vascular endothelial growth factor in vivo in murine mammary cancer. *Int J Cancer* 2003;107(4):535-540.
 53. Nakamura J, Lu Q, Aberdeen G, Albrecht E, Brodie A. The effect of estrogen on aromatase and vascular endothelial growth factor messenger ribonucleic acid in the normal nonhuman primate mammary gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(4):1432-1437.
 54. Schroder J, Kahlke V, Staubach KH, Zabel P, Stuber F. Gender differences in human sepsis. *Arch Surg* 1998;133(11):1200-1205.
 55. Ansar Ahmed S, Penhale WJ, Talal N. Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases. Mechanisms of sex hormone action. *Am J Pathol* 1985;121(3):531-551.
 56. Paavonen T. Hormonal regulation of immune responses. *Ann Med* 1994;26(4):255-258.
 57. Keck C, Herchenbach D, Pfisterer J, Breckwoldt M. Effects of 17beta-estradiol and progesterone on interleukin-6 production and proliferation of human umbilical vein endothelial cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106(4):334-339.
 58. Rogers A, Eastell R. Effects of estrogen therapy of postmenopausal women on cytokines measured in peripheral blood. *J Bone Miner Res* 1998;13(10):1577-1586.
 59. Correale J, Arias M, Gilmore W. Steroid hormone regulation of cytokine secretion by proteolipid protein-specific CD4+ T cell clones isolated from multiple sclerosis patients and normal control subjects. *J Immunol* 1998;161(7):3365-3374.
 60. Gilmore W, Weiner LP, Correale J. Effect of estradiol on cytokine secretion by proteolipid protein-specific T cell clones isolated from multiple sclerosis patients and normal control subjects. *J Immunol* 1997;158(1): 446-451.
 61. Fox HS, Bond BL, Parslow TG. Estrogen regulates the IFN-gamma promoter. *J Immunol* 1991; 146(12):4362-4367.
 62. McFarland HI, Bigley NJ. Sex-dependent, early cytokine production by NK-like spleen cells following infection with the D variant of encephalomyocarditis virus (EMCV-D). *Viral Immunol* 1989;2(3):205-214.
 63. Setchell KD, Lawson AM, Mitchell FL, Adlercreutz H, Kirk DN, Axelson M. Lignans in man and in animal species. *Nature* 1980;287(5784):740-742.
 64. Adlercreutz H. Phyto-oestrogens and cancer. *Lancet Oncol* 2002;3(6):364-373.
 65. Dabrosin C, Chen J, Wang L, Thompson LU. Flaxseed inhibits metastasis and decreases extracellular vascular endothelial growth factor in human breast cancer xenografts. *Cancer Lett* 2002;185(1):31-37.
 66. Shu XO, Jin F, Dai Q, Wen W, Potter JD, Kushi LH, Ruan Z, Gao YT, Zheng W. Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(5):483-488.

Benigna bröstsjukdomar

Yngve Einerth och Ann-Christine Källström

Sökstrategi

Litteratursökning har gjorts i Medline och Pub Med för åren 1967-2003 med sökning på de olika i rapporten aktuella benigna bröstsjukdomarna samt dessa sjukdomar kombinerade med "breast cancer".

Relevanta artiklar har tagits fram i abstracts, dessutom har artiklar, som bedömts vara av särskilt intresse, t.ex. studier rörande cancer-risken vid de olika benigna tillstånden, framtagits i fulltext.

Information har vidare hämtats från översikter och läroböcker.

Innehållet i kapitlet har ej varit föremål för värdering i Cochraneöversikt

- **Inledning**
- **Fibroadenom**
- **Cystor**
- **Mastalgi**
- **Infektioner**
- **Sekretion från mamillen**
- **Papillom**
- **Sammanfattning**

Inledning

Benigna bröstsjukdomar drabbar drygt 60% av alla kvinnor enligt populationsundersökningar(1). På en specialiserad bröstmottagning är den ungefärliga relationen mellan benigna sjukdomar och cancer 10:1(2). Att döma av publicerad litteratur har benigna tillstånd i bröstet rönt ett ganska ringa intresse och

egentligen mest uppmärksammats som eventuella riskfaktorer för malignitetsutveckling.

Många olika klassificeringar finns för benign bröstsjukdom, vilket leder till begreppsförvirring. Nedan följer en modern klassificering som kan tjäna som underlag för hantering av dessa tillstånd.

ANDI = Abberations of normal development and involution

Detta begrepp täcker såväl fysiologi, klinik som histopatologi och omfattar större delen av de benigna tillstånden i bröstet, varvid verklig sjukdom endast utgör en mindre del av spektrat (2). ANDI-konceptet innebär att de flesta benigna tillstånden i bröstet egentligen är varianter av normala processer och att det föreligger en utvecklingskedja:

Normal – Avvikelse – Sjukdom

Detta betraktelsesätt får konsekvenser för behandlingsindikationer. Vid säker benign diagnos gäller med undantag av vissa tillstånd, t.ex. infektioner, intraduktala papillom följande rekommendationer:

1. I första hand information och stöd
2. Medicinsk behandling i en del fall
3. Mera sällan kirurgi

Fibroadenom

Förekomst och incidens

Fibroadenom förekommer framför allt i åldrarna 15-30 år. Enstaka fall ses postmenopausalt i samband med HRT.

Incidensen uppskattas till 2000-3000 fall i Sverige per år.

Patologi

Mikroskopiskt påvisas ofta en hyperplasi, som kan vara uttalad och som kan orsaka differentialdiagnostiska problem mot cancer vid cytologisk bedömning. (se nedan)

Klinik och förlopp

Fibroadenom är ofta lokaliserade i övre laterala kvadranten. Palpatoriskt föreligger en välavgränsad, rundad, fast, elastisk tumör. Tillväxten är långsam med en dubbleringstid på 6-12 månader. Omkring 15% återbildas, 5% ökar ytterligare i storlek och 80% förblir oförändrade. Infarcering kan förekomma under graviditet och laktation. Den är oftast asymtomatisk, men kan ge påvisbara förkalkningar vid mammografi (3).

P-piller ökar ej risken för fibroadenom. Studier har i stället visat en närmast halverad risk, framför allt av gestagendominerade preparat. Fibroadenom är mycket ovanligt efter menopaus och ses nästan enbart vid HRT (4).

Mera sällsynta former av fibroadenom s.k. giant fibroadenoma (Bild 1) och phylloides-tumörer, kan förekomma i alla åldrar men mest i adolescensen och i 40-45-årsåldern och uppvisar ofta en komplex histologisk bild. Phylloides-tumörer är en komplex grupp av tumörer med hela skalan från benign till malign potential.

Utredning

Sedvanlig trippeldiagnostik bör utföras, där mammografi lämpligen kompletteras med ultraljud i yngre åldrar och där mellannålsbiopsi bör komplettera finnålspunktion vid cytologiskt oklart fynd.

Fibroadenom och cancer

Enstaka fall av cellatypier, cancer in situ samt invasiv cancer i fibroadenom har rapporterats (5,7,6), men fibroadenom är i princip en benign förändring och innebär ej ökad risk för framtida malignitetsutveckling.

Behandling

Indikationen för kirurgi är följande;

- Kvinnans egen önskan
- Tillväxande fibroadenom
- Fibroadenom större än 3-4 cm

Små fibroadenom som ej opereras behöver ej kontrolleras.



Bild 1

FAKTARUTA FIBROADENOM:

- Incidensen är 2000-3000 fall/år i Sverige
- Förekomst framför allt i åldrarna 15-30 år
- Långsam tillväxt med en dubbleringstid på 6-12 månader.
- Ungefär 15% återbildas, 5% tillväxer ytterligare och 80% förblir konstanta
- Fibroadenom är i princip en helt benign förändring.
- Cytologin kan vara svårtolkad och kan kräva komplettering med mellannålsbiopsi.
- Excision enligt kvinnans önskan, vid tillväxt, storlek över 3-4 cm.
- Inga kontroller behövs.

Cystor

Cystor är den vanligaste objektivt påvisade förändringen hos patienter på en bröstmottagning, obetydligt vanligare än cancer (2). Cystbildning betraktas som en mindre avvikelse i den normala lobulära involutionen beroende på en relativ hyperöstrogenism och/eller ökad östrogenkänslighet (2).

Incidens

7-10% av alla kvinnor utvecklar en symtomatisk bröstcysta under sina fertila år.

80% av cystorna förekommer i åldrarna 35-50 år med ett frekvensmaximum vid 45 år och försvinner vanligen efter menopausen. HRT kan dock i sällsynta fall förorsaka cystor postmenopausalt.

Histopatologi

Bröstcystor klassificeras enl. följande (2)

Typ 1 uppbyggda av ett aktivt apokrint epitel, cystvätskan innehåller en låg Na/ K-kvot, utgör ca 50% av cystorna och förekommer oftare hos yngre kvinnor med få graviditeter. Har associerats med något ökad cancerrisk

Typ 2 uppbyggda av ett utplattat inaktivt epitel, vätskan innehåller oftast en hög Na/ K-kvot. Cancerrisken obetydligt ökad men mindre än typ 1.

Blandcystor förekommer också.

Klinik och förlopp

2/3 av cystorna är belägna i övre yttre kvadranten. En cysta presenterar sig som en välavgränsad, rundad, ibland fluktuerande resistens, som kan debutera relativt snabbt. Den kan ge smärta vid hastig vätskefyllnad med distension. Cystorna är vanligen unilokulära, i drygt hälften av fallen solitära. 40-50% av kvinnorna utvecklar nya cystor inom 1 år efter punktion, endast omkring 10% av dessa anses vara äkta recidiv, resten utvecklas i andra delar av bröstet eller kontralateralt (2).

Cystor och cancer

Cystor har förknippats med en lätt ökad cancerrisk (8-11), men bedöms inte som ett premalignt tillstånd utan mer som en indikator på en lätt ökad risk för bröstcancer.

Intracystiska tumörer

Papillära tumörer i en cysta är ovanligt. Avgränsningen mot dilaterade gångar med intraduktala papillom, vilket är vanligare, kan vara svår. Cystvätskan kan vid intracystiska

tumörer vara hemorrhagisk, dessa tumörer är ofta benigna men kan vara associerade med cancer (12). Intracystisk cancer utgör 0,5% av all bröstcancer (13).

Cystor med tjock vägg och/eller oregelbunden konfiguration ska inge cancermisstanke (13), liksom kvarvarande palpabel tumör efter tömning av cystan.

Handläggning

Mammografi, men framför allt ultraljud ger diagnosen, som verifieras med punktion.

Cytologisk undersökning eller kemisk analys av cystvätskan ger med nuvarande kunskap vanligtvis ingen information av kliniskt värde, utan vätskan kastas. Klassning av cystor i typ 1 eller 2 sker således ej rutinmässigt. Om cystan försvinner efter punktionen krävs vanligen ingen ytterligare utredning.

I följande situationer bör kompletterande utredning göras med cytologi på cystvätska och punktion mot cystvägg:

- Blodigt aspirat
- Om palpabel tumör kvarstår efter cysttömningen
- Intracystisk tumör (ultraljudverifierad)
- Cysta med tjock och/eller oregelbunden vägg (ultraljudverifierad)
- Snabbt recidiv

Benigna cystor behöver ej kontrolleras.

FAKTARUTA CYSTOR:

- 7-10% av alla kvinnor utvecklar cystor under sin fertila period
- 40-50% av kvinnorna utvecklar nya cystor inom 1 år
- Obetydlig cancerrisk
- Mammografi, ultraljud och punktion ger diagnosen, cystvätskan kastas.
- Ytterligare utredning görs vid blodigt aspirat, om palpabel tumor kvarstår efter tömningen, vid intracystisk tumör eller vid cysta med tjock eller oregelbunden vägg.

Mastalgi

Mastalgi är det vanligast förekommande bröstproblemet. Drygt 50% av patienterna på en bröstmottagning söker för bröstsmärta. I populationsstudier har 65-70% av kvinnorna rapporterat signifikant bröstsmärta, varav ungefär 15% har bedömts som svår (1).

Två typer av mastalgi utskiljes:

1) *Cyklisk mastalgi* är vanligast och omfattar cirka 2/3 av fallen. Definieras som bröstsmärta i minst 1 vecka (eller svår smärta med kortare duration) oftast premenstruellt och relaterad till ovulatoriska cykler.

2) *Icke cyklisk mastalgi* är ofta kontinuerlig och ej relaterad till menstruationscykeln.

Noteras bör, att cyklisk mastalgi och PMS är två olika tillstånd, även om viss överlappning finns (14).

Etiologi

Mastalgi anses bero på en ökad hormonskänslighet hos bröstvävnaden och essentiella fettsyror och prostaglandinernas roll i denna mekanism (15).

Östrogen binds till fettsyror i bröstvävnaden, mera uttalat till mättade än omättade fettsyror, vilket innebär, att när cellmembranen är rik på mättade fettsyror erhålles en kraftigare bindning av östrogen till receptorn och därmed ökad känslighet för östrogen. Motsatsen sker, när andelen omättade fettsyror ökar på de mättades bekostnad. Östrogenets och prolaktinets effekt på bröstcellerna hämmas av PGE1, som är en metabolit av omättade fettsyror, framför allt gammalinolensyra (GLA). Minskande halt av PGE1 ger en proliferativ effekt på bröstvävnad. Se fig. 2.

Mätningar av fettsyror i serum har i vissa studier antytt en lägre halt av omättade syror hos kvinnor med mastalgi, men proportionen mättade/omättade fettsyror i serum visar stora variationer, och korrelationen till halten i cellmembranen är osäker (15).

Den viktigaste omättade essentiella fettsyran i kosten är linolsyra, som metaboliseras via GLA till PGE1. Serumhalten av linolsyra är dock oftast normal hos kvinnor med mas-

talgi, men även här gäller stora variationer.

Serumnivåerna av östrogen, progesteron, prolaktin, FSH-LH och GnRH är normala vid mastalgi. Ingen patologisk-anatomisk bakgrund till mastalgi har identifierats.

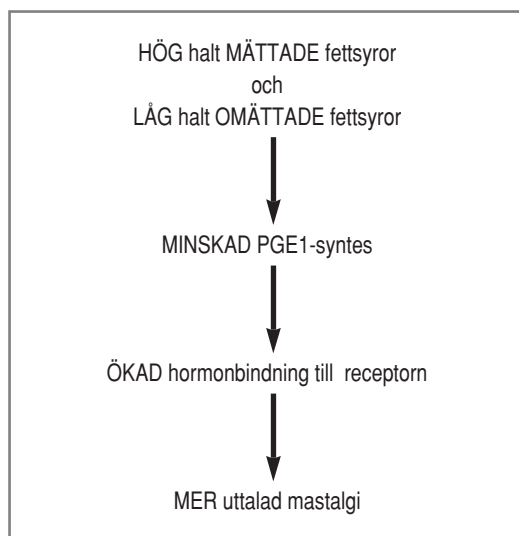


Fig. 2

Klinik och förlopp

Cyklisk mastalgi

Smärtan är ofta bilateral, mest uttalad i de övre laterala kvadranterna, ofta med utstrålning till axill och överarm, nästan alltid förenad med svullnads- och tyngdkänsla och ömmande småknölighet, mest uttalad premenstruellt i ovulatoriska cykler.

Besvären lindras ofta under graviditet och försvinner vid menopaus till skillnad från den icke cykliska mastalgin. P-piller, både kombinationspiller och enbart gestageninnehållande kan ge besvär, som dock brukar avta efter några månader (16). Spontan remission är vanligt förekommande.

Icke cyklisk mastalgi

Är ofta, men ej alltid bilateral, kan vara lokaliserad mera centralt i bröstet.

Småknöligheten är mindre framträdande, i vissa fall kan ömmande triggerpunkter påvisas.

Spontan remission ses hos ungefär hälften av kvinnorna efter drygt 2 år (17). Icke cyklisk mastalgi kan även förekomma postmenopausalt.

HRT kan hos kvinnor i meno- eller postmenopaus förorsaka mastalgi med debut 1-3 månader efter insättningen, men besvären försvinner ofta efter något halvår.

Differentialdiagnos

Äkta mastalgi ska skiljas från bröstväggsrelaterad och muskuloskeletal smärta varav Tietzes syndrom är vanligast. Tietzes syndrom innebär en ömmande svullnad vid brosk-ben gränsen.

Mastalgi och cancer

Smärta är inte något framträdande eller vanligt symtom vid bröstcancer, men en tidig cancer kan manifesteras med mastalgi som enda debutsymtom (18, 19). I en italiensk studie av 200 kvinnor med lokal mastalgi och normalt palpationsfynd, visade mammografi i 5 fall en cancer på platsen för smärtan och ömheten (20).

Handläggning, behandling

Smärtan kan utredas med klassificering i visuell analogskala med daglig smärtregistrering över en menstruationscykel. Mammografi skall alltid utföras vid lokaliserad smärta, men görs i praktiken hos alla kvinnor över 30 år med symtom från bröstet.

I de flesta fall är det tillräckligt med information och lugnande besked.

I behandlingskrävande fall används i första hand omättade fettsyror, GLA.

I Sverige finns f.n. tre likvärdiga preparat, Baltex, Efamol och Glanique, som är beredningar av jättenattljusolja, samtliga klassificerade som naturmedel dvs. ännu inte som naturläkemedel. Alla tre finns i kapslar om 500 mg, innehållande 40 mg GLA. Normal dosering är 6-8 kapslar dagligen.

På grund av att spontanläkning förekommer, rekommenderas en första behandlingsomgång på 4-6 månader, men vid behov kan

långtidsbehandling ges. Det kliniska svaret brukar komma efter 1-2 månader. Vid cyklisk mastalgi rapporteras en förbättring i ungefär 80% av fallen, vid icke cyklisk i c:a 60% (21).

Ett par studier antyder en gynnsam effekt av flera års lågfett-högfiber diet.

Endokrin behandling

Vid sviktande effekt av ovanstående terapi, tillgrips endokrin behandling med någon av följande substanser (2). Se fig. 3

Danazol: ges i minsta möjliga dos t.ex. 100-200 mg, eventuellt cykliskt dag 15-25 i menstruationscykeln för att i görligaste mån undvika de vanliga androgena biverkningarna.

Tamoxifen: 10 mg dagligen, eventuellt cykliskt. Antiöstrogena biverkningar relativt vanliga.

Dessa två substanser kan i valfri inbördes ordning användas som första linjens och vid behov andra linjens endokrina terapi. Deras effekt är likvärdig med signifikant förbättring i 70-90% av fallen vid cyklisk mastalgi och 50-60% vid icke cyklisk.

Ett tredje alternativ, som dock visat sämre terapieresultat och vars användning minskat är bromocriptin. Dosering 2,5 mg x 1-2, vanligaste biverkning illamående.

Vid refraktär mastalgi trots dessa terapialternativ, kan GnRH-analoger prövas. Här bör risken för osteoporos vid längre behandlingsduration beaktas (1% reduktion av bentätheten/behandlingsmånad).

Ett utsättningsförsök vid endokrin terapi bör göras efter 3-6 månader, behandlingen kan givetvis vid behov och acceptans fortsätta.

Observera att av ovanstående terapialternativ innebär endast GnRH-analoger ett fullgott antikonceptionsmedel.

Diuretika har ingen plats behandling av mastalgi.

Ovanstående terapiförslag har givetvis ingen effekt på bröstväggsrelaterad smärta, som t.ex. Tietzes syndrom. Här kan i stället lokala injektioner av steroider och lokalanestetika försökas, vilket även kan prövas vid icke cyklisk mastalgi med triggerpunkter (23).

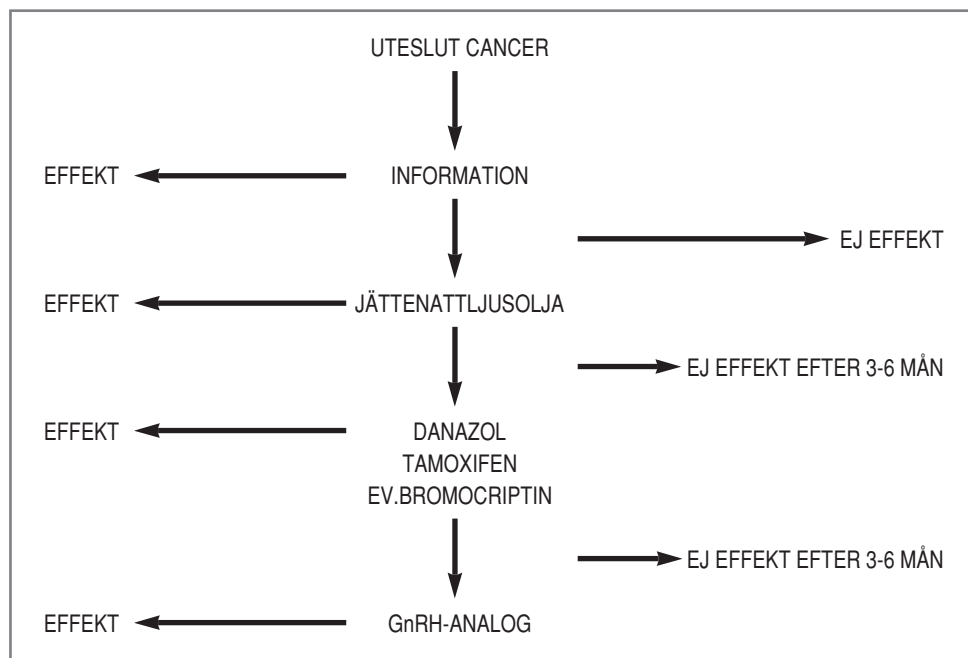


Fig. 3. Sammanfattning av handläggning och behandling vid mastalgi

FAKTARUTA MASTALGI:

- Mastalgi är det vanligaste bröstproblemet och rapporteras av 60-70 % av kvinnor i populationsundersökningar.
- Indelas i cyklisk och icke cyklisk form.
- Etiologin anses vara en rubbad balans mellan mättade och omättade fettsyror i bröstepitelets cellmembraner, som ger ökad hormonkänslighet.
- Ingen histopatologisk bakgrund föreligger.
- Information och lugnande besked är ofta tillräckligt

Infektioner

Mastit och abscesser drabbar vanligtvis kvinnor i fertil ålder och kan indelas i infektioner som uppträder under amning och de som har annan bakomliggande orsak.

Infektionen kan utgå från mjölkgångarna (periduktal mastit/duktektasi), körtelvävnad, hud, talgkörtlar eller svettkörtlar/hidradenitis suppurativa (24). Vid infektioner under amning och vid hudinfektioner är den vanligaste orsaken *Staphylococcus aureus* medan man vid subareolära infektioner ofta ser en kombination av anaeroba och aeroba bakterier.

Infektion i samband med amning

Förekomst och incidens

Komplikationer till amning är vanligt. Mjölstockning, mastit med eller utan bakteriell inslag och abscesser förekomma hos cirka 20 procent (2-33%).

Drygt 75 procent av infektionerna inträffar under de första tre månaderna postpartum och 7-36% får recidiverande mastiter. Äldre studier har visat att 5-10 procent utvecklar abscess, men andelen har successivt minskat, troligtvis på grund av tidig insatt behandling vid tecken på mjölkstockning och begynnande infektion (25, 26-28).

Etiologi

Den bakteriella infektionen är ofta sekundär till mjölkstockning. Ofullständig tömning av ett bröstsegment leder till ökat tryck och läckage av mjölk ut i vävnaden, vilket orsakar en inflammatorisk reaktion. Ödem och inflammation försvårar dränet ytterligare. Varför bröstmjölk i sig orsakar en inflammatorisk reaktion är dock oklart. Dräneras inte bröstet adekvat kan en bakteriell infektion tillstå och en abscess utvecklas.

Bröstmjölk är normalt inte steril utan koloniserar av hudbakterier. Odling av bröstmjölk vid mastit är i över hälften av fallen positiv. *Staphylococcus aureus* är den vanligast förekommande patogenen, men β -hemolysrande *Streptococci* och *Staphylococcus epidermidis* förekommer (29-31).

Dålig amningsteknik med ofullständig tömning av bröstet, stenosis av mjölgång, sprickbildning eller sårighet i huden runt bröstvårtan, trauma mot bröstet, dålig passform på bh och trötthet kan vara några bidragande orsaker (32-34).

Klinik och förlopp

Mjölkstockning – Abakteriell mastit – Bakteriell mastit – Abscess

Symptomen innefattar allt från fokal inflammation med minimala symptom till abscess och septikemi (35, 36, 38-40). Ofta insjuknar kvinnan med feber 39-40 grader och allmän sjukdomskänsla och därefter uppträder symptom från bröstet i form av rodnad, svullnad, värmeökning, ömhet och smärta. Man ser vanligtvis leukocytos och förhöjd CRP. Kvinnor som haft mastit i samband med en tidigare amningsperiod löper en ökad risk (32-34).

Utredning

Klinisk undersökning.

Ultraljud för att utesluta eller diagnostisera abscess. Eventuellt odling av bröstmjölk.

Behandling

Tidigt insatt behandling av mjölkstockning och antibiotika är viktigt för att undvika abscessbildning (35-39).

Effektiv tömning av bröstet genom fortsatt amning, ändrade amningsvanor eller användning av bröstpump är en viktig del av behandlingen. Infektion eller abscess i sig utgör ingen kontraindikation mot amning, men amningen kan försvåras av värk och ömhet i bröstet (39, 41).

Behandling med penicillinastabil penicillin rekommenderas ex. flukloxacillin 750 mg x 2 i 10 dagar. Vid penicillin allergi används ex. erytromycin 500 mg x 2.

Vid misstanke om abscess bör denna verifieras med ultraljud. Sedvanlig behandling av abscesser har varit incision och dränage, vilket ofta kräver narkos och det kosmetiska resultatet kan ibland bli otillfredsstillande. Flera studier har visat att abscesser kan behandlas med punktion och aspiration av pus, ofta krävs upprepade punktioner. Punktion kan göras i lokal-anestesi eller efter bedövning av huden med EMLA plåster/kram och kan vanligtvis skötas i öppen vård (29, 30, 42-45).

- Om huden är oretad - EMLA eller lokal-anestesi och därefter punkteras abscessen, upprepade punktioner kan behövas.
- Om huden är påverkad eller nekrotisk – EMLA eller narkos. Därefter excidera nekrosen eller gör en miniincision och dränera.

Mastit och cancer

Ingen ökad risk för bröstcancer, men man måste ha inflammatorisk bröstcancer i åtanke om patienten inte svarar adekvat på insatt behandling (40, 46, 47).

Ej amningsrelaterad infektion

Infektionerna kan förekomma dels i anslutning till areolan och dels perifert i bröstet. De subareolära infektionerna är de vanligaste.

Subareolära infektioner

Drabbar kvinnor i 20-60 års ålder.

Den bakomliggande orsaken anses vara en kronisk kemisk inflammation i mjölkgångarna (periduktal mastit/duktektasi) med bakteriell överväxt som orsakar en infektion. Vid odling finner man både anaeroba och aeroba bakterier. Av de anaeroba är *Streptococcus* vanligast, men även *Bacteroides* förekommer. Av de aeroba finner man *Staphylococcus aureus* och *Staphylococcus epidermidis* (30, 48-51). Risken för recidiv och fistelbildning är hög. Tillståndet kan utgöra ett stort problem både för patient och behandlande doktor (52-57).

Patologi

Periduktal mastit/duktektasi är en mycket komplex åkomma. Trots att den beskrevs första gången 1877 av John Birkett är man än idag inte helt överens om etiologin. Om inflammation kring mjölkgångarna är det primära eller om de vidgade mjölkgångarna utgör inkörspport för infektion är föremål för debatt (56, 57). Rökning tycks predisponera för infektion (58-62).

Klinik och förlopp

- Indragning av bröstvårtan (bild 4 och 5).
- Palpabel resistens eller förtjockning under bröstvårtan.
- Central smärta i bröstet.
- Sekretion från bröstvårtan, ofta från flera mjölkgångar, sekretet kan vara tjock, krämigt och alltifrån vitt, grön till svart.
- Peri/subareolär infektion med eller utan samtidig palpabel resistens.
- Subareolär abscess (bild 5).

- Fistel - vätskande öppning mellan huden periareolär och en större mjölkgång. Kan komma efter incision och dränage med kan också uppträda spontant eller efter kirurgi vid periduktal mastit - duktektomi (bild 6).

Utredning

Beroende på kvinnans kliniska besvär.

Resistenser utreds på sedvanligt sätt med mammografi och punktion.

Sekretion v.g. se detta avsnitt.

Behandling

Periareolära infektioner utan påvisbar abscess behandlas med antibiotika. Vid val av antibiotika är det viktigt att täcka in både aeroba och anaeroba bakterier. Ex. flukloxacillin 750 mg x 2 eller erytromycin 500 mg x 2 i kombination med metronidazol 400 mg x 3. Klindamycin 300 mg x 3 som singelbehandling är ett alternativ (2, 63-66).

Periareolära infektioner har tendens att recidivera och risken för fistelbildning är hög (52, 63, 64).

Behandling av abscess med upprepade punktioner har visat minskad risk för fistelutveckling och rekommenderas istället för incision och dränage (30, 42-45, 66).

Behandling av fistlar är kirurgisk med fistelklyvning och excision av granulationsvävnaden och sekundär läkning (bild 7) eventuellt med sekundärsutur (67-69). Primärsutur under antibiotika profylax har beskrivits med gott resultat (67).

Behandling av periduktal mastit/duktektasi, som är den bakomliggande orsaken till infektionen, bör åtgärdas samtidigt eller i ett lugnt skede med total duktektomi (bild 8). Det är mycket viktigt att samtliga mjölkgångar avlägsnas annars ökar risken för recidiverande infektioner och fistlar (67-70).

Sub- periareolära infektioner bör handläggas av erfaren bröstkirurg.



Bild 4



Bild 5



Bild 6



Bild 7

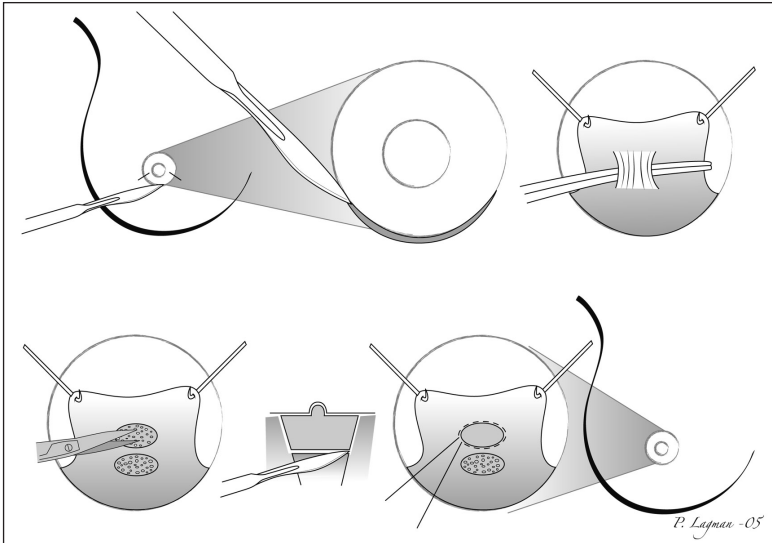


Bild 8

Perifera icke amningsrelaterade infektioner

Förekomst

Är mindre vanligt förekommande än peri/subareolära infektioner och ses oftare hos pre- än

postmenopausala kvinnor, i relation 3:1.

Många gånger finns det en bakomliggande orsak som diabetes mellitus, reumatoid artrit, steroidbehandling eller trauma. Staphylococcus aureus är den vanligaste orsaken, men anaeroba bakterier förekommer.

Klinik och förlopp

Ömmande resistens, ibland med hudrodnad och värmeökning. Patienten har sällan feber eller allmänpåverkan.

Behandling

Dränering av abscessen med upprepade punktioner eller incision och dränage (30, 42-45). Antibiotikabehandling med ex. flukloxacillin 750 mg x 2 i 10 dagar rekommenderas. Vid dåligt behandlingsvar kan man lägga till antibiotika mot anaeroba bakterier, ex. metronidazol 400 mg x 3 eller byta till klindamycin (65).

Det är viktigt att följa upp patienten med mammografi och palpation för att utesluta bakomliggande malignitet.

Om infektionen inte går tillbaks på antibiotika behandling – skicka remiss till bröst-enhet för bedömning då man måste utesluta inflammatorisk bröstcancer.

Cancerrisk

Mastit i sig medför ingen ökad cancerrisk men alla mastiter, som inte är relaterade till amning, bör alltid föranleda utredning för att utesluta bakomliggande malignitet (46, 47).

Vid kirurgisk dränering av en abscess bör man ta px från abscessväggen.

Patienten bör följas upp efter utläkt infektion med klinisk bedömning och med mammografi. Vid kvarstående resistens ska trippel-diagnostik alltid göras.

Övrigt

Andra ovanliga tillstånd såsom tbc, sarcoidos, granulomatös mastit förekommer. Vid misstanke ska patienten remitteras till bröst-specialist.

FAKTARUTA INFEKTIONER

- Tidig behandling med antibiotika för att förhindra abscessutveckling.
- Vid amningsrelaterade infektioner är den absolut vanligaste orsaken *Staphylococcus aureus*, medan vid övriga bröst-infektioner är anaeroba bakterier mer vanligt förekommande.
- Följ upp patienten efter ett några dagar.
- Hjälper inte antibiotika behandling - vid icke amningsrelaterade mastiter - remittera patienten till bröst-enhet!
- Om man misstänker en abscess, verifiera den med punktion eller ultraljud.
- Incision och dränage har tidigare varit den vanligaste behandlingen av abscesser. Upprepade punktioner med hjälp av palpation eller ultraljud har beskrivits med gott resultat.
- Bröstcancer ska alltid uteslutas vid inflammatoriska förändringar utom de som är klart amningsrelaterade. Tag px från abscessbotten, stansbiopsi från huden och/eller finnålspunktion.
- Mammografi skall alltid ingå i utredningen och görs vanligtvis då infektionen klingat av.
- Vid kvarstående resistenser ska dessa utredas på sedvanligt sätt med trippel-diagnostik.



Bild 9

Sekretion från mamillen

Förekomst och incidens:

Spontan sekretion från bröstvårtan är vanligt förekommande och kan ses hos cirka tio procent (71). Två av tre kvinnor i fertil ålder kan massera fram sekret från en eller flera mjölkgångar (bild 9).

Sekretion är en vanlig åkomma som väcker oro och cancermisstanke hos patienten. Kvinnor med sekretion från bröstet utgör ca 3-7% av de kvinnor som söker eller remitteras till en bröstmottagning (72-75).

I de allra flesta fall är sekretionen helt godartad (76) och i mindre än 5% finner man en bakomliggande malignitet (74, 75). Endast en mindre andel av patienterna går vidare till kirurgi. Man finner då i hälften av fallen ett solitärt intraduktalt papillom och i 10% - 21% en duktal cancer in situ (DCIS) eller invasiv bröstcancer som orsak till sekretionen (72-74, 78-81).

Patologi

- Galaktorré - fysiologiskt - mycket vanligt, bilateralt och från flera mjölkgångar
- Galaktorré – sekundär, kan vara orsakad av blodtrycksmedicin, cimetidin, HRT, p-piller, koffein, nikotin och i sällsynta fall av ett prolaktinom. Sekretionen är ofta spontan, bilateral och från flera mjölkgångar.
- Duktectasi/periduktal mastit - krämigt till vattnigt, opalescent, vit till svart sekretion, ofta från flera mjölkgångar i ena eller båda bröstet.

- Papillom – vattnigt, seröst eller blodigt sekret från en mjölkgång.
- DCIS/invasiv bröstcancer- vattning, seröst eller blodigt sekret från en mjölkgång i ena bröst.

Klinik och förlopp

Sekretionen kan vara bilateral eller unilateral och komma från en eller flera mjölkgångar. Den kan vara spontan eller måste masseras fram. Sekretet kan variera mycket kraftigt till färg och konsistens. Blodigt, serös eller vattnigt spontan sekretion från en mjölkgång hos en kvinna över 40 år skall väcka misstanke om allvarlig bakomliggande orsak, medan färgat eller opalescent sekret från flera mjölkgångar, från ena eller båda bröstet, oftast har en helt godartad etiologi (72, 73, 75).

Utredning

- Noggrann anamnes. Aktuell medicinering.
 - Klinisk undersökning. Sekretion från ett eller från båda bröstet? Sekretion från en eller flera mjölkgångar? Triggerpunkt? Samtidig resistens?
 - Sekretets färg och sammansättning korrelerar väl med bakomliggande orsak. Lägga en droppe på en kompress för att bedöma färgen.
 - Test för förekomst av blod i sekretet, om sekretet är mycket tjockt eller mörkt späd med lite koksalt och testa på urinsticka eller hemocult.
 - Utifrån ovanstående beslutas om kompletterande utredning med
 - Mammografi
 - Duktografi
 - Ultraljud
 - Cytologi
 - Odling
- S-prolaktin, vid misstanke på prolaktinom
 Duktografi, ultraljud och cytologi på sekretet är till god hjälp vid positivt resultat, men det föreligger stor risk för falskt negativa resultat (77, 79, 82-87).

Samtidig palpabel resistens ska alltid utredas på sedvanligt sätt med mammografi och punktion.

Behandling – om enbart sekretion och utredningen i övrigt varit normal.

Galaktorré

Fysiologisk orsakad sekretionen som oftast upphör spontant och kräver ingen behandling utan lugnande besked.

Sekundär orsak, informera och lugna patienten efter att ha uteslutit prolaktinom.

Vid kraftigt socialt invalidiserande sekretion kan duktektomi erbjudas patienten.

Färgat, opalescent sekret

Ofta vitt krämigt till lättflytande grön, svart sekret från flera mjölkgångar och från ett eller båda bröstet hos en kvinna i 40 års ålder. Har man uteslutit blod i sekretet och utredningen i övrigt är normal brukar den bakomliggande orsaken vara benign och oftast orsakas av duktektasi/periduktal mastit (88).

Patienten får lugnade besked, men om sekretionen är irriterande kan patienten erbjudas behandling med duktektomi.

Blodigt, blodtillblandat, seröst, vattnigt sekret

Spontan sekretion från en mjölkgång i ett bröst är ett patologiskt fynd som kräver vidare utredning. Den vanligaste orsaken är helt benign och i cirka 50 procent orsakas det av ett intraduktala papillom (72-74). Duktektasi/ periduktal mastit och fibrocystisk adenomatosis är andra benigna förändringar som kan ligga bakom sekretionen (72-74). Risken för DCIS eller invasiv cancer varierar i olika studier mellan 10-21 procent (72-74, 78-81). Risken för bakomliggande malignitet ökar med stigande ålder (84),

Seltzer fann malignitet hos 3% av kvinnor under 40 år men i 32% hos kvinnor över 60 år (88). Risken ökar ytterligare om det samtidigt finns en palpabel resistens (72-75).

Blodigt, serös, vattnigt sekretion från en mjölkgång i ena bröstet är ett patologiskt fynd och bör utredas med mammografi, ultraljud,

duktografi och ev. cytologi. Vid samtidig palpabel resistens bör denna utredas på sedvanligt sätt med trippeldiagnostik.

Patienter med normal utredning och utan samtidig resistens och med kvarstående sekretion bör erbjudas diagnostisk duktektomi (73, 75, 89, 90). Behandlingen riktar sig mot bakomliggande diagnos, cancer behandlas enligt gängse principer.

Intraduktala papillom

Papillom är intraduktala epitelförändringar och en vanlig orsak till sekretion från bröstvärtan.

Haagensen delade in papillom i solitära intraduktala och multipla perifera papillom (91, 92).

Solitära intraduktala papillom

Förekomst och incidens

Symptomen uppträder vanligen i 35-55 års ålder, men kan ses från tonåren och högt upp i åren.

Solitära papillom är nästan tio gånger vanligare än de perifert lokaliserade papillomen (91, 92).

Patologi

Intraduktal epitelfrolieration utan atypi som bildar 0,5 mm upp till 2-10 mm stora papillom i de centrala mjölkgångarna under värtgården. Inte sällan ses 2-3 papillom intill varandra inom samma mjölkgång. Stjälken är tunn och skör och kan lätt torkvera, vilket kan vara en av orsakerna till blodigt sekretion. Solitära papillom kan förekomma bilateralt men detta är ovanligt (91, 92).

Klinik och förlopp

Det absolut vanligaste symptomet är spontan sekretion från en mjölkgång i ena bröstet. Sekretet är i hälften av fallen blodigt eller blodtillblandat och i övriga seröst eller vattnigt (72,

91-93). I bland kan man palpera en mjuk resistens belägen sub- eller periareolärt och vid tryck mot denna tömmer sig vätska ur en mjölkgång.

Utredning

Vid palpabel resistens utreds denna i sedvanlig ordning med mammografi, finnålspunktion och ev. ultraljud.

Mammografi ingår i utredningen men är ofta normal (93). Galaktografi eller ultraljud kan många gånger lokalisera papillomet och vara till god hjälp vid operation (93-95).

I övrigt v.g. se avsnittet om sekretion från mamillen.

Behandling

Yngre kvinnor, under 35-40 år, rekommenderas operation med mikroduktectomi, där mjölkgången ur vilket vätskan tömmer sig opereras bort, medan övriga mjölkgångar sparas (78). Äldre kvinnor kan opereras med total duktektomi, där samtliga mjölkgångarna under vårtgården avlägsnas (2, 72, 96), men även här har mikroduktectomi visat sig vara en säker metod (80, 97).

Cancerrisk

Solitära papillom utvecklas under lång tid och uppvisar sällan atypi. Anses mer som en normal variant än som en benign tumör med ingen eller lätt ökad risk, (46, 47, 91, 92, 98, 99, 100) men vissa studier tyder på en lätt till måttligt ökad risk ibland jämförbar med den vid perifera papillom (101, 102).

Multipla perifera duktala papillom

Förekomst och incidens

Mycket ovanlig och utgör 8-10% av antalet diagnostiserade solitära duktala papillom (91, 92). Förekommer från tonåren högt upp i åren, medianinjsjuknande i 40-45 års ålder.

Patologi

Multipla epiteliala förändringar i de små perifera mjölkgångarna eller i TDLU (terminal duktal lobular unit). Perifera papillom förekommer ofta tillsammans med olika grader av duktal hyperplasi, atypisk hyperplasi, lobulär cancer in situ/LCIS och duktal cancer in situ/DCIS (94,99, 103).

Klinik och förlopp

En palpabel resistens finns i 50-98% av fallen, vanligen perifert i bröstet och sekretion från en mjölkgång ses i mindre än hälften av fallen (2, 91, 92).

Utredning

Palpabla resistenser utreds på sedvanligt sätt med mammografi och finnålspunktion och ev. ultraljud.

Vid enbart sekretion v.g. se detta avsnitt.

Behandling

Vid lokal excision har man rapporterat hög risk för lokala recidiv. Vid samtidig förekomst av atypisk hyperplasi ökar malignitetsrisken. I första hand rekommenderas lokal excision och uppföljning, I vissa fall med utbredd, multifokal lokalisering av papillom och ADH, rekommenderas mastektomi med samtidig rekonstruktion (2). Perifera papillom är sällsynta och skall alltid utredas och bedömmas vid en bröstenthet.

Cancerrisk

Perifera papillom har ofta förknippats med bröstcancer eller förstadier till bröstcancer. Cardenosa och Eklund (94) fann atypisk duktal hyperplasi i 43% vilket också ses i flera andra studier. Vid papillom och samtidig atypisk hyperplasi (ADH) ökade den relativa risken med 4-5 jämfört med papillom utan atypi (104). Andra har funnit liknade resultat och 25-40 procent har eller utvecklar senare en bröstcancer, invasiv eller in situ (99, 103, 105-107).

FAKTARUTA SEKRETION FRÅN BRÖSTVÅRAN

Sekretion från mamillen är vanligt förekommande. Majoriteten av fallen har en fysiologisk sekretion eller helt benign orsak.

Mjölklignade sekretion - leta orsaker utanför bröstet. Hormonella eller mekaniska faktorer, stress eller läkemedelsinducerad sekretion. Kontrollera s-prolaktin för att utesluta prolaktinom. Lugnade information och behandling endast om sekretionen är socialt störande.

Färgad opalescent sekret som är uni- eller bilateral, ofta från flera mjölgångar. Bakomliggande orsak är oftast duktektasi/ periduktal mastit. Uteslut occult blödning och gör mammografi om patienten är äldre än 30 år. Vid samtidigt palpabel resistens utreds denna på sedvanligt sätt. Om utredningen är normal lugnande besked och behandling endast om sekretionen är socialt besvärande eller om andra tecken till komplikationer av en periduktal mastit.

Blodigt, seröst eller vattnigt sekret ur en mjölgång och från ett bröst är mer sällan förekommande men bedöms som patologisk och kräver utredning. Orsaken är vanligen helt benign och i hälften av fallen hittar man ett intraduktalt papillom men i 10-21% ses DCIS eller invasiv cancer. Om patienten är yngre än 30 år är det mycket ovanligt med malignitet, men ju äldre patienten är desto högre är risken. Om utredningen är normal kan patienten kontrolleras efter några månader och om sekretionen slutar spontant görs ingen ytterligare åtgärd. Vid fortsatt sekretion rekommenderas för yngre kvinnor – mikroduktektomi - där 2-3cm av den aktuella mjölgången tas bort och för kvinnor över 40 år - total duktektomi (samtliga mjölgångar excideras).

FAKTARUTA RISKER FÖR CANCERUTVECKLING VID BENIGNA TILLSTÅND

Några av de benigna tillstånden och sjukdomarna i bröstet innebär en lätt ökad risk för cancerutveckling, men detta kräver i allmänhet inga speciella kontroller mer än sedvanlig mammografiscreening.

Fibroadenom: Ingen ökad risk. (Evidensgrad 2).

Cystor: Betraktas inte som ett premaligntillstånd utan som en indikator på en lätt ökad cancer risk, där cancer utvecklas på annan plats i bröstet eller kontralateralt. Risken bedöms som låg och patienten kräver ingen annan uppföljning än via screeningen. (Evidensgrad 2-3).

Perifera intraduktala papillom: Ofta multipla perifera förändringar och ses ofta tillsammans med atypisk duktal hyperplasi (ADH) eller DCIS. Risken för cancer ökar ytterligare om patienten har en mor eller syster som insjuknat i bröstcancer. (Evidensgrad 2).

Solitära intraduktala papillom: Ingen till lätt ökad risk, men få och små studier är gjorda. (Evidensgrad 4)

Sekretion: Vid blodig, serös eller vattnig sekretion från en mjölgång i ena bröstet är orsaken preinvasiv eller invasiv cancer i 10-21% av fallen. (Evidensgrad 2)

Infektioner: Ingen ökad cancer risk, men inflammatorisk cancer (1-3 %) måste uteslutas om infektionen inte svarar adekvat på insatt behandling. (Evidensgrad 1)

Periduktal mastit/duktektasi: Ingen ökad risk, men vid indragen bröstvärta, sekretion och/eller resistens måste malignitet uteslutas. (Evidensgrad 1)

Referenser

1. Ader DN, Browne MW. Prevalence and impact of cyclical mastalgia. *Am. J Obstet Gynaecol* 1997; 177:126-132.
2. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT. "Benign Disorders of the Breast", 2nd edn. London: Saunders 2000.
3. Wilkinson L, Green WO. Infarction of breast lesions during pregnancy and lactation. *Cancer* 1964;17:1567-1572
4. Canny PF, Berkowitz GS, Kelsey JL, Livolsi VA. Fibroadenoma and the use of exogenous hormones. *Am J Epidemiol* 1988;127: 454-461.
5. Dupont WD, Page DL, Parl FF et al. Long term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 1994;331:10-15.
6. Yoshida Y, Takaoka M, Fukumoto M. Carcinoma arising in fibroadenoma: Case report and review of world literature. *J Surg Oncol* 1985;29:132-140.
7. Pick PW, Ioulios A, Yossifides IA. Occurrence of breast carcinoma within a fibroadenoma; a review. *Arch Bull Lab Med* 1984;108:590-59.
8. Bruzzi P, Dogliotti L, Naldoni C et al. Cohort study of risk of breast cancer with cyst type in women with gross cystic disease of the breast. *Br Med J* 1997;314:925-928.
9. Dixon JM, McDonald C, Elton RA, Miller WR. Risk of breast cancer in women with palpable breast cysts. *Lancet* 1999;353: 1742-1745.
10. Bundred NJ, West RR, Dowd JO, Mansel RE, Hughes LE. Is there an increased risk of breast cancer in women who have had a breast cyst aspirated? *Br J Cancer* 1991;64:953-955.
11. Devitt JE, Miller AB. Risk of breast cancer in women with breast cysts. *Canadien Med Ass J* 1992; 147:45-49.
12. Devitt JE, Barr JR. The clinical recognition of cystic carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1984;159:130-132.
13. Markopoulos C, Kuoskos, E, Gogas H, Kakisis J, Kyriakou V, Goga Kostakis A. Diagnosis and treatment of intracystic breast carcinomas. *Am Surg* 2002 Sep;68(9):783-786.
14. Ader DN, Shriver CD, Browne MW. Relation of cyclical mastalgia to premenstrual syndrome. *Psychosom Med* 1997;59: 104-107.
15. Gateley CA, Maddox PR, Pritchard GA. Plasma fatty acids profiles in benign breast disease. *Br J Surg* 1992;79:407-409.
16. Euhus DM, Vychara C. Influence of parenteral progestogens on the prevalence and severity of mastalgia. *J Am Coll Surg* 1997;184:596-604.
17. Wisbey JR, Kumar S, Mansel RE. Natural history of breast pain. *Lancet* 1983;ii:672-674.
18. Smallwood JA, Kye D, Taylor I. Mastalgia: is this commonly associated with breast cancer? *Ann Royal Coll Surg* 1986;68:262-263.
19. Preece PE, Baum M, Mansel RE et al. Importance of mastalgia in operable breast cancer. *Br Med J* 1982;284:1299-1300.
20. Fariselli S, Lepera G, Viganotti G, Martelli G, Bandieramonte G, Di-Pietro S. Localised mastalgia as presenting symptom in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1988;14: 213-215.
21. Gateley C, Mansel RE. Management of cyclical breast pain. *Br J Hosp Med* 1990;43: 33-37.
22. Leis HP. Recommended current management of mastalgia. *Br J Clin Practice* 1989;68:50 (suppl).
23. Crile G. Injection of steroids in painful breasts. *Am J Surg* 1977;133: 705-707.
24. Whitaker-Worth DL, Carlone V, Susser WS, Phelan N, Grant-Kels JM. Dermatologic diseases of the breast and nipple. *J Am Acad Derm* 2000; 43(5 Pt 1):733-54.
25. Kaufmann R, Foxman B. Mastitis among lactating women: occurrence and risk factors. *Soc Sci Med* 1991;33:701-705.
26. Kinlay JR, O'Connell DL, Kinlay S. Incidence of mastitis in breastfeeding women during the six months after delivery: a prospective cohort study. *Med J Aust* 1998;169:310-312.
27. Vogel A, Hutchinson BL, Mitchell EA. Mastitis in the first year postpartum. *Birth*. 1999;26:218-225.
28. Foxman B, D'Arcy H, Gillespie B. Lactation mastitis: occurrence and medical management among 946 breastfeeding women in the United States. *Am J Epidem* 2002;155: 103-114.
29. Dixon JM. Repeated aspiration of breast abscesses in lactating women. *BMJ*. 1988; 297:1517-1518.
30. O'Hara RJ, Dexter SPL, Fox JN. Conservative management of infective mastitis and breast abscesses after ultrasonographic assessment. *Br J Surg* 1996; 83(10):1413-1414.
31. Osterman KL, Rahm VA. Lactation mastitis: bacterial cultivation of breast milk, symptoms, treatment, and outcome. *J Hum Lact* 2000;16(4):297-302.
32. Foxman B, Schwartz K, Looman SJ. Breastfeeding practices and lactation mastitis. *Soc Scien Med* 1994;38(5):755-61.
33. Fetherston C. Risk factors for lactation mastitis. *J Hum Lact*. 1998;14:101-109.
34. Kinlay JR, O'Connell DL, Kinlay S. Risk factors for mastitis in breastfeeding women: results of a prospective cohort study. *Au New Zealand J Public Health* 2001;25(2):115-20.
35. Scott-Conner CE, Schorr SJ. The diagnosis and management of breast problems during pregnancy and lactation. *Am J Surg* 1995;170(4):401-5.
36. Barbosa-Cesnik C, Schwartz K, Foxman B. Lactation mastitis. *JAMA* 2003;289(13):1609-1.
37. Torpy J M, Cassio MA, Glass RM. Mastitis. *JAMA* 2003;289(13):1728-30.

38. Thomsen AC, Espersen T, Maigaard S. Course and treatment of milk stasis, noninfectious inflammation of the breast, and infectious mastitis in nursing women. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;149:492-495.
39. Devereux WP. Acute puerperal mastitis: evaluation of its management. *Am J Obstet Gynecol.* 1970; 108:78-81.
40. Marchant DJ. Inflammation of the breast. *Obst Gyn Clin North Am* 2002;29(1):89-102.
41. World Health Organization. *Mastitis: Causes and Management.* Geneva, Switzerland: Dept of Child and Adolescent Health and Development; 2000.
42. Hook GW, Ikeda DM. Treatment of breast abscesses with US-guided percutaneous needle drainage without indwelling catheter placement. *Radiology* 1999;213(2):579-82.
43. Leborgne F, Leborgne F. Treatment of breast abscesses with sonographically percutaneous needle drainage without indwelling catheter placement. *Radiology* 1999;213(2):579-82.
44. Hansen PB, Axelsson CK. Treatment of breast abscess. An analysis of patient material and implementation of recommendations. *Ugeskrift for Laeger* 2003;165(2): 128-31.
45. Strauss A, Middendorf K, Muller-Egloff S, Heer IM, Untch M, Bauerfeind I. Sonographically guided percutaneous needle aspiration of breast abscesses – a minimal invasive alternative to surgical incision. *Ultraschall in der Medizin* 2003;24(86): 293-8.
46. Winchester DP. ACP Consensus Statement. The relationship of fibrocystic disease to breast cancer. *Am Coll Surg Bull* 1986;71:71:29-31.
47. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. *Arch Path Lab Med* 1998;122(12): 1053-5.
48. Leach RD, Eykyn SJ, Phillips I, Corrin B. Anaerobic subareolar breast abscess. *Lancet* 1979;1(8106):35-7.
49. Bundred NJ, Dixon JM, Lumsden AB, Radford D, Chetty U, Forrest AP. Are the lesions of duct ectasia sterile? *Br J Surg* 1985;72:844-5.
50. Scholefield JH, Duncan JL, Rogers K. Review of hospital experience of breast abscesses. *Br J Surg* 1987;74:469-70.
51. Edmiston CE Jr, Walker AP, Krepel CJ, Gohr C. The nonpuerperal breast infection: aerobic and anaerobic microbial recovery from acute and chronic disease. *J Infect Disease* 1990; 162(3):695-9.
52. Haagensen CD. Mammary duct ectasia: A disease that may stimulate carcinoma. *Cancer* 1951;4:749-761.
53. Dixon JM, Anderson TJ, Lumsden AB, Elton RA, Roberts MM, Forrest AP. Mammary ductectasia. *Br J Surg* 1983;70: 601-603.
54. Dixon JM. Periductal mastit/ductectasia. *World J Surg* 1989;13:715-720.
55. Hughes LE. Non-lactating inflammation and ductectasia. *Br Med Bull* 1991;47(2): 272-83.
56. Dixon JM, Ravisekar O, Chetty U, Anderson TJ. Periductal mastitis and duct ectasia: different conditions with different aetiologies. *Br J Surg* 1996; 83(6):820-2.
57. Bundred NJ. Mammary duct ectasia-periductal mastitis complex. *Br J Surg* 1996;83(6):872-3.
58. Schafer P, Furrer C, Mermillod B. An association of cigarette smoking with recurrent subareolar breast abscess. *Int J Epid* 1988; 17:810-3.
59. Parazzini F, Ferraroni M, La Vecchia C, Baron JA, Levi F, Decarli A. Smoking habits and risk of breast disease. *Internat J Epidem* 1991;20(2):430-4.
60. Bundred N, Dover MS, Coley S, Morrison JM. Breast abscesses and cigarette smoking. *Br J Surg* 1992;79(1):58-9.
61. Bundred NJ, Dover MS, Aluwihare N, Faragher EB, Morrison JM. Smoking and periductal mastitis. *BMJ* 1993;307(6907): 772-3.
62. Furlong AJ, Al-Nakib L, Knox WF, Parry A, Bundred NJ. Periductal inflammation and cigarette smoke. *J Am Coll Surg* 1994;79(4):417-20.
63. Meguid MM, Oler A, Numann PJ, Khan S. Pathogenesis-based treatment of recurring subareolar breast abscesses. *Surg* 1995;118(4):775-82.
64. Finck C, Megiud M, Numann PJ, Oler A. Periareolar Breast abscess: refining the disease and its treatment. *Medscape Womens Health* 1997;2(12):2.
65. Benson EA. The management of breast abscesses. *Curr Pract Surg* 1991;3:108-112.
66. Dixon JM. Outpatient treatment of non-lactational breast abscesses. *Br J Surg* 1992;79(1):56-7.
67. Dixon JM, Thompson AM. Effective surgical treatment for mammary duct fistula. *Br J Surg* 1991; 78(10):1185-6.
68. Bundred NJ, Webster DJT, Mansel RE. Management of mamillary fistulae. *J R Coll Surg Edinb* 1991;36:381-3.
69. Passaro ME, Broughan TA, Sebek BA, Esselstyn CB Jr. Lactiferous fistula. *J Am Coll Surg* 1994; 178:29-32.
70. Hartley MN, Stewart J, Benson EA. Subareolar dissection for duct ectasia and periareolar sepsis. *Br J Surg* 1991;78:1187-8.
71. Newman HF, Klein M, Northrup JD, Ray BF, Drucker M. Nipple discharge. Frequency and pathogenesis in ambulatory population. *NY State J Med* 1983;83(7): 928-33.
72. Leis HP Jr. Management of nipple discharge. *World J Surg* 1989;13:736-42.

73. Gulay H, Bora S, Kilicurgay S, Hamaloglu E, Goksel HA. Management of nipple discharge. *J Am Coll Surg* 1994;178(5): 471-4.
74. Murad TM, Contesso G, Mouriessse H. Nipple discharge from the breast. *Ann Surg* 1982;195(3):259-64.
75. Devitt JE. Management of nipple discharge by clinical findings. *Am J Surg* 1985; 149(6):89-92.
76. Vaidyanathan L, Barnard K, Elnicki DM. Benign breast disease: when to treat, when to reassure, when to refer. *Cleve Clin J Med* 2002;69(5):425-32.
77. Vargas HI, Romero L, Chlebowski RT. Management of bloody nipple discharge. *Curr Treat Options in Oncol* 2002;3(2): 157-61.
78. Locker AP, Galea MH, Ellis IO, Holliday, HW, Elston CW, Blamey RW. Microdochectomy for single-duct discharge from the nipple. *Br J Surg* 1988;75:700-1.
79. Simmons R, Adamovich T, Brennan M, Christos P, Schultz M, Osborne M. Nonsurgical evaluation of pathologic nipple discharge. *Ann Surg Oncol* 2003;10(2):113-6
80. Welch M, Durrans D, Gonzalez J, Daya H, Owen AM. Microdochectomy for discharge from a single lactiferous duct. *Br J Surg* 1990;77:1213-4.
81. Cabioglu N, Hunt KK, Singletary SE, Stephens TW, Marcy S, Kuerer HM. Surgical decision making and factors determining a diagnosis of breast carcinoma in women presenting with nipple discharge. *J Am Coll Surg* 2003;196(3):354-64.
82. Cardenosa G, Doudna C, Eklund GW. Ductography of the breast: technique and findings. *Am J Roentg.* 1994;162(5):1081-7.
83. Chung SY, Lee KW, Park KS, Lee Y, Bae SH. Breast tumors associated with nipple discharge. Correlation of findings on galactography and sonography. *Clin Imag* 1995;19(3):165-71.
84. Hou MF, Huang TJ, Liu GC. The diagnostic value of galactography in patients with nipple discharge. *Clin Imag* 2001;25(2):75-81.
85. Funovies MA, Philipp MO, Lackner B, Fuchsjaeger M, Funovies PT, Metz V. Galactography: method of choice in pathologic nipple discharge? *Eur Radiol* 2003;13:94-99.
86. Dunn JM, Lucarotti ME, Wood SJ, Mumford A, Webb AJ. Exfoliative cytology in the diagnosis of breast disease. *Br J Surg* 1995;82(6):789-91.
87. Lee WY. Cytology of abnormal nipple discharge: a cyto-histological correlation. *Cytopath* 2003;14(1):19-26.
88. Seltzer MH, Perloff LJ, Kelley RI, Fitts WT. The significance of age in patients with nipple discharge. *Surg Gyn Obst* 1970; 131(3):519-22.
89. Sakorafas GH. Nipple discharge: current diagnostic and therapeutic approaches. *Cancer Treat Rev* 2001;27(5):275-82.
90. King TA, Carter KM, Bolton JS, Fuhrman GM. A simple approach to nipple discharge. *Am Surg* 2000;66(10):965-6.
91. Haagensen CD, Stout AP, Phillips JS. The papillary neoplasms of the breast. I. Benign intraductal papilloma. *Ann Surg* 1951; 133(1):18-36.
92. Haagensen CD. Solitary intraductal papilloma; multiple intraductal papilloma. *Diseases of the breast*, 3rd ed. Philadelphia, PA: WD Saunders. 1986:136-91.
93. Woods ER, Helvie MA, Ikeda DM, Mandell SH, Chapel KL, Adler DD. Solitary breast papilloma: compairson of mammographic and pathologic findings. *Am J Roentg* 1992;159(3):487-91.
94. Cardenosa G, Eklund GW. Benign papillary neoplasms of the breast: mammographic findings. *Radiology* 1991;181(3):751-5.
95. Han BK, Choe YK, Ko YH, Yang JH, Nam SJ. Benign papillary leions of the breast: sonographic-pathologic correlation. *J Ultrasound Med* 1999; 18(3):217.
96. Hadfield J. Excision of the major duct system for benign disease of the breast. *Br J Surg* 1960;47:472-77.
97. Burton S, Li WY, Himpson R, Suliman S, Ball A. Microdochectomy in women aged over 50 years. *Ann Royal Coll Surg Engl* 2003;85(1):47-9.
98. Carter D. Intraductal papillary tumors of the breast: a study of 78 cases. *Cancer* 1977; 39(4):1689-92.
99. Murad TM, Contesso G, Mouriessse H. Papillary tumors of large lacticiferous ducts. *Cancer* 1981;48: 122-133.
100. Page DL, Dupont WD. Benign breast disease: indicators of increased breast cancer risk *Cancer Detect Prevent* 1992;16(2): 93-7.
101. Ciatto S, Andreoli C, Cirillo A, Bonardi R, Bianchi S, Costa A. The risk of breast cancer subsequent to histologic of benign intraductal papilloma follow-up study of 339 cases. *Tumori* 1991;77:41-3.
102. Gutman H, Schachter J, Wasserberg N, Shechtman I, Greiff F. Are solitary breast papillomas entirely benign? *Arch Surg* 2003;138(12):1330-3.
103. Ohuchi N, Abe R, Takahashi T, Tezuka F. Origin and extension of intraductal papillomas of the breast: a three-dimensional reconstruction study. *Breast Cancer Treat* 1984;4:117-28.
104. Page DL, Salhany KE, Jensen RA, Dupont WD. Subsequent breast carcinoma risk after biopsy with atypia in a breast papilloma. *Cancer* 1996;78(2): 258-66.
105. McKinney CD, Fechner RE. Papillomas of the breast. A histologic spectrum including atypical hyperplasia and carcinoma in situ. *Path Ann* 1995;30(2): 137-78.

106. Ali-Fehmi R, Carolin K, Wallis T, Visscher DW. Clinicopathologic analysis of breast lesions associated with multiple papillomas. *Human Path* 2003; 34(3):234-9.
107. MacGrogan G, Tavassoli FA. Central atypical papillomas of the breast: a clinicopathological study of 119 cases. *Virchows Arch* 2003;443(5):609-17.

Bröstcancerdiagnostik och terapi

Per-Ebbe Jönsson

DIAGNOSTIK

Symtom vid bröstcancer

Det vanligaste symtomet vid bröstcancer är en knuta, som kan vara hård och ojämn men ofta utan smärta. Anamnesens längd är viktig, då en bröstcancer växer långsamt medan en cysta kan uppträda inom ett dygn. Storleken vid palpation påverkas av om knutan sitter ytligt eller djupt och på bröstets storlek. Vid klinisk diagnos är den vanligen 15-20 mm. Den vanligaste lokaliseringen är i övre yttre kvadranten där cirka 60% återfinns.

Andra tecken på bröstcancer kan vara blodig eller serös sekretion från bröstvårtan, en förändring av bröstets form eller storlek, indragning av hud eller bröstvårta, eksem inom vårtgården, ulceration och förekomst av förstora lymfkörtlar i axillen.

Sekretion från bröstvårtan är sällsynt vid bröstcancer och om ingen palpabel knuta finns är orsaken sannolikt dukkala papillom eller ektasier. Storlek och/eller formförändring kan bero på en kraftig tillväxt av tumören eller av en utbredd tumörväxt i bröstets gångsystem. Bröstet kan då skrupna och deformeras på grund av att normal vävnad förloras. Ulceration sker vid hudgenomväxt av tumören och vid tumörväxt i hudens lymfbanor bildas ödem med peau d'orange fenomen. Smärta är inte något vanligt symtom vid bröstcancer men kan förekomma.

När remittera?

Optimal handläggning av patienter med misstänkt eller diagnosticerad bröstcancer sker vid multidisciplinära team med kirurg, radiolog,

cytolog/patolog, onkolog tillsammans med specialintresserade sjuksköterskor. Det finns underlag för att patienter med bröstcancer bäst handläggs av sådana team (1, 2). Kvinnor med de symtom som anges i tabell I bör remitteras till läkare med specialkunskap om bröstsjukdomar, vilket i de flesta fall är en kirurg med tillgång till ett multidisciplinärt team.

Patienter, som med fördel kan handläggas av allmänläkare eller gynekolog, är unga kvinnor med ömma knutiga bröst och äldre med en symmetrisk småknutighet, patienter med medelsvår smärta utan knuta och de med icke blodig sekretion från båda brösterna eller flera gånger.

Tabell I

Symtom som bör föranleda remiss till bröstspecialist

Knuta

- Nyttillkommen knuta
- Asymmetrisk ojämnhet efter mens
- Abscess
- Recidiverande större cystor
- Palpabla lymfkörtlar

Smärta

- Oklar smärta med knuta
- Uttalad smärta i bröstet mellan mens
- Unilateral smärta hos postmenopausala kvinnor

Sekretion från bröstvårtan

- Kvinnor > 50 år
- Kvinnor < 50 år med ensidig sekretion
- Blodig eller serös sekretion, bestående sekretion från en mjölkgång

Indragen bröstvårta, eksem inom vårtgården, formförändring av bröstet

Diagnostiska undersökningar

Vid utredning av bröstsymtom är grunden trippeldiagnostiken

- anamnes och klinisk undersökning
- mammografi och/eller ultraljud
- finnålsbiopsi för cytologi och/eller grov/mellannålsbiopsi för vävnadsprov.

Undersökningarna var för sig har begränsningar men tillsammans ger de korrekt diagnos hos minst 95% av patienter med misstänkt bröstcancer.

Vid den *kliniska undersökningen* skall patienten sitta med armarna utmed sidan, med händerna tryckta mot höfterna och därefter lyfta dem ovanför huvudet. Inspektionen kan avslöja ojämnheter och indragningar med påverkan på bröstets kontur, hud och bröstvärta. Palpation av bröstet skall ske både när patienten sitter och ligger och då kvadrant för kvadrant. De regionala lymfkörtlarna undersöks med palpation under armen upp i axelhålan mot bröstkorgsväggen gärna bimanuellt över stora bröstmuskeln. Att be patienten vila handen mot undersökarens axel kan underlätta undersökningen. De lymfkörtlarna ovan nyckelbenet kan palperas både fram- och bakifrån.

Klinisk undersökning av bröstet har en låg sensitivitet liksom av regionala lymfkörtlar vad gäller förekomst av metastaser eller inte (3, 4).

Mammografi anger tumörens läge och storlek och eventuell multifokalitet (5).

Ultraljud är ett komplement till mammografien och kan bättre särskilja tumörer i tät bröst vilket företrädesvis gäller yngre kvinnor (6) och äldre kvinnor med HRT som har tätare bröstvävnad. Storleksbestämning av tumören är särskilt lämpligt med denna teknik. Vid differentialdiagnos mellan solida knutor och cystor har ultraljud en specificitet på nära 100%. Det är viktigt att känna till att vissa typer av bröstcancer, såsom den lobulära cancer, ibland inte kan påvisas med någon av de ovan nämnda metoderna.

Finnålsbiopsi har sedan länge använts vid palpabel tumör för att få en cytologisk diagnos och används numera med hög diagnostisk

säkerhet vid alla former av tumörer, då tekniken kan kombineras med ultraljud eller stereotaktisk mammografi (8, 9).

Grov/mellannålsbiopsi ger möjlighet till histopatologi och kan utföras med samma tekniker som finnålsbiopsin (9). Tekniken ger i vissa fall som komplement till cytologin möjlighet till säkrare preoperativ diagnostik. Tumörtyp, prediktiva och prognostiska faktorer kan analyseras, kunskap som behövs vid medicinsk behandling istället för kirurgi eller vid val av preoperativ behandling vid avancerade tumörer.

Diagnostisk biopsi kan bli aktuell i de fall där de andra undersökningarna inte givit säker diagnos. Diagnostiska biopsier bör utföras i generell anestesi och kirurgiskt på ett sätt, så att en cancerdiagnos inte behöver kompletterande kirurgi mot bröstet.

Fryssnitt under operation spelar numera en mycket begränsad roll vid bröstcancerdiagnostik och bör undvikas då falskt positiva resultat förekommer.

Viktigt är att förstå de olika metodernas svagheter, vilket gör det multidisciplinära teamets konferenser viktiga. Om någon av undersökningarna inger misstanke om cancer måste utredningen drivas vidare. All bröstcancerdiagnostik skall diskuteras före operation. Trippeldiagnostiken har en hög diagnostisk säkerhet framförallt hos kvinnor > 35 år, kvinnor < 35 år kan behöva fler diagnostiska biopsier, då det kan vara svårt att ställa en säker benign diagnos med nålbiopsier.

Kirurgisk terapi

Målet med kirurgi är att uppnå en lokal kontroll med bot för patienten. Axillutrymning görs i stadielindelande syfte för att fastställa om spridning finns till lymfkörtlarna, då detta är den ensamt bästa prediktorn för överlevnad och en viktig del vid beslut om adjuvant behandling. Det finns indirekta bevis för att kirurgin påverkar överlevnaden och klassisk är den historiska jämförelsen mellan radikal mastektomi där kvinnorna överlevde längre än de som var obehandlade (10).

Den kirurgiska behandlingen vid bröstcancer har utvecklats till två basingrepp

- bröstbevarande kirurgi – partiell mastektomi med axillutrymning
- mastektomi med axillutrymning – modifierad radikal mastektomi (MRM).

Under senare år har en ny teknik för bedömning av axillen tillkommit, vilken benämnes sentinel node biopsi och i framtiden kommer den sannolikt att ersätta axillutrymningen när det ej finns klinisk misstanke på körtelmetastraser.

Bröstbevarande kirurgi

Den partiella mastektomin – sektorresektion – innebär en excision av tumören som en sektor av bröstet med en makroskopisk marginal av minst 10-20 mm åt sidorna, som kan vara upptill en hel kvadrant – kvadrantektomi (11). Indikation för sektorresektion finns vid unifokal tumör < 3 – 4 cm men det förutsätter ett lämpligt förhållande mellan storleken på tumör och bröst, då ett bra kosmetiskt resultat är ett måste. Underförstått är en informerad och motiverad patient. 70% av screening och 50% av kliniskt diagnostiserade tumörer är lämpliga för bröstbevarande kirurgi.

Sektorresektionen grundar sig på bröstkörtelns uppbyggnad med radiära körtelgångar. Incisionen skall vara i hudens sprickriktning, vilket i de övre kvadranterna medför horisontella lätt bågformade snitt medan radiära snitt kan användas i de nedre kvadranterna framför allt medialt.

Dissektion sker i scarpas fascia med lämplig lambåtjocklek. Sektorn frias från bröstmuskeln och då kan kirurgen genom bimanuell palpation kontrollera tumörens läge. Vid icke palpabel tumör indikeras tumörens läge före operation genom en stereotaktisk mammografi med en metalltråd eller kolpartiklar. Även ultraljud kan användas för preoperativ lokalisering. Preparatröntgen rekommenderas för att säkerställa tumörens läge och med vilka marginaler den avlägsnats.

Bröstets form återskapas bäst genom att bröstplattan friprepareras från bröstmuskeln och att huden frias ovan bröstkörteln. En

rekonstruktion av bröstets form görs sedan lätt. I de flesta fall behövs inga drän och intrakutan suturering rekommenderas.

Mastektomi

De situationer när mastektomi rekommenderas är:

- tumörstorlek som ej medger tillfredställande kosmetik med bröstbevarande kirurgi
- multicentrisk tumör
- utbredd duktal cancer in situ (DCIS) som inte kan excideras med tillfredställande marginal och kosmetik
- recidiv i tidigare strålbehandlat bröst
- patientönskan
- kollagen sjukdom som exempelvis sclerodermi.

Vid mastektomi avlägsnas hela bröstkörteln med en del överliggande hud inkluderande bröstvårtan. Hudincisionen görs horisontellt och viktigt är att hudlambåerna blir jämntjocka och att bröstkorgsmuskulaturen lämnas kvar. Förutsättningarna för användning av extern bröstprotes eller en senare bröstrekonstruktion blir då goda.

Mastektomin kan genom en hudsparande incision och ev. samtidigt bevarande av vårtgården kombineras med protesinläggning dvs. omedelbar rekonstruktion vid bröstcancer (12).

Axillkirurgi

Axillutrymning

Idag är den traditionella axillutrymningen på väg att ersättas av sentinel node biopsin. Axillkirurgin syftar till att fastställa om det finns tumörspridning till de regionala lymfkörtlarna då detta har prognostisk betydelse och oftast medför någon form av adjuvant behandling. Vid förekomst av kända lymfkörtel metastaser i axillen utförs en mer omfattande kirurgi för att uppnå radikalitet.

Axillen kan delas in i tre nivåer. Rutinmässig axillutrymning omfattar nivå I och II, vilket är lymfkörtlarna upp till och med den lilla bröstmuskelnns övre del. Nivå III är upp till och med axillens apex och den nivån sparas om ej känd spridning finns till lymfkörtlarna.

En fullgod bedömning av axillen kräver minst 8 men helst 10 eller fler undersökta lymfkörtlar. Viktigt för detta utbyte är en god kirurgi men patologens undersökning av axillpreparat är också av betydelse för antalet lymfkörtlar.

Axillens körtelstatus har samband med såväl sjukdomsfritt intervall som överlevnad (13). Primärtumörens storlek påverkar risken för körtelmetastaser men även vid mindre tumörer som < 20 mm kan metastaser förväntas i upp till 20% (14).

Axillkirurgi betydelse för överlevnaden är oklar men utförd på rätt sätt har den en påverkan. Det finns flera studier, som stödjer detta även om ett stort antal patienter i de olika studierna har fått adjuvant behandling samtidigt (15).

Sentinel node biopsi

Tekniken grundar sig på att lymfan från tumören dräneras till en första lymfkörtel regionalt, vilken benämns sentinel node eller på svenska portvaktskörteln. Preoperativt injiceras en radioaktiv substans subkutant intill tumören och med gammakamera utförs bildtagning - lymfscintigrafi, som kan påvisa till vilken körtelregion tumören dräneras och ange antalet sentinel node körtlar (16). Vanligast är dränage till axillen men ibland påvisas samtidigt ett parasternalt upptag. Ungefär 15-30 min före kirurgin injiceras en blå färg (patent V blue) subkutant. En hudincision på 2-3 cm görs i axillen där man i 60-70% med hjälp av blåfärgen kan identifiera lymfbanorna samtidigt som man med hjälp av en gammaprobe identifierar var isotopupptag finns. De lymfkörtlar (1-3) som på detta sätt identifieras utgör så kallades sentinel nodes. Peroperativt undersöks de med fryssnitt - hematoxylin-eosin - och om någon metastas påvisas görs axillutrymning i samma seans.

Postoperativt genomgår sentinel node körtlarna kompletterande undersökning med immunhistokemi varvid mikrometastaser kan påvisas i 20% av fallen, vilket medför en reoperation i axillen. Ett stort antal studier kring sentinel node pågår och idag är ingreppet inte

ett färdigt alternativ utan bör bara utföras inom ramen för kliniska studier. I mer än 95% kan sentinel node lokaliseras. Det finns en god överensstämmelse mellan metastas i sentinel node och metastaser vid den traditionella axillutrymningen (17). Fördelen med den nya tekniken är att arm skulder morbiditeten nästan helt undviks samtidigt som det diagnostiska utbytet är likvärdigt.

Rekonstruktiv kirurgi

Efterfrågan på bröstrekonstruktion ökar kraftigt men resurserna är begränsade och förutsättningarna är geografiskt ojämnt fördelade i landet. Idealt är om ingreppet kan genomföras samtidigt som primärtumören åtgärdas - omedelbar rekonstruktion. Det finns studier som visat att upp till 40% av de kvinnor som mastektomerats är missnöjda med bröstförlusten och deras kroppsuppfattning är förändrad till det sämre.

Målet med en rekonstruktion är att återskapa en så naturlig bröstform som möjligt, där symmetri mellan det nya bröstet och det kontralaterala överensstämmer samt att en naturlig vårtgård skapas. De tekniker som används är inläggning av enkel protes eller vävnads expander för att vidga huden och underliggande vävnad. Denna teknik lämpar sig väl vid mindre bröst. Ett annat alternativ är att med kroppsegen vävnad skapa ett nytt bröst eller att ersätta dålig vävnad ex med strålskadad samtidigt som protesinläggning sker. De tekniker som används är myokutana lambåer från latissimus dorsi eller rectus abdominus (TRAM) (18) eller fria hudlambåer (DIEP). I många fall behövs en samtidig reduktionsplastik eller mastopexi (lyft) av det andra bröstet, vilket kan göras i samma seans.

Det finns inga bevis för att en bröstrekonstruktion ökar risken för tumörrecidiv och inte heller att de kvinnor som önskar ett sådant ingrepp som grupp är psykiskt instabila (19). Det finns inga randomiserade studier som undersökt om bröstrekonstruktionen påverkar kvinnans välbefinnande men de allra flesta som har genomgått ingreppet är nöjda.

Komplikationer till kirurgin

All brösttumörkirurgi bör utföras i generell anestesi för ett säkert och bra resultat. Sårkomplikationer i form av infektion eller blödning förekommer i låg frekvens (<5%). Trombosrisken är låg och profylax med lågmolekylärt heparin är bara indicerat om det finns tidigare trombo-embolisk sjukdom eller känd trombofili men kan övervägas vid obesitas (BMI > 30), känd metastatisk sjukdom eller reoperation inom en månad.

Antibiotikaprofylax bör användas vid rekonstruktiv kirurgi och vid reoperation inom en månad.

Efter bröstoperationer som är kombinerade med axillutrymning men även under större hudlambåer vid mastektomi kan serom bildas. Frekvensen av punktionskrävande serom postoperativt uppträder i cirka 20%. Smärttillstånd i axelpartiet med känselbortfall på överarmens insida kan orsakas av skador på intercostobrachiala nerver, vilket inte alltid kan undvikas. Vid skada på thoracicus longus får man sk vingscapula, vilket är mycket sällsynt idag. Lymfödem uppkommer efter bröstkirurgi och prevalensen varierar mellan 12-60%. En kombination av kirurgi med strålbehandling mot axillen ökar risken. Lymfödem kan komma tidigt i förloppet men är inte helt ovanligt efter 10 eller fler år. Problematiken är dåligt studerad men kräver åtgärder i form av lokal behandling och kompression när de uppkommer.

Vid bröstbevarande kirurgi får idag nästan alla patienter postoperativ strålbehandling mot bröstet, vilket kan ge hudpåverkan med pigmentering och ödem i bröstet, vilket ger en tyngdkänsla.

Vid rekonstruktiv kirurgi inträffar komplikationer i cirka 5-10% i form av infektioner eller vävnadsnekroser. Bröstproteser kan orsaka vävnadsretning och bli hårda, vilket dock inte påverkar den allmänna hälsan (21). Idag ersätts silikonproteser av koksaltproteser. Vid infektioner kan man behöva avlägsna protesen.

Kliniska studier av bröstbevarande kirurgi och mastektomi

Ett stort antal randomiserade studier har jämfört mastektomi med bröstbevarande kirurgi där båda ingreppen även omfattat axillutrymning. Ingen skillnad i förekomsten av generella recidiv eller överlevnad har påvisats. Lokalrecidivfrekvensen är beroende av om strålbehandling har givits eller inte. Vid bröstbevarande kirurgi och strålbehandling är den 1-2% per år. Vid mastektomi och jämförbara tumörstorlekar är motsvarande frekvens 0,5% årligen eller 2-5% vid tio år. De randomiserade studier som har en uppföljning av minst tio år har vid mastektomi lokal recidiv varierande mellan 2-9% jämfört med 4-20% vid bröstbevarande kirurgi. Idag är postoperativ strålbehandling standardbehandling vid bröstbevarande kirurgi och avgörande för lokalrecidivfrekvensen.

I en studie som jämför en begränsad sektorresektion med en kvadrantektomi, där postoperativ strålterapi givits, var lokalrecidivfrekvensen vid kvadrantektomi signifikant lägre 5,3% jämfört 13,3% vid 5 år. Det finns ett flertal randomiserade studier påbörjade under tidigt 1970-tal med lång uppföljnings tid och där modern strålterapi använts, vilka tydligt visar betydelsen av den postoperativa strålbehandlingen mot bröstet (22-24). En viktig studie av bröstbevarande kirurgi är Uppsala-Örebro studien med körtelnegativa patienter där lokalrecidiv förekomsten var 2,3% i den strålbehandlade armen jämfört med 18,4% i den andra (25).

I en annan svensk studie omfattande körtelnegativa patienter men där patientrekryteringen hade vidare kriterier och var från ett större upptagningsområde är lokalrecidiv frekvensen i den strålbehandlade patientgruppen efter 5 års uppföljning 4% jämfört med 14% i den andra (26). I en aktuell avhandling har ett flertal aspekter av problemen kring lokalrecidiv efter bröstbevarande kirurgi belysts och

bekräftar betydelsen av den postoperativa strålbehandlingen liksom marginalerna vid kirurgin (27).

Vid bröstbevarande kirurgi är ett bra kosmetiskt resultat viktigt. Ingreppet ger ofta ett bra resultat som upplevs naturligt jämfört med en protesinläggning. Studier av kosmetiken visar att patient och läkare har olika uppfattning och cirka 60% av patienterna rapporterar ett utmärkt resultat och acceptabelt i ytterligare 20%. Vid en jämförelse mellan bröstbevarande kirurgi och mastektomi så uppvisar den psykosociala morbiditen samma mönster (28). Viktigt för kvinnan är att få vara med i beslutprocessen dvs få full och öppen information om de båda ingreppen, vad gäller risker ur tumör- såväl som kosmetiskt perspektiv.

Det finns inga starka bevis för stora skillnader i psykologisk hälsa efter de båda ingreppen. Oberoende av vilken kirurgi som används drabbas en del kvinnor av problem kring sin kroppsuppfattning och sexualitet men möjligen färre efter bröstbevarande kirurgi (29).

Referenser

1. Sainsbury R B, Rider L, Johnston C, Round C. Influence of clinician workload and patterns of treatment on survival from breast cancer. *Lancet* 1995; 345:1265-70
2. Watson M, Denton S, Baum M et al. Counselling breast cancer patients. A specialist nurse service counselling. *Psychology Quarterly* 1,1998.
3. Ashley S, Royle GT, Corder A, Herbert A et al. Clinical, radiological and cytological diagnosis of breast cancer in young women. *Br J Surg* 1989;76: 835-7.
4. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, Redmond C, Gebhart M. The accuracy of clinical nodal staging and limited axillary dissection as a determinant of histological nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152:765-72.
5. Stomper PC, Connolly JL. Mammography features predicting an extensive intraductal component in early-stage infiltrating ductal carcinoma. *Am J Roentgenol* 1992;158:269-22
6. Hirst C. Sonographic appearance of breast cancers 10 mm or less in diameter. *Breast Ultrasound Update* 1994;127-39.
7. Nicastrì GR, Reed WP, Dziura BR. The accuracy of malignant diagnoses established by fine-needle aspiration cytologic procedures of mammary masses. *Surg Gynecol Obstet* 1991;7:72-4.
8. Fajardo L. Stereo tactic fine needle aspiration breast biopsy. In Parker S, Jobe W. Percutaneous breast biopsy, New York: Raven Press, 1993.
9. Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, Burke BJ, et al. No palpable breast lesions: stereo tactic automated large-core biopsies. *Radiology* 1991;180:403-7.
10. Henderson IC, Canellos GP. Cancer of the breast: the past decade. *New Engl J Med* 1980; 302:17-30.
11. Gage I, Schnitt SS, Nixon AJ et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast conserving therapy. *Cancer* 1996; 78:1921-27.
12. Cheung KL, Blamey RW, Robertson JF, Elston CW, Ellis IO. Subcutaneous Gage I mastectomy for primary breast cancer and ductal carcinoma in situ. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23:343-7.
13. Fisher ER, Sass R Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Project for Breast Cancers (no4). Discriminates for tenth year treatment failure. *Cancer* 1984; 53:712-23.
14. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Senofsky GM et al. Axillary lymphnode dissection for T1a breast carcinoma. Is it indicated? *Cancer* 1994; 73:664-7.
15. Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR Durand JC et al. Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. *Lancet* 1992;339: 1245-8.
16. Guiliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
17. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F et al. The sentinel node in breast cancer – a multicenter validation study. *New Engl J Med* 1998; 339:941-6.
18. Feller AM. Free TRAM. Results and abdominal wall function. *Clin Plast Surg* 1994;21:223-32.
19. Beasley ME. The pedicle TRAM as preference for immediate autogenous tissue breast reconstruction. *Clin Plast Surg*; 1994;21: 191-205.
20. Schain WS, Wellisch DK, Pasnau RO, Landswerk J. The sooner the better a study psychological factors in women undergoing immediate versus delayed breast reconstruction. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 40-6.
21. Brooks PM. Silicone breast implantation: doubts about the fears. *Med J Aust* 1995; 21:223-4.
22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355:9217:1757-1770.
23. Salvadori B, Veronesi U. Conservative methods for breast cancer of small size: the experience of the NCI, Milan (1973-1998). *The Breast* 1999; 8:311-14.
24. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New Engl J Med* 2002;347:1223-41.
25. Liljegren G, Holmberg L, Adami H-O, Westman G, Graffman S, Bergh J. Sector resection with and without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer; Five year results of a randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 1994 86: 717-22
26. Malmström P, Holmberg L, Andersson H, Mattsson J, Jönsson P-E et al. Breast conserving surgery with and without radiotherapy: Five year results from a randomised trial of women with node-negative breast cancer *European J Cancer* 2003; 39:1690-97.
27. Fredriksson Irma. Local recurrence after conserving surgery in breast cancer. Thesis Stockholm 2002.
28. Moyer A. Psychosocial outcomes of breast conserving surgery versus mastectomy: a metaanalytic review. *Health Psychol* 1997; 16:284-98.
29. McCormick B Yahalom J, Cox L, Shank B, Massie MJ. The patients' perception of her breast following radiation and limited surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:1299-302.

Onkologisk bröstcancerbehandling

Eva von Schoultz

I föreliggande skrivning har evidensgradering skett enligt följande (SBU:s riktlinjer). Evidensgrad I – starkt vetenskapligt underlag; minst två studier med högt bevisvärde eller god systematisk översikt. Evidensgrad II – måttligt starkt vetenskapligt underlag; en studie med högt bevisvärde plus minst två med medelhögt bevisvärde (ex stor studie med kontroller och matchade grupper). Evidensgrad III – begränsat vetenskapligt underlag; minst två studier med medelhögt bevisvärde. Evidensgrad IV – otillräckligt vetenskapligt underlag.

Kurativt syftande sk adjuvant behandling

Ofta en kombination av olika behandlingsformer (cytostatika, endokrin och strålbehandling) med syfte att förebygga recidiv.

Prognostiska faktorer som grund för val av adjuvant behandling är: tumörstorlek, lymfkörtelstatus, hormonreceptorstatus, histologisk grad enligt Elston & Ellis samt proliferationsmarkör.

Postoperativ strålbehandling

Ges mot det opererade bröstet efter bröstbevarande operation vid invasiv cancer. Randomiserade studier har visat en minskad risk för lokalt recidiv från 30-40% till ca 10% (1-3). Effekten är särskilt tydlig hos unga kvinnor som har en ökad risk för lokalrecidiv (4).

I det nationella vårdprogrammet för bröstcancer rekommenderas strålbehandling vid DCIS efter bröstbevarande operation om området >1,5 cm, histologisk grad Holland III eller mikroskopisk marginal <10 mm (5,6,7).

Frågan om strålbehandling efter mastektomi och axillkirurgi är omdiskuterad. Radioterapi minskar enligt flera studier risken för lokalrecidiv och ökar den recidivfria överlevnaden (3). Indikation för strålbehandling mot bröstkorgsvägg och regionala lymfkörtelstationer är enligt konsensus i St Gallen och NIH hög risk för lokoregionala recidiv (>20% inom 10 år), minst 4 axillära metastaser samt T4 tumörer (8, 9).

Strålbehandling ges dagligen under ca 5 veckor.

Risk för komplikationer vid bestrålning av hjärta och lunga. Studier har visat en ökad risk för hjärtdöd bland långtidsöverlevare som strålbehandlats för vänstersidig bröstcancer vilket möjligen maskerat en förbättrad överlevnad i bröstcancer (3, 10-12). Lungpnemonit och som sen komplikation lungfibros är andra risker med behandlingen (3). Den postoperativa strålbehandlingen ökar även morbiditeten efter axillkirurgi exempelvis i form av armödem. Hög stråldos kan även medföra plexusskador och revbensfrakturer (13, 14). Planeringen av strålbehandling går ut på att undvika bestrålning av dessa organ samtidigt som en adekvat stråldos måste ges till målområdet.

Med dagens teknik har möjligheterna att planera behandlingen förbättrats.

Adjuvant cytostatika

Cytostatikabehandling minskar återfallsrisken med 35% för kvinnor yngre än 50 år och med 20% för kvinnor mellan 50-69 år. Mortaliteten reduceras med 27 respektive 11% i de olika åldersgrupperna (14). Flera senare studier talar

för att antracyclinbaserad behandling (fluorouracil, epirubicin och cyclofosfamid = FEC) ger en något bättre överlevnad än den under lång tid använda CMF-regimen (cyclofosfamid, methotrexate, fluorouracil) (15, 16). Cytostatika ges som regel polikliniskt som intravenös infusion. Behandlingen pågår under 4-6 månader.

FEC-behandling ges med tre veckors intervall intravenöst i 6 till 8 kurer beroende på dos per behandling.

CMF ges intravenöst dag 1 och 8 under 6 upprepade 4-veckorscykler eller MF intravenöst dag 1 och 8 och peroralt cyklofosfamid dag 1-13.

Enligt de behandlingsriktlinjer som ges i det av Svenska Bröstcancergruppen utarbetade nationella vårdprogrammet bör kvinnor med lymfkörtelpositiv sjukdom och ålder under 70 år, rekommenderas i första hand FEC. För vissa postmenopausala kvinnor används fortfarande CMF. Även vid lymfkörtelnegativ sjukdom och tumörstorlek >1 cm kan cytostatika bli aktuell vid ex. negativa hormonreceptorer, Elston III eller hög s-fas, dvs negativa prognosfaktorer, om minst två av dessa är uppfyllda.

Enskilda patienter med extremt hög risk (minst 8 lymfkörtelmetastaser alt. minst 5 lymfkörtelmet kombinerat med hög s-fas och receptornegativitet) kan erbjudas doseskalerad FEC-behandling. Denna ges i sex kurer med stöd av benmärgsstimulerande cytokiner ex. filgrastin och antibiotikaproylax.

Dosintensiv cytostatikabehandling har visats ge en förlängd sjukdomsfri överlevnad (17).

Vanliga *biverkningar* vid cytostatikabehandling är illamående/kräkningar under de första 2-7 dyggen efter behandling, alopeci och benmärgsdepression. Blodvärdena når sina lägsta värden dag 7-10 efter behandling.

CMF behandling har fördelen att man inte förlorar håret helt. Endast sällan är håravfallet av den grad att peruk behövs. Däremot ger CMF mer slemhinneproblem, munslemhinna, konjunktiva och kemisk cystit än FEC.

En del av cytostatikaeffekten anses hos premenopausala kvinnor ha samband med depression av ovarialfunktionen. I många fall upphör menstruationerna under behandling. I ca 40% av fallen blir bortfallet bestående.

Adjuvant endokrin behandling

Tamoxifen 20 mg dagligen under 5 års tid postoperativt ger en relativ reduktion av recidiv med 47% vid hormonreceptorpositiv sjukdom. Mortalitetsreduktionen är 26% och lika stor för nodnegativa och nodpositiva patienter. Effekten är mest uttalad för postmenopausala kvinnor, men gäller även för premenopausala. Risken för kontralateral bröstcancer minskar även under tamoxifenbehandling (18).

Ovariell ablation som postoperativ behandling av premenopausala kvinnor har i flera studier visat förbättrad recidiv- och total överlevnad (19). GnRH-analog (goserelin, Zoladex®) tycks ge en effekt som är jämförbar med ooforektomi eller ovariell bestrålning. Tamoxifen under 5 år i kombination med GnRH-analog under minst två år kan vara ett alternativ till cytostatikabehandling till premenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer (20-24).

En pågående studie av postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv sjukdom jämför effekten av aromatashämmaren (anastrozol, Arimidex®) med tamoxifen. Interimsdata visar en ca 20% bättre effekt på sjukdomsfri överlevnad under behandling med anastrozol. Incidensen av kontralateral bröstcancer är också lägre med anastrozol än med tamoxifen (25). Kombinationen anastrozol/tamoxifen ger inte bättre effekt än tamoxifen ensamt varför den armen i studien har stängts.

Efter konsensusmötet i St Gallen mars 2003 väntas anastrozol föreslås som ett alternativ till tamoxifen till postmenopausala patienter där det finns kontraindikationer mot tamoxifen.

Vanliga *biverkningar* av den endokrina behandlingen är hormonella bortfallssymtom som svettningar och blodvallningar.

Tamoxifen har en partiellt agonistisk östrogen effekt. Blodlipidmönstret liknar det vid

östrogen behandling samtidigt som skelettstrukturen bevaras. Risken för tromb/embol sjukdom som ligger i samma nivå som vid p-piller och HRT. Långtidsbehandling med tamoxifen har även visats medföra en liten men dock ökad risk för endometriecancer (26-29). Risken anses försumbar i förhållande till nyttan med behandlingen. Risknivån anses inte motivera regelbundna gynekologiska kontroller av dessa patienter. Däremot bör kvinnor som behandlas med tamoxifen informeras om behovet att kontakta gynekolog vid underlivsblödning eller blodtillblandad flytning.

Aromatashämmare visar vid jämförelse med tamoxifen mindre hormonella bortfallssymtom, ingen påverkan i livmoderväggen och mindre risk för tromb/embola händelser. Däremot ökar risken för skelettkalkning och symtom från muskulatur och skelett (25). Långtidseffekter vad gäller psykologiska funktioner som minne och koncentration är ännu ej redovisade.

Östrogen antagonism vid behandling med ex aromatashämmare och GnRH-analog leder till skelettkalkning som möjligen kan motverkas av behandling med bisfosfonater (30).

Adjuvant Trastuzumab

En ny möjlighet att sänka recidivrisken vid bröstcancer har öppnats genom antikroppen trastuzumab (Herceptin®). En förutsättning för behandling med trastuzumab är att HER2/neu uttrycks i tumörcellerna.

I maj 2005 presenterades data från den så kallade HERA-studien som jämfört trastuzumab under ett eller två år efter avslutad adjuvant cytotostatikabehandling med en kontrollgrupp utan trastuzumab. Studien har rekryterat 5 090 kvinnor. Med en medianuppföljning på ett år har man nu jämfört 1 674 kvinnor med behandling och 1 693 i observationsarmen. I behandlingsarmen inträffade 127 händelser jämfört med 220 i observationsarmen. Detta motsvarar en hazard ratio på 0,54 (CI 0,43-0,67; $p > 0,0001$). Grad 3-4 biverkningar förekom i 7,9% i trastuzumabarmen jämfört

med 4,4% i observationsarmen. Dödliga händelser förekom i 6 fall i behandlingsarmen jämfört med 3 i observationsarmen. På basen av dessa data samt från NSABP B31 och NCCTG N9831 med liknande hazard ratios rekommenderas svenska kvinnor med HER2/neu positiv bröstcancer ett års adjuvant trastuzumab efter avslutad cytotatika.

Dessa data är inskickade till New England Journal of Medicine och motsvarar evidensgrad I.

Lokalt avancerad/inflammatorisk cancer

Preoperativ cytotostatikabehandling kombinerad med kirurgi, lokoregional strålbehandling och vid hormonreceptorpositivitet även tamoxifen kan ge en 70% lokal kontroll och en 5 till 10 årsöverlevnad på 30-40% jämfört med 3-15% utan systembehandling (17)

Mer dosintensiv terapi har i några studier visat ökad respons med ökad möjlighet till bröstbevarande kirurgi. Överlevnadsvinst av preoperativ cytotatika är dock inte säkerställd (31, 32).

Äldre patienter med hormonreceptorpositiv sjukdom rekommenderas med fördel neoadjuvant endokrin behandling.

Återfall/fjärrmetastasering

Man skiljer mellan kurativt syftande och palliativ behandling vid bröstcancer.

Behandling av en spridd sjukdom betraktas som palliativ med syfte att hämma sjukdomsförloppet och lindra symtom med bevarande av livskvalitet (33).

Här är det viktigt att bedöma den enskilda patientens situation och sjukdomsbild vid val av behandling. Som i den adjuvanta behandlingen är instrumenten kirurgi, endokrin- och strålbehandling samt cytotatika. Ibland var för sig och ibland i kombination.

Lokalrecidiv i bröstet, hud och lymfkörtelrecidiv bedöms i första hand med tanke på möjlig kirurgi. Därutöver kan strålbehandling, endokrin behandling eller cytotatika övervägas utifrån tumörcellernas karakteristika och tidigare given behandling.

Hormonreceptorpositiva tumörrecidiv/fjärrmetastaser som uppkommer lång tid efter den primära behandlingen (intervall minst ett år) lämpar sig för endokrin behandling. Tamoxifen och aromatashämmare är tänkbara alternativ. Nyligen publicerade randomiserade studier talar för att tiden till sjukdomsprogress är längre för aromatashämmare än tamoxifen (34-36). Vid terapisvikt efter initialt terapirespons kan man skifta till den andra behandlingsprincipen. Vid förnyat terapisvar kan senare aromatasinaktivator (Aromasin®) eller högdos gestagen (megestrolacetat, Megace®) övervägas som en tredje linjens endokrin behandling (37).

Till premenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv sjukdom kan kombinationen GnRH analog och tamoxifen alt. aromatas-hämmare övervägas som alternativ till cytostatika.

Aggressiva, hormonreceptornegativa tumörer behandlas i första hand med cytostatika. Förstahandsval är FEC-behandling (38). Vid svikt på denna regim eller uppnådd maxdos av epirubicin (med tanke på hjärttoxiciteten) och behov av fortsatt behandling ges taxanterapi (Taxol/Taxotere) (39).

För patienter som sviktat på de båda ovanstående cytostatikaregimerna och är i gott allmäntillstånd kan en tredje linjens terapi vara

indicerad. Denna kan vara vinorelbine (Navelbin), långtidsinfusion med 5-fluorouracil, capecitabin (Xeloda).

Vid HER2/neu överuttryckande tumör kan antikroppsbehandling med trastuzumab (Herceptin®) ges som singelbehandling eller i kombination olika cytostatika (40).

Strålbehandling ger en god smärt palliativ effekt vid symtomgivande skelettmetastaser och kan ges som engångsdos 8 Gy mot ex höftledsmet eller enstaka kotmetastas. Mot halsryggsmetastaser ges hellre flera men lägre doser per gång (41)

Bisfosfonater (Aredia/Bonefos/Zometa) ges intravenöst i kombination med övrig behandling vid skelettmetastaser. Bidrar till att minska morbiditeten och utbredningen av skelettspridningen (42). Viktigt är att kontrollera S-Ca pga risk för hypocalcemi. Calciumsubstitution kan vara aktuell. Perorala beredningar används även men har en begränsad resorption i tarmen.

Det pågår en ständig utveckling och prövning av nya preparat och behandlingskombinationer. Vi måste eftersträva att så många av våra patienter som möjligt får chansen att delta i pågående studier som alla syftar till att öka behandlingarnas effektivitet och begränsa deras biverkningar.

Referenser

1. Fisher B et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *NEJM* 1995;333:1456-61.
2. Veronesi U et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomized trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995;31A:1574-9.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000; 355:1757-70.
4. Bartelink H et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *NEJM* 2001;345: 1378-87.

5. Boyage J et al. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer* 1999;63:616-28.
6. Silverstein MJ et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *NEJM* 1999;340:1455-61.
7. Elston CV, Ellis IO. *The Breast – Systemic pathology*, Churchill Livingstone, London etc. 1998.
8. Goldhirsch A et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3817-27.
9. NIH. Adjuvant therapy for breast Cancer. NIH Consensus Statement 2000;17:1-35.
10. Levitt SH et al. The impact of radiation on early breast carcinoma survival. A Bayesian analysis. *Cancer* 1996;78:1035-42.

FAKTARUTA

Postoperativ strålbehandling ger minskad risk för lokalrecidiv.	(Evidensgrad I)
Postoperativ strålbehandling ger kanske en överlevnadsvinst.	(Evidensgrad II)
Adjuvant cytostatika minskar risken för recidiv och död hos kvinnor < 70 år.	(Evidensgrad I)
Antracyclinbaserad cytostatika ger en något bättre effekt än CMF.	(Evidensgrad II)
Adjuvant tamoxifen under 5 år minskar risken för recidiv och död hos kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer.	(Evidensgrad I)
Adjuvant tamoxifen minskar risken för kontralateral bröstcancer.	(Evidensgrad I)
Adjuvant ovariell ablation minskar risken för recidiv och död hos premenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer.	(Evidensgrad I)
GnRH-analog ger en effekt som är jämförbar med ooforektomi eller ovariell bestrålning.	(Evidensgrad II)
Aromatashämmare tycks ge en bättre effekt än tamoxifen på sjukdomsfri överlevnad hos postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv sjukdom.	(Evidensgrad II/III)
Aromatashämmare visar vid jämförelse med tamoxifen mindre hormonella bortfallssymtom, ingen påverkan på endometriet och mindre risk för tromboembol sjukdom. Däremot ökar risken för osteoporos och symtom från muskulatur och skelett.	(Evidensgrad III)
Adjuvant trastuzumab efter adjuvant cytostatika halverar risken för recidiv vid HER2/neu positiv bröstcancer.	(Evidensgrad I)

11. Overgaard M et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *NEJM* 1997; 337:949-55.
12. Ragaz J et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *NEJM* 1997;337:956-62.
13. Swedborg I, Wallgren A. The effect of pre- and post-mastectomy radiotherapy on the degree of edema, shoulder-joint mobility, and gripping force. *Cancer* 1981;47:877-81.
14. Bentzen SM, Overgaard M. Early and late normal tissue injury after postmastectomy radiotherapy. *Recent Results Cancer Res* 1993;130:59-78.
15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;352:930-42.
16. Levine M et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2651-58.
17. Bergh J et al. Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomized trial. Scandinavian Breast Group 9401 study. *Lancet* 2000;356:1384-91.
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1996;148:1189-96.

20. Boccardo F et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogenreceptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study group 02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18; 2718-27.
21. Ejlersten B et al. Comparable effect of ovarian ablation and CMF chemotherapy in premenopausal high risk hormone receptor positive breast cancer(PHRP). In: Perry M, ed. *Thirty-Fifth Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology*. Atlanta, GA:Am Soc Clin Oncol 1999; pp 66a, abstract 248.
22. Rutkvist L-E. The ZIPP Trial of Adjuvant Zoladex in Premenopausal Patients with Early Breast Cancer: An update at five years. ASCO, Atlanta 1999. Abstract 251.
23. Jakesz R et al. Chemotherapy versus hormonal adjuvant treatment in premenopausal patients with breast cancer. *Eur J Cancer* 2002;38;327-32.
24. Jonat W et al. Goserelin versus cyclophosphamid, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer. The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 2002;20; 4628-35.
25. The ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359;2131-2139.
26. Rutkvist L-E, Mattsson A. Cardiac and thromboembolic morbidity among postmenopausal women with early-stage breast cancer in a randomized trial of tamoxifen. The Stockholm Breast Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1993;85;1398-1406.
27. Fornander T et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989;1;117-20.
28. Rutkvist LE et al. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. *J Natl Cancer Inst* 1995;87;645-51.
29. Love RR et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *NEJM* 1992;326;852-6.
30. Saarto T et al. The effect of clodronate and antioestrogens on bone loss associated with oestrogen withdrawal in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer* 2001;84;1047-51.
31. Powles T et al. Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13; 547-52.
32. Fisher B et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 1997;15;1858-69.
33. Winer E et al. *Malignant tumors of the breast*. In *Cancer: Principles & Practice of oncology*. Ed. Rosenberg S. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001, pp 1651-1726.
34. Bonnetterre J et al. Anastrozole versus tamoxifen as first line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex randomized group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18;3748-57.
35. Nabholz JM et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18;3758-67.
36. Mouridsen H et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19;2596-606.
37. Lønning PE et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000;18; 2234-44.
38. Fossati R et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systemic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998;16;3439-60.
39. Nabholz JM et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anticycline containing chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17;1413-24.
40. Slamon DJ et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344;783-92.
41. Hoskin PJ. Radiotherapy in the management of bone metastases. In *Bone metastases; Diagnosis and Treatment*. Eds. Rubens RD & Fogelman I. Springer Verlag, London. 1991 pp. 171-84.
42. Rubens RD. Routine management of disseminated disease (including antiosteoclastic therapy). In *Textbook of Breast Cancer; a clinical guide to therapy*. Eds. Bonnadonna G, Hortobagyi GN, Massimo Gianni A. Martin Dunits Ltd, London 1997 pp 169-180.

Graviditet och bröstcancer

Håkan Olsson

Bröstcancerrisk

Modern

Reproduktionsfaktorer som antal graviditeter och åldern vid den första fullgångna graviditeten (AFFP) har konsistent visats sig vara relaterade till risken för att utveckla bröstcancer. Nullipara, kvinnor med en sen första graviditet och kvinnor med få graviditeter har generellt visat sig ha en ökad risk. Mekanismen bakom skyddet av en tidig graviditet är inte helt klarlagd men en möjlig orsak till skyddet är en permanent vävnadsutdifferentierande effekt på bröstepitelet som gör det mindre mottaglig för tumörutveckling. Hos yngre premenopausala kvinnor kan en tidig graviditet på kort sikt (≤ 5 år) öka risken för bröstcancer medan på lång sikt det finns en skyddande effekt. En mycket sent genomgången första graviditet (≥ 35 års ålder) ger en högre risk för bröstcancer än hos en kvinna, som aldrig varit gravid. Vissa data kan tyda på att ej fullgångna graviditeter ökar risken för bröstcancer medan tidiga aborter (spontana eller inducerade) inte tycks påverka bröstcancerrisken.

Huruvida reproduktiva riskfaktorer har olika innebörd hos kvinnor med eller utan ärftlighet för bröstcancer är oklart och litteraturen är inkonsistent. Vissa rön tyder på att en mycket tidig första graviditet (≤ 20 år) också skulle ha en skyddseffekt hos kvinnor med stark släkthanamnes, medan antalet födda barn inte säkert har påverkat risken. För några predisponerande bröstcancersyndrom som BRCA1 och BRCA2 kan det vara så att en graviditet ökar risken. Även om erfarenheterna hos kvinnor med predisponerande "germline"

mutationer och graviditeter hittills är begränsade talar fyndet för att deras graviditeter bör övervakas genom att kvinnan själv idkar självundersökning regelbundet av bröstet, och att kliniska undersökningar och ultraljud av bröst utföres var 3:e månad.

Dessa data har dock blivit föremål för mycket kontrovers och problem med underrapportering av aborter i fall-kontrollstudier och inkompleta registerdata har gjort att forskare inte än kunnat avgöra risker.

Det finns starkt stöd för att risken för premenopausal bröstcancer reduceras av amning och att den skyddande effekten är starkast för kvinnor med amningslängder över ett år.

Avkomman

Hormonmiljön under fosterperioden kan påverka framtida cancerrisk hos avkomman. Preeklampsi är associerad med en reducerad risk för bröstcancer hos avkomman men också hos individen själv som drabbas av preeklampsi. Som orsak till den lägre risken har hormonella faktorer postulerats, eftersom en låg nivå av östriol, östron och östradiol har associerats med preeklampsi och graviditetshypertension. En högre exponering för androgener under fostertiden har relaterats till att bli vänsterhänt. I en preliminär studie har vänsterhänta kvinnor en lägre risk för bröstcancer. Även om forskningsresultat är inkonsistenta rörande tvillingar och risk för bröstcancer hos modern indikerar nyligen framtagna data att dizygota tvillingar har en ökad risk för att själva få bröstcancer. De flesta studier har funnit att en hög födelsevikt ökar risken för bröstcancer medan en enstaka studie hos BRCA1 mutationsbärare

fann att mutationsbärande systrar hade låga födelsevikter, jämfört med icke mutationsbärande systrar.

Moderns bröstcancerprognos

Patienter med bröstcancer som diagnosticeras under en graviditet har en sämre prognos än bröstcancer som diagnosticeras hos andra unga kvinnor. Om diagnosen sker under amningsperioden verkar också patienten har en något sämre prognos. Den sämre prognosen kan delvis hänga ihop med att tumören upptäcks senare med ett högre sjukdomsstadium antingen beroende på att man har haft en lägre diagnostisk aktivitet eller att tumörsjukdomen kan vara svårare att diagnosticera under en graviditet. Graviditetsassocierad bröstcancer verkar också ha sämre prognostiska tecken som fler receptornegativa tumörer och en högre nuclear grade. Eftersom bröstcancer som diagnosticeras under en graviditet måste ha initierats före graviditeten har det diskuterats om graviditeten genom hormonexponering och immunsuppression genom promotion stimulerar tumörväxten.

En alternativ hypotes gör gällande att diagnosen av östrogenreceptor positiva tumörer förskjuts framåt i tiden av graviditeten lämnandes östrogen receptor negativa tumörer opåverkade och därför oftare diagnosticerade vid en graviditet. Detta leder till färre tumörer nära graviditeter men med sämre prognos.

Huruvida andra graviditetsassocierade risk faktorer som paritet eller åldern vid första barnet är associerade med prognos är oklart. I en dansk studie fann man att kvinnor som genomgick en tidig graviditet hade en sämre bröstcancerprognos än kvinnor som födde senare under livet, även när data justerades för konventionella prognostiska faktorer. Antalet födda barn i sig själv verkade inte påverka prognosen.

Avbrytande av en graviditet hos en patient med bröstcancer påverkar inte sjukdomsprognosen men kan underlätta en tidig cytostatikabehandling eftersom cytostatikabehandling i första trimestern kraftigt ökar risken för missbildningar hos barnet eller fetal utvecklings-

störning sekundärt till att utvecklingen av placenta hämmas. Inducerad abort kan därför vara en viktig del av behandlingen hos en patient med diagnos tidigt i graviditeten för att underlätta optimal terapi av cancer.

Efter behandling för bröstcancer råder man ofta kvinnor till att inte bli gravida inom de närmaste 1-2 åren. Detta är framför allt baserat på att man vill undvika att kvinnor, som har de mest aggressiva tumörsjukdomarna, tidigt får återfall. Man har inte funnit att kvinnor som blir gravida efter en diagnos av bröstcancer har en sämre prognos. Frågan är dock svår att studera då det sannolikt finns en bias i bedömningar (s.k. healthy woman effect) i och med att det är företrädesvis patienter med en god prognos som väljer att bli gravida. Patienter bör inte bli gravida under bröstcancerbehandlingen med cytostatika eller hormonterapi. Efter behandling med cytostatika kan utvecklingen av placenta påverkas upp till ett år efter avslutad terapi, så att en risk föreligger för att få lågviktiga, utvecklinshämmade barn. Cytostatikaterapi kan framkalla oregelbundna menstruationer eller en för tidig menopaus. En åldersrelation föreligger så att kvinnor över 40 års åldern lättare drabbas av bestående menstruationsbortfall.

Tidstrender

Reproduktiva faktorer är bland de starkaste determinanterna för risken för bröstcancer. Sekulära trender i barnafödande har stor betydelse för bröstcancerincidensen och genom att åldern för första fullgångna graviditeter ytterligare har stigit i yngre födelsekohorter kan man förvänta att incidensen för bröstcancer kommer att fortsätta att stiga de nästa 5-10 åren i Sverige.

Tidigdiagnostik av bröstcancer

I studier av befolkningar där kvinnor deltar i befolkningsbaserade bröstcancerscreening har reproduktiva riskfaktorer inte visat samma starka effekter som i studier där patienter inkluderats efter att ha diagnosticerats med symtom.

Kvinnor med icke invasiv bröstcancer (cancer in situ) har generellt uppvisat samma riskfaktorprofil som kvinnor med invasiv bröstcancer.

FAKTARUTA

Reproduktiva faktorer som åldern vid första fullgångna graviditeten och antalet barn utgör några av de starkaste riskfaktorerna vid bröstcancer. Kvinnor med familjär/hereditär bröstcancer uppvisar inte samma skydd av graviditeter.

Inducerade eller spontana aborter verkar inte öka risken för bröstcancer.

En bröstcancer diagnosticerad under eller nära en graviditet har en sämre prognos än hos andra unga kvinnor med bröstcancer.

En graviditet efter en bröstcancerdiagnos försämrar inte säkert prognosen. En kvinna bör dock avrådas från att bli gravid under terapi och närmaste året efter bröstcancerbehandlingen.

Moderns hormonmiljö under graviditeten kan ha betydelse för avkommans risk för bröstcancer.

HRT och bröstcancerrisk

Leif Bergkvist

Litteratursökningar för SBU-rapporten gjordes i Medline för perioden 1995 – maj 2001. I en första omgång användes sökstrategier med söktermen "hormone replacement therapy/adverse effects" kombinerat med "breast neoplasms/chemically induced". Begränsning gjordes till metaanalyser, randomiserade kontrollerade studier, epidemiologiska studier resp. alla prospektiva studier samt i vissa fall översiktsartiklar.

De granskade epidemiologiska studierna värderades enligt på förhand uppställda kriterier vad gäller delområdena definition av studiebas, val av fall och kontroller, insamling av data, utförande av analyser, beaktande av validitetsproblem samt tolkning av resultaten. Varje delområde tilldelades poäng på en skala 0 till 3. Endast de studier som erhöll en medelpoäng om 2 eller högre - motsvarande medelhögt eller högt bevisvärde enligt SBUs kriterier togs med. Litteratursökningen resulterade i 74 epidemiologiska studier. Av dessa bedömdes 45 uppfylla kraven. Efter publicering av SBU-rapporten har ytterligare 4 epidemiologiska studier och en randomiserad granskats och medtagits i underlaget för denna sammanställning.

Bröstets utveckling regleras av hormoner. En lång rad av de riskfaktorer vi känner till för bröstcancer är relaterade till eller medierade via hormoner (Se kapitlet om riskfaktorer). Hormonterapi kring menopaus kan därför tänkas påverka risken att utveckla bröstcancer. Frågan har belysts i en stor metaanalys från Collaborative Group of Hormonal Factors in Breast Cancer (1) och i en systematisk översikt från SBU (2). Sedan denna publicerats har ytterligare information kommit från bl a pågå-

ende randomiserade studier. I det följande ges en översikt över kunskapsläget såsom det ser ut för närvarande.

Duration

En mängd studier visar att korttidsbehandling med östrogen eller östrogen-gestagen i kombination inte medför någon ökad risk för bröstcancer, men att risken ökar med ökande behandlingstid. Detta visades tydligt i en stor metaanalys (1), baserad på resultat från 51 olika epidemiologiska studier och omfattade över 50 000 kvinnor med bröstcancer och 110 000 utan, och har bekräftats i senare studier (3-5). Riskökningen blir påvisbar efter ungefär 5 års behandling och den relativa risken blir 1.5 – 2.5 efter 10-15 års behandling. Om detta översätts i termer av absolut risk för kvinnor i Sverige, skulle det innebära att risken att utveckla bröstcancer för kvinnor mellan 50 och 75 års ålder skulle öka med 0.5-2 procentenheter med 10-15 års behandling. I en grupp på 1000 50-åriga kvinnor skulle 70 utveckla bröstcancer utan HRT och 75-90 med HRT förutsatt att de använt HRT under 10-15 år (2).

Riskökningen är störst under pågående behandling, och minskar successivt efter avslutning (1-4, 6, 7).

Preparattyp, dos och kombinationsbehandling

Man har inte kunnat visa att risken för bröstcancer skiljer sig åt mellan olika typer eller doser av östrogen. I motsats till vad som gäller vid endometriecancer har kombinationsbehandling med östrogen och gestagen inte

kunnat visas minska överrisken för bröstcancer, t ex i den stora metaanalysen (1) eller en stor svensk studie (8). Senare studier har snarast stärkt en misstanke om att kombinationsbehandling ytterligare ökar bröstcancer-risken (5, 6, 9-13). Den stora amerikanska randomiserade studien (Women's Health Initiative) avbröts i förtid bland annat p g a ofördelaktiga effekter på bröstet i gruppen som fått kombinationsbehandling. Det är oklart om kontinuerlig behandling eller sekventiell medför störst riskökning, och de två publicerade studierna har visat olika resultat (8, 12). Kvinnor som genomgått hysterektomi bör behandlas med östrogen enbart.

Tumörkaraktistika

De tumörer som utvecklas under pågående eller nyss avslutad behandling med östrogen eller östrogen-gestagen kombinationsbehandling har möjligen en lite gynnsammare profil än andra tumörer. Data är dock divergerande från att tumörer uppkomma under HRT behandling är mindre och har färre körtelmeta-staser än de som uppstår utan relation till HRT (14-17) till inget sådant samband (18-21). Fler receptorpositiva tumörer har i vissa studier beskrivits under HRT (14, 22) men en majoritet har inte hittat ett sådant samband (8, 15, 17-20, 23). Även beträffande tumörgrad finns divergerande resultat i olika studier (14, 18, 20, 24).

Mammografi

I Sverige idag diagnosticeras ungefär hälften av alla bröstcancerar med hjälp av mammografiscreening. Mammografi är också ett mycket viktigt hjälpmedel vid den kliniska diagnostiken av cancer. En viktig förutsättning för en välfungerande screeningverksamhet är att undersökningen har en hög sensitivitet och specificitet. Flera retrospektiva studier (25-31) och tre prospektiva randomiserade studier (32-34) har visat att bröstens mammografiska täthet ökar under HRT behandling, vilket sannolikt försämrar den diagnostiska säkerheten med mammografi.

Prognos

Prognosen för tumörer uppkomma under pågående eller nyss avslutad HRT behandling har visats vara något bättre än för tumörer som uppkommit spontant (35). Det finns dock metodologiska fallgropar vid tolkning både av prognosen och tumörkaraktistika som måste beaktas. Det är möjligt att kvinnor som använder HRT är bättre övervakade och mer hälso-medvetna är andra kvinnor, och detta gör att tumörerna upptäcks i ett tidigare stadium (lead-time bias). Den bättre prognosen och de snällare tumörkaraktistika kan därför vara en effekt av detta och inte av behandlingen i sig.

Mortalitet

Ett mera robust mått på effekten av HRT behandling skulle kunna vara mortalitet i bröstcancer. Även detta mått är dock svårvärderat, speciellt vid jämförelse mellan en grupp kvinnor med HRT och befolkningen i övrigt. Eftersom östrogenbehandling till bröstcancerbehandlade kvinnor anses vara kontraindicerat, kommer mortaliteten i en HRT behandlad grupp av kvinnor att mätas endast hos de som fått bröstcancer efter start av behandling. I bakgrundsbefolkningen däremot utgörs mortalitetssiffrorna av en kombination av de som fått sin diagnos under motsvarande tid som de HRT behandlade kvinnorna och de som fått sin diagnos många år tidigare. Bakgrundsmortaliteten är därför falskt för hög vid jämförelse med en cohort av HRT behandlade kvinnor, och jämförelsetalen falskt för låga. Studier som jämfört mortaliteten bland HRT behandlade kvinnor har inte funnit någon ökad mortalitet, snarare sänkt, trots högre incidens (36-40). En studie har försökt korrigera för de ovan nämnda mekanismerna, och de justerade risktalen ökade, men nådde fortfarande inte upp till någon ökad mortalitetsrisk upp till tio år efter behandlingsstart (41). Jämförelser över tid har visat att mortaliteten under de första tio till tolv åren är lägre eller likvärdig med bakgrundsbefolkningen men därefter högre (42). I en nyligen publicerad studie

omfattande en dryg million brittiska kvinnor varav hälften använt HRT, noterades en högre mortalitet i bröstcancer bland exponerade än oexponerade (6).

Experimentella data

Vid laboratorieförsök med bröstcancerceller har östrogen en stimulerande effekt på tillväxthastigheten. Om gestagen sätts till mediet hämmas tillväxten. Gestagen har alltså antiproliferativa egenskaper och kan anses som en antiöstrogen verkande substans. In vivo är dock effekten av kombinationsbehandling omvänd, dvs proliferation i bröstvävnad är som högst under lutealfasen då bröstet påverkas av både östrogen och gestagen (43, 44). Det är dock fortfarande till stor del okänt hur regleringen av det normala bröstet påverkas av östrogen och gestagen och mer forskning behövs inom detta område (Se separat kapitel).

HRT till tidigare bröstcancerbehandlade kvinnor

HRT är kontraindicerat till kvinnor som behandlats för bröstcancer. Data från retrospektiva studier av kvinnor som trots detta fått HRT efter en bröstcancer diagnos har inte visat på någon negativ prognostisk effekt (45). Recidiv och överlevnaden har varit helt jämförbar med obehandlade kvinnor i motsvarande stadier av sjukdomen. Inga säkra slutsatser kan dock dras, då dessa studier är utförda på selekterade kvinnor, antingen med en mycket stark önskan att få behandling pga uttalade klimakteriebesvär, eller med förhållandevis beskedliga tumörer, där behandlande läkare bedömt riskerna som små, eller med ett långt fritt intervall sedan diagnos. Två stora svenska randomiserade undersökningar, HABITS

och Stockholmsstudien, har avbrutits i december 2003 efter att säkerhetskommittén rapporterat en överrisk för återfall i den östrogenbehandlade gruppen i HABITS studien. Studieansvariga beslöt därför omedelbart att avbryta ytterligare inklusion i studien, och rekommendera de patienter som stod på östrogen att avsluta behandlingen. Tidigare bröstcancerbehandling är därför fortsatt att betrakta som en kontraindikation till substitutionsbehandling med östrogen.

FAKTARUTA

Behandling med östrogen eller östrogen-gestagen kombination medför en ökad risk för utveckling av bröstcancer. Risken ökar med ökande duration (**evidensgrad 1**)

Risken vid kombinerad östrogen-gestagen behandling är likvärdig med eller kanske något större än vid enbart östrogen behandling (**evidensgrad 2**)

Tumörkaraktistika, prognos och mortalitet för bröstcancer som uppstår i samband med HRT behandling synes vara något gynnsammare än för bröstcancer som uppstår utan samband med sådan behandling (**evidensgrad 3**)

Bröstens mammografiska täthet ökar vid HRT behandling, vilket kan försvåra tolkningen av mammografin (**evidensgrad 1**)

Tidigare genomgången bröstcancerbehandling utgör en kontraindikation för östrogen-gestagenbehandling (**evidensgrad 2**)

Referenser

1. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350(9084):1047-59.
2. SBU, editor. SBU Rapport nr 159. Behandling med östrogen; 2002.
3. Olsson H, Bladstrom A, Ingvar C, Moller TR. A population-based cohort study of HRT use and breast cancer in southern Sweden. *Br J Cancer* 2001; 85(5):674-7.
4. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *Jama* 2002;287(6):734-41.
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002;288(3):321-33.
6. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362(9382):419-27.
7. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332(24):1589-93.
8. Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami HO, Persson I. Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen- progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 1999;81(3):339-44.
9. Olsson HL, Ingvar C, Bladstrom A. Hormone replacement therapy containing progestins and given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden. *Cancer* 2003;97(6): 1387-92.
10. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2000;152(10):950-64.
11. Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L, Bergstrom R, Schairer C. Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *Cancer Causes Control* 1999;10(4):253-60.
12. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(4):328-32.
13. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *Jama* 2000;283(4): 485-91.
14. Gajdos C, Tartter PI, Babinszki A. Breast cancer diagnosed during hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 2000;95(4):513-8.
15. Holli K, Isola J, Cuzick J. Low biologic aggressiveness in breast cancer in women using hormone replacement therapy. *J Clin Oncol* 1998;16(9):3115-20.
16. Magnusson C, Holmberg L, Norden T, Lindgren A, Persson I. Prognostic characteristics in breast cancers after hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1996;38(3):325-34.
17. O'Connor IF, Shembekar MV, Shousha S. Breast carcinoma developing in patients on hormone replacement therapy: a histological and immunohistological study. *J Clin Pathol* 1998;51(12):935-8.
18. Bilimoria MM, Winchester DJ, Sener SF, Motykie G, Sehgal UL, Winchester DP. Estrogen replacement therapy and breast cancer: analysis of age of onset and tumor characteristics. *Ann Surg Oncol* 1999;6(2):200-7.
19. Bonnier P, Bessenay F, Sasco AJ, Beedassy B, Lejeune C, Romain S, et al. Impact of menopausal hormone-replacement therapy on clinical and laboratory characteristics of breast cancer. *Int J Cancer* 1998; 79(3):278-82.
20. Cobleigh MA, Norlock FE, Oleske DM, Starr A. Hormone replacement therapy and high S phase in breast cancer. *Jama* 1999;281(16): 1528-30.
21. LeBlanc ES, Viscoli CM, Henrich JB. Postmenopausal estrogen replacement therapy is associated with adverse breast cancer prognostic indices. *J Womens Health Gend Based Med* 1999;8(6):815-23.
22. Lower EE, Blau R, Gazder P, Stahl DL. The effect of estrogen usage on the subsequent hormone receptor status of primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 58(3):205-11.
23. Bonnier P, Romain S, Giacalone PL, Laffargue F, Martin PM, Piana L. Clinical and biologic prognostic factors in breast cancer diagnosed during postmenopausal hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1995;85(1):11-7.
24. Harding C, Knox WF, Faragher EB, Baildam A, Bundred NJ. Hormone replacement therapy and tumour grade in breast cancer: prospective study in screening unit. *Bmj* 1996;312(7047):1646-7.
25. Leung W, Goldberg F, Zee B, Sterns E. Mammographic density in women on postmenopausal hormone replacement therapy. *Surgery* 1997;122(4): 669-73; discussion 673-4.
26. Lundstrom E, Wilczek B, von Palffy Z, Soderqvist G, von Schoultz B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: differences according to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(2):348-52.

27. Lundstrom E, Wilczek B, von Palffy Z, Soderqvist G, von Schoultz B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: effects of continuous combination, unopposed transdermal and low-potency estrogen regimens. *Climacteric* 2001;4(1):42-8.
28. Persson I, Thurfjell E, Holmberg L. Effect of estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on mammographic breast parenchymal density. *J Clin Oncol* 1997; 15(10):3201-7.
29. Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, Gilliland FD, Wiest PW, Kelsey CA, et al. Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. *Radiology* 1998;209(2):511-8.
30. Rutter CM, Mandelson MT, Laya MB, Seger DJ, Taplin S. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation, and continuing use of hormone replacement therapy. *Jama* 2001;285(2): 171-6.
31. Sala E, Warren R, McCann J, Duffy S, Luben R, Day N. High-risk mammographic parenchymal patterns, hormone replacement therapy and other risk factors: a case-control study. *Int J Epidemiol* 2000;29(4):629-36.
32. Freedman M, San Martin J, O'Gorman J, Eckert S, Lippman ME, Lo SC, et al. Digitized mammography: a clinical trial of postmenopausal women randomly assigned to receive raloxifene, estrogen, or placebo. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(1):51-6.
33. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, Singh HR, Olson LK, Gatewood O, et al. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. *Ann Intern Med* 1999;130(4 Pt 1):262-9.
34. Laya MB, Gallagher JC, Schreiman JS, Larson EB, Watson P, Weinstein L. Effect of postmenopausal hormonal replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern. *Radiology* 1995;196(2):433-7.
35. Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Bergstrom R, Krusemo UB. Prognosis after breast cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen-progestogen replacement therapy. *Am J Epidemiol* 1989;130(2):221-8.
36. Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Patchefsky A, Kessler H, Nicolaou N, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: effect on diagnosis and outcome in early-stage invasive breast cancer treated with conservative surgery and radiation. *J Clin Oncol* 1999;17(6):1680-8.
37. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336(25):1769-75.
38. Jernstrom H, Frenander J, Ferno M, Olsson H. Hormone replacement therapy before breast cancer diagnosis significantly reduces the overall death rate compared with never-use among 984 breast cancer patients. *Br J Cancer* 1999;80(9):1453-8.
39. Rodriguez C, Calle EE, Patel AV, Tatham LM, Jacobs EJ, Thun MJ. Effect of body mass on the association between estrogen replacement therapy and mortality among elderly US women. *Am J Epidemiol* 2001;153(2):145-52.
40. Schairer C, Adami HO, Hoover R, Persson I. Cause-specific mortality in women receiving hormone replacement therapy. *Epidemiology* 1997;8(1):59-65.
41. Yuen J, Persson I, Bergkvist L, Hoover R, Schairer C, Adami HO. Hormone replacement therapy and breast cancer mortality in Swedish women: results after adjustment for 'healthy drug-user' effect. *Cancer Causes Control* 1993;4(4):369-74.
42. Schairer C, Gail M, Byrne C, Rosenberg PS, Sturgeon SR, Brinton LA, et al. Estrogen replacement therapy and breast cancer survival in a large screening study. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(3):264-70.
43. Soderqvist G. Effects of sex steroids on proliferation in normal mammary tissue. *Ann Med* 1998;30(6): 511-24.
44. Stanford JL, Thomas DB. Exogenous progestins and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):98-107.
45. Col NF, Hirota LK, Orr RK, Erban JK, Wong JB, Lau J. Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2357-63.

Finns det alternativ till östrogenbehandling vid vegetativa besvär?

Mats Hammar och Elizabeth Nedstrand

Sökstrategier:

Sökning har skett i PubMed med användande av sökorden menopause, alternatives, flushes. I huvudsak har endast studier som använt dubbel-blind randomiserad teknik använts men i vissa fall har sådana studier inte funnits tillgängliga – eller är inte möjliga att använda med de frågeställningar som ställts upp, varvid prospektiva, kontrollerade, randomiserade, öppna studier använts.

Inledning:

Uppemot hälften av alla kvinnor får idag hormonell substitutionsbehandling (HRT) kring menopaus. En del kvinnor kan av medicinska orsaker, såsom bröstcancer eller tromboembolisk sjukdom, inte använda HRT, och söker därför alternativa behandlingar. Det finns därför anledning att utveckla, utvärdera och tillämpa alternativa behandlingar.

Vad orsakar de vegetativa besvären?

Nära 75% av alla kvinnor får i anslutning till menopausen vegetativa besvär (värmevallningar och svettningar), som oftast går över efter några år men hos 20% kvarstår i 15 år eller längre (1,2). Kvinnor med behandlad bröstcancer har snarast mer symptom än kvinnor i allmänhet (3). En amerikansk fall-kontroll studie (4) fann bland 110 kvinnor med bröstcancer att dessa hade 5 gånger större sannolikhet att ha vegetativa besvär. Sannolikt orsakas detta av den adjuvanta behandlingen.

Orsaken till de vegetativa symptomen är ännu ej helt klarlagd men en minskad stabilitet i temperatur-regleringscentrum i hypotalamus är involverad. Minskade östrogenkoncentrationer har betydelse men är inte den direkta orsaken, även om man tyckt sig se att kvinnor med högre östrogennivåer före menopaus får mer symptom och överviktiga kvinnor med högre östrogennivåer efter menopaus i vissa studier i mindre utsträckning utvecklar symptom. Neurotransmittorn β -endorfin har föreslagits stabilisera temperaturregleringen. Östrogen upprätthåller bildningen av β -endorfin, varför minskade östrogennivåer efter menopaus leder till sänkt produktion av β -endorfin, vilket därmed kan göra termostaten labil (5). Vid en plötslig sänkning i termostatens inställning gör sig kroppen av med energi genom att vidga ytliga hudblodkärl och avge strålningsenergi till omgivning och genom att initiera svettning, som leder till energikrävande avdunstning.

En orsak till att vissa kvinnor besväras av vegetativa symptom medan andra har mindre eller inga besvär kan vara skillnader i hanteringen av stress, d.v.s. hur väl kvinnorna kan hantera påfrestningar som t.ex. plötsliga kroppsliga signaler kan leda till. Kvinnor med bröstcancer är utsatta för påtaglig stress, som kan förknippas med ökad psykisk och psykologisk ohälsa, åtminstone under de första åren efter diagnos (6). Detta torde också kunna försämra förmågan till stresshantering.

Hur många kvinnor använder östrogenbehandling?

Förskrivningen av HRT har ökat kraftigt under de senaste decennierna. I egna studier fann vi att 7% av 52- och 54-åriga kvinnor använde HRT 1982 (7), 10% av 55-65 åriga kvinnor 1988 men ytterligare 10% hade prövat men avslutat behandlingen p.g.a. rädsla för biverkningar och cancer eller efter avrådan från sin läkare (8). Knappt 10 år senare hade 40% av kvinnor, 55 och 56 år gamla, prövat HRT (9) och tre år senare hade 48% av postmenopausala 55-56 åriga kvinnor pågående HRT (10). Således har östrogenanvändningen länge ökat i vårt land, men det finns anledning att tro att ökningen stagnerar eller t.o.m. övergår i en minskning. Orsaken är rapporter om ökad risk för bröstcancer bland HRT användande och uppgifter om att HRT åtminstone inte i det korta perspektivet skyddar mot hjärt-kärl sjukdom som vi tidigare trott (11,12), vare sig i en primärpreventiv eller en sekundärpreventiv, prospektiv studie. Dessutom finns kvinnor som av medicinska orsaker inte bör tillrådas HRT, t.ex. kvinnor med tromboembolisk sjukdom eller bröstcancer, även om HRT enligt vissa retrospektiva studier inte ökar risken för cancerrecidiv.

Används alternativa behandlingsmetoder?

Stadberg och medarbetare (13) rapporterade att 45% av göteborgskvinnor prövat alternativa behandlingsmetoder mot övergångsbesvär och att c:a hälften av dessa hade pågående behandling när studien gjordes. I en studie från 1995 hade 20% av Linköpingskvinnor prövat alternativa behandlingar mot värmevallningar och 5% använde sådan behandling vid enkättillfället (9). Mest använda preparat var Remifemin®, Melbrosin® och Glanique® (jättenattljusolja med gammalinolensyra). Cirka hälften av kvinnorna som prövat alternativbehandling uppgav att de inte hade haft någon nytta av behandlingen medan hälften ansåg att behandlingen haft viss eller bra effekt. Av de 30 kvinnor som behandlats för bröst-

cancer i materialet hade fyra prövat alternativbehandling och två av dem ansåg att behandlingen hade lindrat besvären. Det är alltså ingen tvekan om att kvinnor prövar alternativa behandlingar, en del med bra effekt, andra utan effekt på övergångsbesvär.

Vad vet vi om alternativa behandlingsmetoder?

I en stor litteraturgenomgång av komplementära och alternativa behandlingar mot övergångsbesvär hade man sökt på MEDLINE mellan 1966-2002 och British Library mellan 1985-2000. Man fann 29 kontrollerade, randomiserade studier av behandling mot övergångsbesvär; 12 gällde soja eller sojalextrakt, 10 gällde olika örter och 7 rörde andra alternativa behandlingar (14).

Kosttillskott: Substanter med östrogenliknande effekter – fytoöstrogener som isoflavoner och lignaner - finns i olika typer av livsmedel. Prekursorer till isoflavoner finns t.ex. i soja och andra bönor, klöver och alfalfa. Prekursorer till lignaner finns i säd, linfrö, frukt och grönsaker mm. Tarmbakterier konverterar isoflavoner till okonjugerade aktiva isoflavoner som daidzin och genestein och aktiverar också lignanerna. Det höga intaget av sojaprodukter i Asien har föreslagits vara orsaken till att få asiatiska kvinnor rapporterar vegetativa besvär och även att såväl bröst- som prostatacancer är ovanligt. Detta skulle kunna förklaras av att fytoösstrogenerna är svaga östrogenagonister och ger en partiell östrogenblockad under fertil ålder (och minskad cancer-risk) och en viss östrogenstimulering efter menopaus (och mindre vegetativa besvär).

En litteraturgenomgång identifierade 11 studier av isoflavoner eller sojaprodukter mot vegetativa besvär och en studie hade undersökt effekten på vaginalepitelet (14). Bara 3 av 8 studier som följt effekten på antalet vallningar under längre tid än 6 veckor kunde påvisa att soja minskade antalet vallningar mer än placebo, men doser och typ av kosttillskott varierade mycket mellan studierna. En dubbel-blind, randomiserad studie med 75 kvin-

nor visade 61% reduktion av antalet vallningar i gruppen som fick sojaextrakt (med 70 mg genestein och daidzin/dag) mot 21% reduktion i placebo gruppen efter 16 veckors behandling (15). Däremot fann en amerikansk studie med 155 kvinnor som behandlats för bröstcancer att sojabaserade tabletter under fyra veckor inte minskade flusher bättre än placebo (16).

Naturmedel. Vissa naturmedel innehåller substanser med östrogenliknande effekter, såsom fytoöstrogener, med affinitet fr.a. till östrogenreceptor- β , medan andra sannolikt mest åstadkommer placeboeffekter. Många naturmedel innehåller örtextrakt från jättenattljus, ginseng, rödklöver eller silverax. En engelsk randomiserad, dubbel-blind studie visade ingen skillnad mellan 4 x 500 mg Jättenattljusolja/dag (*Oenothera biennis* med gamolinolensyra, som är en prostaglandinprekursor, och 10 mg naturligt vitamin E) eller placebo i 6 månader mot vallningar hos 56 postmenopausala kvinnor (17). En australisk grupp fann att en kinesisk behandling med väldefinierade medicinska örter snarast hade mindre effekt på antalet vallningar på 12 veckor än placebo (18). En svensk placebokontrollerad studie kunde inte visa någon effekt på antalet värmevallningar av ginseng, men en viss förbättring av sinnesstämningen (19).

Effekter av silverax (*Cimicifuga racemosa*) på övergångsbesvär har studerats i fyra kontrollerade studier i form av naturläkemedlet Remifemin, vars innehåll och dos av aktiv substans dock varierat över tiden och därmed mellan de olika studierna. Den enda placebokontrollerade studien undersökte 85 kvinnor med bröstcancer (59 hade tamoxifen) och fann ingen skillnad i ändring av antal vallningar eller FSH och LH koncentrationer mellan grupperna (20). Ett par studier har visat stimulering av vaginalepitelet med denna behandling (21,22) talande för stimulering av östrogenreceptorer. Trots att man föreslagit att ett isoflavon med östrogena effekter ingår har man inte med säkerhet kunnat identifiera något sådant innehåll (23).

Rödklöver innehåller fytoöstrogener som daidzein och genistein. En enkel-blind studie visade att 80 mg/dag isoflavoner från röd-klöver (*Trifolium pratense*) (Promensil) minskade vallningar med 60% efter 16 veckor och 16% minskning i placebogruppen (24). Två australiska studier kunde däremot inte visa någon skillnad i effekt på vallningar mellan placebo och extrakt från röd-klöver under 12 veckor med randomiserad cross-over teknik (25,26).

Sammantaget finns alltså motstridiga resultat av behandling av vegetativa besvär med naturmedel och kosttillskott med fytoöstrogener, troligen ett resultat av mycket olika beredningar och doser. Skall vi tillråda kvinnor att använda naturmedel eller kosttillskott med östrogena effekter måste vi dessutom samtidigt kunna ange riskerna med dem. Behöver vi t.ex. ge gestagentillskott för att förhindra endometrieproliferation när naturläkemedel används? För att svara på detta fordras prospektiva, randomiserade, placebokontrollerade undersökningar varvid man följer inte bara effekter på värmevallningar utan också på mammografisk brösttätthet, bröstspänningar, blödningsmönster och påverkan på endometriet. Vi har inte funnit några sådana publicerade studier.

Akupunkturbehandling: Akupunktur är en gammal behandlingsmetod som använts vid fr.a. smärttillstånd, som numera prövats mot övergångsbesvär. Metodens smärtlindrande effekt hänger troligen samman med effekter på den hypotalamiska β -endorfinbildningen, vilket också gör metoden intressant när det gäller de vegetativa besvären vid menopaus. Vi har funnit att elektrostimulerad akupunktur under 8 veckor minskade antalet vallningar/dygn till ungefär hälften med kvarstående effekt under minst tre månader (27). Vi fann också att dygnsurinutsöndringen av den kraftigt kärllvidgande neuropeptiden Calcitonin gene-related peptide minskade parallellt med att antalet vallningar minskade. I en senare studie med 12 veckors behandling sågs god effekt hos knappt 80% av kvinnorna, vars besvär (antal vallningar/dygn) minskade med

över 80% (28). Behandlingseffekten kvarstod under 6 månaders uppföljning. Liknande resultat erhöles i en studie av 38 kvinnor med bröstcancer och besvärande vegetativa symptom (29). Andra grupper har kunnat bekräfta att akupunktur minskar vallningar hos kvinnor efter menopaus, t.ex. en schweizisk öppen studie med 11 kvinnor som fick behandling i 5 veckor (30). En italiensk grupp har rapporterat minskat antal vallningar under akupunkturbehandling hos 15 kvinnor med tamoxifenbehandling (31).

Regelbunden motion: En annan åtgärd som påverkar bildning av β -endorfin är regelbunden motion. Vi har i två olika studier sett att regelbundet motionerande kvinnor hade mindre postmenopausala besvär än kvinnor i allmänhet (32,33). I en liten pilotundersökning fann vi också att kvinnor minskade sina vegetativa besvär ungefär med 50% när de började motionera regelbundet minst 3 gånger/vecka (34).

Tillämpad avslappning: Att inte alla kvinnor besväras av värmevallningar och svettningar kan delvis tänkas bero på olikheter i deras sätt att hantera stress, s.k. "stresscoping". Kvinnor som hade mycket vegetativa besvär hade signifikant sämre stresshantering än kvinnor utan sådana besvär. När kvinnor med mycket besvär fick HRT förbättrades inte stresshanteringen, talande emot att besvären påverkade "stresscoping" (35). Denna stresshantering kan eventuellt förbättras med speciella beteendeterapeutiska metoder och det finns enstaka rapporter om effekter av avslappningsträning vid värmevallningar och svettningar. Freedman och Woodward (36) beskrev dämpande effekt på värmevallningarna av ändrad andningsteknik; s.k. "paced respiration". Tekniken skulle enligt författarna utöva sin effekt via α_2 -receptorerna, dvs samma väg som α_2 -stimuleraren Clonidin (37).

Vi har funnit att s.k. tillämpad avslappning (TA) minskar vegetativa besvär hos postmenopausala kvinnor i allmänhet (38,39) och även hos kvinnor som behandlas för bröstcancer (29). I en studie randomiserades

38 kvinnor med bröstcancer och vegetativa besvär mellan att behandlas 12 veckor med akupunktur eller TA. Kvinnorna tränade TA i grupp 1 timme/vecka med stegrande svårighetsgrad och uppmanades att träna själva hemma dagligen. Redan efter fyra veckor sågs en minskning av antalet vallningar/dygn och effekten förbättrades under hela behandlingsperioden. Totalt 14 av från början 19 postmenopausala kvinnor med bröstcancer genomförde träningsprogrammet och följdes upp efter 12 och 24 veckor ytterligare. Antalet vallningar/dygn minskade från 9.2 (95% CI 6.6-11.9) före behandling till 4.5 (95% CI 3.2-5.8) vid 12 veckor och 3.9 (95% CI 1.8-6.0) 24 veckor efter avslutad behandling: I undergruppen med fem kvinnor som hade tamoxifen sågs samma minskning av besvären (39). Mekanismerna bakom dessa effekter är inte klarlagda.

Andra farmakologiska behandlingar av vegetativa besvär.

Några läkemedel finns att pröva som alternativ till HRT. Aslaxen och Frankendal (40) fann signifikant bättre effekt av medroxyprogesteronacetat (MPA- t.ex. i Depo-Provera[®]) 100 mg x 2 i 12 veckor än av placebo på vegetativa besvär hos 21 kvinnor med endometrie-cancer. Bertelli et al (41) rapporterade att MPA 500 mg i.m. varannan vecka i 6 veckor liksom megestrolacetat (Megace[®]) per os 40 mg/dag i 6 veckor minskade antalet vallningar med över 80%. Gestagenbehandling av vegetativa besvär kan passa utmärkt till kvinnan med tidigare endometrie-cancer eller tromboembolisk sjukdom, medan gestagener inte är något självklart alternativ till HRT hos kvinnor med bröstcancer, eftersom gestagener också stimulerar bröstvävnad.

Clonidin (Catapresan[®]), en central α_2 -agonist, har i placebokontrollerade studier visat sig kunna reducera värmevallningar i dosen 25-50 μ g x 2-3 (37,42). Kvinnorna blev inte helt besvärsfria utan deras antal vallningar minskade med 20-30%. I en studie randomiserades 194 postmenopausala kvinnor med

bröstcancer och tamoxifenbehandling till behandling med clonidin 100 µg/dag eller placebo under 8 veckor (43). Antalet vallningar minskade signifikant mer med clonidin än med placebo (37% respektive 20% efter 4 veckor och 38% respektive 24% efter 8 veckor). Däremot rapporterade kvinnorna som fått clonidin signifikant mer sömnproblem. En dubbel-blind studie visade att clonidin transdermalt minskade antalet flusher med 20% men gav mer muntorrhet, förstoppning, klåda under plåstret och dåsigheit än placebo (44).

Dopaminantagonisten Veraliprid har i okontrollerade studier signifikant minskat förekomsten av flusher (45). Behandlingen finns inte tillgänglig i Sverige och ger risk för extrapyramidala biverkningar.

Flera olika SSRI preparat har prövats mot vegetativa besvär. Loprinzi och medarbetare (46) undersökte 81 kvinnor med minst två vallningar/dag och risk eller behandling för bröstcancer. Kvinnorna fick fluoxetin (Fluoxetin®, Fontex®, Seroscand®) 20 mg/dag eller placebo i fyra veckor i en dubbel-blind, randomiserad cross-over studie. En "flash score" (antalet vallningar x skattad svårighetsgrad) minskade med 50% med fluoxetin och med 36% med placebo. I en annan studie från samma grupp (47) jämfördes tre olika doser av venlafaxin (Efexor®) med placebo hos 191 kvinnor med bröstcancer och vegetativa besvär. Den högsta dosen minskade "flash score" med 61% efter 4 veckors behandling.

Paroxetin (Seroxat®) 10-20mg/dygn minskade på 5 veckor antalet vallningar med 67% i en öppen studie av 27 kvinnor med bröstcancer (48).

En två x fyra veckors cross-over studie från Mayokliniken kunde inte visa bättre effekt av vitamin E (800IU/dygn) än av placebo hos 105 kvinnor med bröstcancer och värmevallningar (49).

Antikolinergika har en specifik svettkörtelhämmande effekt och har tidigare använts i form av Bellergal Retard®, och idag som Belladonna Ergotamin. Dessa preparat har anekdotiskt beskrivits kunna minska vegetati-

va besvär, men vi har endast hittat en publicerad studie där man beskriver att man oftast inte ser någon påtaglig effekt av behandlingen (50). Antikolinergika i tillräcklig dos för att hämma svettkörtlarnas aktivitet ger dessutom som regel besvärande biverkningar i form av muntorrhet, obehag i ögonen både från slemhinnor och i form av ackommodationssvårigheter.

I en dubbel-blind, cross-over studie fann man ingen skillnad i effekt på vallningar mellan alfa-metyl dopa och placebo hos 24 kvinnor (51).

Det är kanske lättare att nå effekt på de vegetativa besvären med hjälp av "levnadsråd" till kvinnor som inte kan ta östrogen. Såväl koffein som rökning ökar metabolismen av östrogen och sänker således den befintliga, cirkulerande mängden östrogen. Dessa vanliga "njutningsmedel" kan därmed vara en av flera faktorer som bidrar till kvinnans besvär.

Man skall inte i detta sammanhang glömma bort att även om det föreligger kontraindikationer för generell östrogenterapi så saknas i princip kontraindikationer mot lokal östrogenterapi med lågpotenta östrogeners såsom östriol. I princip kan därför alla kvinnor med lokala vaginala besvär och/eller besvär från urethra och blåsa på grund av atrofi erbjudas sådan behandling.

FAKTARUTA

Det finns endast få alternativa behandlingar vid vegetativa besvär!

- Gestagener som depåpreparat eller per os minskar besvären, och kan vara lämpliga efter endometrieccancer eller tromboembolisk sjukdom (evidensgrad II)
- Naturmedel och kosttillskott innehållande fytoöstrogener har i tillräcklig dos troligen effekt på vegetativa besvär, troligen via stimulering av en östrogenreceptor (evidensgrad II)
- Clonidin, 25-50 µg x 2-3 reducerar antalet vallningar mer än placebo, men oftast endast med c:a 30% (evidensgrad II)
- SSRI preparat minskar antalet vallningar bättre än placebo, ner till som bäst hälften (evidensgrad II)
- Akupunktur minskar antalet vallningar med 50-75 % hos uppemot 80 % av dem som behandlas och effekten kvarstår oftast minst ett halvår (evidensgrad III).
- Beteendeterapi som tillämpad avslappning minskar antalet vallningar med c:a 70 % med kvarstående effekter minst 6 månader (evidensgrad III)
- Förändrad livsstil kan vara av värde och inkluderar användandet av nikotin, koffein och motion (evidensgrad III-IV)
- Kom ihåg att det i princip alltid går att behandla de lokala vaginala besvären med lågpotent östrogen – östriol (evidensgrad II)

Referenser

- 1 Berg G, Gottvall T, Hammar M & Lindgren R. Climacteric symptoms among women aged 60-62 in Linköping, Sweden in 1986. *Maturitas* 1988;10: 193-199.
- 2 McKinley S, Brambilla D, Posner J. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992;14:103-15.
- 3 Lore RR, Cameron B, Levanthal H. Symptoms associated with tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1991;151:1842-7.
- 4 Harris PF, Remington PL, Trentham-Dietz A, Allen CI, Newcomb PA. Prevalence and treatment of menopausal symptoms among breast cancer survivors. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23:501-9.
- 5 Wyon Y, Frisk Y, Lundeberg T, Theodorsson E, Hammar M. Postmenopausal women with vasomotor symptoms have increased urinary excretion of Calcitonin Gene-related Peptide. *Maturitas* 1998; 30:289-94
- 6 Walker LG, Walker MB, Ogston K, Heys SD, Ahsee AK, Miller ID, Huchon AW, Sarkar TK, Eremin O. Psychological, clinical and pathological effects of relaxation training and guided imagery during primary chemotherapy. *Brit J Cancer* 1999;80:262-8.
- 7 Hammar M, Berg G, Fåhraeus L and Larsson-Cohn U. Climacteric symptoms in an unselected sample of Swedish women. *Maturitas* 1984;6:345-350,
- 8 Lindgren R, Berg G, Hammar M, Zuccon E. Hormonal replacement therapy and sexuality in a population of Swedish postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:292-297.
- 9 Hammar M, Brynhildsen J, Dabrosin L, Frisk Y, Lindgren R, Nedstrand E, Wyon Y. Hormone replacement therapy and previous use of oral contraceptives among Swedish women. *Maturitas* 1996; 25: 193-199.
- 10 Ekblad S, Bergendahl A, Enler P, Ledin T, Möller C, Hammar M. Disturbances in postural balance are common in postmenopausal women with vasomotor symptoms. *Climacteric* 2000; 3:192-198.
- 11 Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F et al for the HERS Study Group. Statin therapy, cardiovascular events and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002;105:2962-7.
- 12 Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
- 13 Stadberg E, Mattsson LÅ, Milsom I. The prevalence and severity of climacteric symptoms and the use of different treatment regimens in a Swedish population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:442-8.
- 14 Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;137:805-13.

- 15 Faure ED, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double-blind randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2002;9:329-34.
- 16 Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, Knost JA, Sloan JA, LaVasseur BI, Swan D, Krupp KR, Miller KD, Novotny PJ. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flushes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol* 2000;18:1068-74.
- 17 Chenoy R, Hussain S, Tayob Y, O'Brian PM, Moss MY, Morse PF. Effect of gamolenic acid from evening primrose oil on menopausal flushing. *BMJ* 1994;308:501-3.
- 18 Davis SR, Briganti EM, Chen RQ, Dalais FS, Bailey M, Burger HG. The effects of Chinese medical herbs on postmenopausal vasomotor symptoms of Australian women. A randomized controlled trial. *Med J Aust* 2001;174:68-71.
- 19 Wiklund IK, Mattsson LA, Lindgren R, Limoni C. Effects of a standardized ginseng extract on quality of life and physiological parameters in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled trial. *Swedish Alternative Medicine Group. Int J Clin Pharmacol Res* 1999;19:89-99.
- 20 Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, Klaus L, Vahdat L, Kinne D, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2739-45.
- 21 Warnecke G. Beeinflussung Klimakterischer Beschwerden durch ein Phytotherapeutikum: Erfolgreiche Therapie mit Cimicifuga-Monoextrakt. *Med Welt* 1985;36:871-4.
- 22 Stoll W. Phytopharmakon influences atrophic vaginal epithelium-double-blind study-Cimicifuga vs. estrogenic substances [German]. *Therapeutikon* 1987;1:23-31
- 23 Kennelly EJ, Baggett S, Nuntanakom P, Ososki AL, Mori SA, Duke J, et al. Analysis of thirteen populations of black cohosh for formononetin. *Phyto-medicine* 2002;9:461-7.
- 24 van der Weijer P, Barentsen R. Isoflavones from red clover (Promensil) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas* 2002;42:187.
- 25 Baber RJ, Templeman C, Morton T, Kelly GE, West L. Randomized placebo-controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. *Climacteric* 1999;2:85-92.
- 26 Knight DC, Howes JB, Eden JA. The effect of Promensil, an isoflavone extract, on menopausal symptoms. *Climacteric* 1999;2:79-84.
- 27 Wyon Y, Lindgren R, Lundeberg T, Hammar M. Effects of acupuncture on climacteric vasomotor symptoms, quality of life and urinary excretion of neuropeptides among postmenopausal women. *Menopause* 1995; 2; 3-12.
- 28 Wyon Y, Wijma K, Nedstrand N, Hammar M. A comparison of acupuncture and oral estradiol treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Climacteric* 2004;7:153-164.
- 29 Nedstrand E, Wijma K, Wyon Y, Hammar M. Vasomotor symptoms decrease in women with breast cancer randomized to treatment with applied relaxation or electro-acupuncture: a preliminary study. *Climacteric* 2005;8:243-250.
- 30 Dong H, Ludicke F, Comte I, Campana A, Graff P, Bischof P. An exploratory pilot study of acupuncture on the quality of life and reproductive hormone secretion in menopausal women. *J Altern Complement Med* 2001;7:651-8.
- 31 Porzio G, Trapasso T, Martelli S, Sallusit E, Piccone C, Mattei A, Di Stanislao C, Ficorella C, Marchetti P. Acupuncture in the treatment of menopause-related symptoms in women using tamoxifen. *Tumori* 2002;88:128-30.
- 32 Hammar M, Berg G and Lindgren R. Does physical exercise influence the frequency of postmenopausal hot flushes? *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavia* 1990, 69;409-412.
- 33 Ivarsson T, Spetz A-C, Hammar M. Physical exercise and vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Maturitas* 1998;29;139-46.
- 34 Lindh-Åstrand L, Nedstrand E, Wyon Y, Hammar M. Vasomotor symptoms and quality of life in previously sedentary postmenopausal women randomized to physical activity or estrogen therapy. *Maturitas* 2004;48:97-105.
- 35 Nedstrand E, Wijma K, Lindgren M, Hammar M. The relationship between stress-coping and vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Maturitas* 1998;31:29-34.
- 36 Freedman R, Woodward S. Behavioral treatment of menopausal hot flushes: Evaluation by ambulatory monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:436-439.
- 37 Clayden JR, Bell JW, Pollard P. Menopausal flushing: Double-blind trial of a non-hormonal medication. *Br Med J* 1974;i:409.
- 38 Wijma K, Melin A, Nedstrand E, Hammar M. Treatment of menopause symptoms with applied relaxation: a pilot study. *J Behav Ther Exp Psychiat* 1997;28:251-261.
- 39 Nedstrand E, Wijma K, Wyon Y, Hammar M. Applied relaxation and oral estradiol treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Maturitas* 2005;51(2):154-62.
- 40 Aslaksen K, Frankendal B. Effect of oral medroxyprogesterone acetate on menopausal symptoms in patients with endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982;61:423-8.
- 41 Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L, Bergaglio M, Sismondi P, Biglia N, Ventutini S, Porcile G,

- Pronzato P, Costantini M, Rosso R. Intramuscular depot medroxyprogesterone versus megestrol for the control of postmenopausal hot flashes in breast cancer patients: a randomized study. *Ann Oncol* 2002;13:883-8.
- 42 Tulandi T, Lal S, Kinch RA. Effect of intravenous clonidine on menopausal flushing and luteinizing hormone secretion. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:854.
- 43 Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ, Kirshner JJ, Pierce HI, Dragalin V, Morrow GR. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med* 2000;132:788-93.
- 44 Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Veeder MH, Miser AW, Mailliard JA, Michalak JC, Dose AM, Rowland KM Jr, Burnham NL. Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol* 1994;12:155-8.
- 45 Verbeke K, Dhont M, Vandekerckhove D. Clinical and hormonal effects of long-term veralipride treatment in post-menopausal women. *Maturitas* 1988;10:225-230.
- 46 Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, Halyard MY, Pruthi S, Novotny PJ, Rummans TA. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002;20:1578-83.
- 47 Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DI, Novotny PJ, Dakhil SR, Rodger K, Rummans TA, Christensen BJ. Venlafaxin in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:2025-6.
- 48 Stearns V, Isaacs C, Rowland J, Crawford J, Ellis MJ, Kramer R, Lawrence W, Hanfelt JJ, Hayes DF. A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride (Paxil) in controlling hot flashes in breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2000;11:17-22.
- 49 Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, Sloan JA, Veeder MH, Egner JR, Fidler P, Stella PJ, Swan DK, Vaught NL, Novotny P. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998;16:495-500.
- 50 Smith JA Jr. A prospective comparison of treatment for symptomatic hot flashes following endocrine therapy for carcinoma of the prostate. *J Urol* 1994;152:132-4.
- 51 Andersen O, Engebretsen T, Solberg VM, Orbo A. Alpha-Methyl dopa for climacteric hot flashes. A double-blind, randomized, cross-over study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:405-9.

