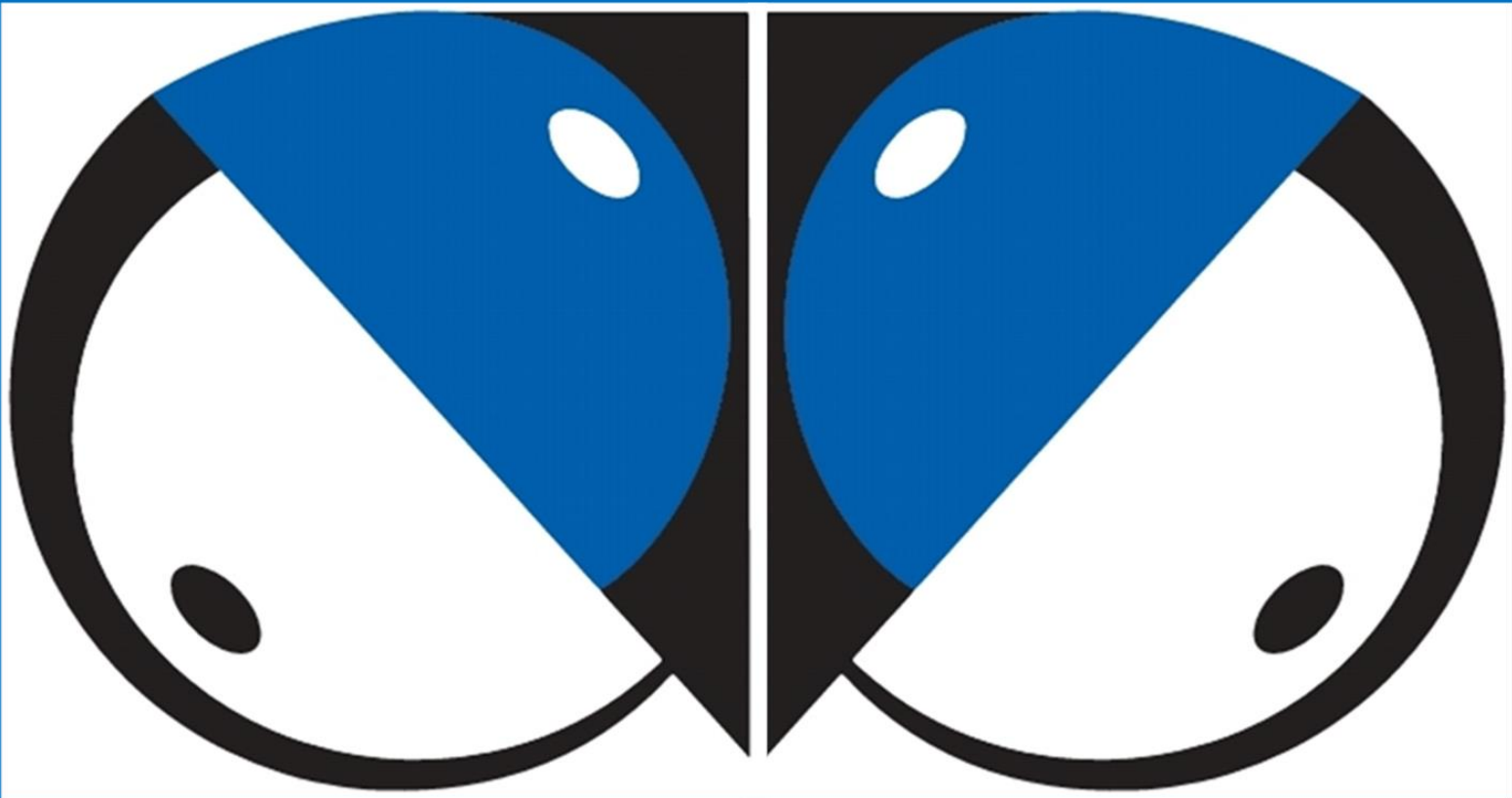


RINTASYÖVÄN VALTAKUNNALLINEN
DIAGNOSTIIKKA- JA HOITOSUOSITUS

2023

Suomen Rintasyöpäryhmä RY



Finnish Breast Cancer Group

Sisällysluettelo

TYÖRYHMÄ	4
Päivitysversio 1/2023	5
Päivitysversio 2/2022	5
PÄIVITYSVERSIO 1/2022	5
Päivitysversio 1/2021	5
PÄIVITYSVERSIO 2/2019	5
PÄIVITYSVERSIO 1/2019	5
RINTASYÖVÄN YLEISYYS, ENNUSTE, RISKITEKIJÄT JA EHKÄISY	7
Rintasyövän yleisyys ja ennuste	7
Rintasyövän riskitekijät	8
Rintasyövän ehkäisy	9
RINTASYÖVÄN DIAGNOSTIIKKA	11
Kolmoisdiagnostiikka	11
Mammografia ja rintojen ultraäänitutkimus	11
Kiireellisyysluokittelu ja mammografiaindikaatiot	12
Paksuneulanäyte	13
Kainalon UÄ	13
Rintojen magneettikuvaus	14
Magneettikuvauksen hyväksytyjä käyttöaiheita:	14
Erikoistilanteet rintadiagnostiikassa	15
PATOLOGIAN ALAN TUTKIMUKSET	18
Paksuneulabiopsia	18
Pikanäytetutkimus	18
Leikkauspreparaatin käsittely	19
Rintasyövän histologinen luokitus	19
Rintasyövän pTNM-levinneisyysluokitus	20
Rintasyövän biologiset alatyypit	23
Invasiivisten karsinoomien ennustetekijät	23
Rintasyövän leikkauspreparaatin vastaamiseen suositeltu taulukko	25
PRIMAARI KIRURGINEN HOITO	31
Rinnan säästävä kirurgia; invasiivinen karsinooma, DCIS ja Pagetin tauti	31
Rintaa säästävän leikkauksen esteet	32
Säästävän leikkauksen toteutus	32
Rinnan poistoleikkaus	33
Leikkausmarginaalit	34

Rintarekonstruktio	36
Rinnan rekonstruktio menetelmät	36
IMUSOLMUKELEVINNEISYYDEN SELVITTÄMINEN JA KAINALON IMUSOLMUKEMETASTAASIEN LEIKKAUSHOITO	39
Vartijasolmukebiopsia	39
DCIS ja Pagetin tauti	40
Kainalo evakuaatio	41
Kainalo evakuaation laajuus	43
Kainalokirurgia potilaalla, jolla aiemman rintasyöpäleikkauksen jälkeinen paikallinen uusiutuma	43
RINTASYÖVÄN POSTOPERATIIVINEN SÄDEHOITO	45
Rinnan säästävän leikkauksen jälkeinen sädehoito	45
Tehoste	46
Koko rinnan poistoleikkauksen (mastektomian) jälkeinen sädehoito	46
Imusolmukealueiden sädehoito	47
Sädehoito DCIS:n leikkauksen jälkeen	47
RINTASYÖVÄN NEOADJUVANTTIHOITO	49
PATOLOGIA	49
Preoperatiiviset tutkimukset	49
Postoperatiivinen hoitovasteen arviointi ja raportointi	49
KUVANTAMINEN	52
LÄÄKEHOITO	54
LEIKKAUSHOITO	60
RINTASYÖVÄN LIITÄNNÄISLÄÄKEHOITO	63
Liitännäislääkehoidon suuntaviivat levinneisyyden ja biologisen rintasyöpätyypin mukaan:	64
Solunsalpaajahoito	64
Trastutsumabi	65
Hormonaalinen liitännäishoito	66
LUUSTOLÄÄKKEET LIITÄNNÄISHOIDOSSA	69
TULEHDUKSELLINEN ELI INFLAMMATORINEN RINTASYÖPÄ	71
LIITÄNNÄISLÄÄKEHOITO DCIS- JA LCIS- MUUTOKSISSA	74
LEVINNEEN RINTASYÖVÄN HORMONAALINEN HOITO	75
LEVINNEEN RINTASYÖVÄN SOLUNSALPAAJAHOITO	78
HER2-POSITIIVISEN LEVINNEEN RINTASYÖVÄN HOITO	82
LEVINNEEN RINTASYÖVÄN PALLIATIIVINEN HOITO	84
Palliatiivinen sädehoito	84
Etäpesäkkeet aivoissa tai selkäydinkanavassa	84
Levinneen rintasyövän leikkaushoito	85

Pleuranesteily ja askites	86
Kivun lääkkeellinen hoito	86
LUUSTOLÄÄKITYS LEVINNEESSÄ RINTASYÖVÄSSÄ.....	88
PERINNÖLLINEN RINTASYÖPÄ.....	90
Riskiä vähentävä mastektomia	91
Ehkäisevä munanjohtimien ja munasarjojen poisto	91
Perinnöllisen rintasyövän hoito	92
Perinnöllisen rintasyövän seuranta	92
MIESTEN RINTASYÖPÄ	94
RINTASYÖPÄPOTILAAN SEURANTA LIITÄNNÄISHOITOJEN JÄLKEEN	96
Seurannan tarkoitus	96
Seurannan toteutus	96
Rintakuvausseuranta	97
Muut tutkimukset seurannan aikana	97
Hoitojen jälkeisiä ongelmia	98
Rintasyövän uusiutuminen tai sen epäily	99
RINTASYÖPÄ JA RASKAUS.....	100
Raskaus sairastetun rintasyövän jälkeen	100
Fertiliteettineuvonta ennen rintasyöpähoitoja ja hoitojen jälkeen	101
Vahingossa raskaaksi rintasyöpähoitojen aikana.....	101
Raskauden aikana todettu rintasyöpä	102
RINTASYÖPÄPOTILAAN HORMONIKORVAUSHOITO JA VAIHDEVUOSIOIREIDEN HOITO	104

TYÖRYHMÄ

Aittomäki Kristiina	dosentti, erikoislääkäri, HUS, Kliinisen genetiikan yksikkö
Auvinen Päivi	dosentti, erikoislääkäri, KYS, Syöpäkeskus
Heikkilä Päivi	dosentti, erikoislääkäri, HYKS, Patologian yksikkö
Hukkinen Katja	dosentti, erikoislääkäri, HUS, Kuvantaminen
Huovinen Riikka	dosentti, erikoislääkäri, TYKS, Syöpäklinikka
Jahkola Tiina	dosentti, erikoislääkäri, HYKS, Plastiikkakirurgian klinikka
Joensuu Heikki	professori, erikoislääkäri, HYKS, Syöpäkeskus
Joukainen Sarianna	erikoislääkäri, KYS, Kirurgian klinikka
Jukkola Arja	professori, erikoislääkäri, TAYS, Syöpätautien klinikka
Karihtala Peeter	dosentti, erikoislääkäri, OYS, Syöpätautien klinikka
Kärjä Vesa	dosentti, erikoislääkäri, KYS, Syöpäkeskus
Lahdenperä Outi	dosentti, erikoislääkäri, TYKS, Syöpäklinikka
Leidenius Marjut	professori, erikoislääkäri, HYKS, Rintarauhaskirurgian yksikkö
Mattson Johanna	dosentti, erikoislääkäri, HYKS, Syöpäkeskus
Niinikoski Laura	LT, erikoislääkäri, HYKS, Rintarauhaskirurgian yksikkö
Pöyhönen Minna	dosentti, erikoislääkäri, HUS, Kliinisen genetiikan yksikkö
Skyttä Tanja	LT, erikoislääkäri, TAYS, Syöpätautien klinikka
Sudah Mazen	dosentti, erikoislääkäri, KYS, Kliininen radiologia
Tanner Minna	dosentti, erikoislääkäri, TAYS, Syöpätautien klinikka
Tengström Maria	LT, erikoislääkäri, KYS, Syöpäkeskus
Vaalavirta Leila	dosentti, erikoislääkäri, HYKS, Syöpäkeskus
Vehmanen Leena	LT, erikoislääkäri, HYKS, Syöpäkeskus

Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2018 on osittain päivitetty seuraavasti:

PÄIVITYSVERSIO 1/2023

(Päivitetty 21.04.2023)

-Lääkehoito/ Rintasyövän neoadjuvanttihoito

PÄIVITYSVERSIO 2/2022

(Päivitetty 1.12.2022)

- Kainalokirurgia potilaalla, jolla aiemman rintasyöpäleikkauksen jälkeinen paikallinen uusiutuma

PÄIVITYSVERSIO 1/2022

(Päivitetty 30.5.2022)

- Solunsalpaajahoito
- Kolmoisdiagnostiikka

PÄIVITYSVERSIO 1/2021

(Päivitetty 01.06.2021)

- Strukturoitu PAD-lausunto-suositus
- Neurofibromatoosi-1 (NF-1) syndroomaan sairastavat naiset on lisätty korkeaan riskiryhmään
- Levinneen Rintasyövän Hormonaalinen Hoito
- Rintasyövän Neoadjuvanttihoito


PÄIVITYSVERSIO 2/2019

(Päivitetty 02.12.2019)

- Levinneen Rintasyövän Hormonaalinen Hoito
- Levinneen Rintasyövän Solunsalpaajahoito
- Mammografian ikäraja on 35v. (aikaisemmin 30v.)

PÄIVITYSVERSIO 1/2019

Rintasyöpäryhmän kokouksessa 22.1.2019. Päivitetyt osat ovat:

- 
- Rintasyövän Diagnostiikka
 - Imusolmukelevinneyden Selvittäminen Ja Kainalon Imusolmukemetastaasien Leikkaushoito
 - Neoadjuvanttihoito
 - Perinnöllinen Rintasyöpä
 - Etäpesäkkeet Aivoissa Tai Selkäydinkanavassa
 - Luustolääkkeet Liitännäishoidossa (korkea uusimisriski (N+ tai T3/4) on täsmennetty 2.6.2019)

RINTASYÖVÄN YLEISYYS, ENNUSTE, RISKITEKIJÄT JA EHKÄISY

HEIKKI JOENSUU


RINTASYÖVÄN YLEISYYS JA ENNUSTE

Rintasyöpä on yleisin naisten syöpä ja syöpäkuolemien aiheuttaja maailmassa. Noin 25 % kaikista naisten syöivistä on rintasyöpiä ja noin 15 % naisten syöpäkuolemista on rintasyövän aiheuttamia. Rintasyövän ilmaantuvuus on kääntynyt laskuun useissa länsimaissa mahdollisesti vähentyneen hormonikorvaushoidon käytön myötä, mutta rintasyöpä yleistyy monissa Etelä-Amerikan, Afrikan ja Aasian maissa. Noin puolet rintasyöivistä todetaan nykyään kehittyvissä maissa. Suomen Syöpärekisterin saamien ilmoitusten mukaan vuonna 2014 diagnosoitiin Suomessa n. 5000 naisen rintasyöpää ja 25 miehen rintasyöpää. Rintasyövän ikävakioitu ilmaantuvuus on noin 2,3-kertaistunut Suomessa viimeisten 40 vuoden aikana. Rintasyövän ilmaantuvuus on Suomessa ja muissa Pohjoismaissa maailman korkeimpia. Ilmaantuvuutta lisää jonkin verran seulonnassa tapahtuva yli diagnostiikka. Yli diagnostiikan määrästä on voitu tehdä vain arvioita, eikä sen ole katsottu ylittävän seulonnan hyötyjä.

Rintasyöpään sairastuneen ennuste on Suomessa Euroopan parhaimpia. Suomen Syöpärekisterin tiedostojen avulla laskettu suhteellinen 5-vuotiselossaololuku normaaliväestöön verrattuna oli vuosina 2012-2014 todetuilla rintasyöpäpotilailta 91 %, ja 10-vuotiselossaololuku 85 %. Ikävakioitu kuolleisuus on vähitellen pienentynyt noin vuodesta 1990 alkaen noin 30%, ja oli 27 100,000 henkilöä kohti vuonna 2014. Kuitenkin edelleen noin 800 naista menehtyy vuosittain rintasyöpään. Suomalaisen naisen vaara kuolla rintasyöpään elämänsä aikana on noin 2 %.

Kirjallisuutta:

1. <https://syoparekisteri.fi/>
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, ym. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Available from: <https://www.iarc.fr/?s=globocan>
3. Forouzanfar M, Foreman K, Delossantos AM, ym. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2011;387:1461-84.



4. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. [Lancet 2012; 380:1778-86.](#)

RINTASYÖVÄN RISKITEKIJÄT

Rintasyövän riskitekijöitä tunnetaan useita. Monilla sairastuneista ei silti ole yhtään tunnettua riskitekijää, joten osa riskitekijöistä on tuntemattomia. Osa syövästä saattaa syntyä sattumalta ilmaantuneiden mutaatioiden seurauksena. Rintasyövän riskitekijät saattavat vaihdella syövän eri biologisissa alatyypeissä.

Rintasyöpään sairastumisen vaaraa lisäävät ikä, varhainen menarkeikka, lapsettomuus, ensisynnytys myöhäisellä iällä, korkea vaihdevuosi-ikä ja mammografiassa todettu tiivis rintakudos. Postmenopausaalisilla naisilla veren suuri estrogeenipitoisuus on yhteydessä suurentuneeseen rintasyöpävaaraan. Vaihdevuosioireiden hoitamiseksi annettu hormonikorvaushoito lisää rintasyövän vaaraa, etenkin jos hoito on kestänyt yli viisi vuotta ja sisältää sekä estrogeenia että progestiinia. Pelkkää estrogeenia sisältävään hormonikorvaushoitoon liittyvä riski lienee pienempi kuin yhdistelmävalmisteisiin liittyvä riski. Toisaalta estrogeenihoito ilman progestiinia lisää kohtusyöpävaaraa. E-pillereiden käyttö lisää rintasyöpäriskiä hieman. Postmenopausaalisilla naisilla lihavuus on yhteydessä suurentuneeseen riskiin, samoin alkoholin runsas käyttö. Rintasyövän vaara lisääntyy noin 10 % kutakin päivittäin kulutettua alkoholiannosta kohti (yksi annos on noin 10 g etanolia). Yhtä päivittäin kulutettua alkoholiannosta kohti rintasyövän elinikäinen ilmaantuvuus lisääntyy noin kymmenellä tapauksella 1000 naista kohti. Pitkäkestoinen ja nuorena aloitettu tupakointi suurentanee myös rintasyövän vaaraa. Nuorella iällä annettu rinnan alueen sädehoito esimerkiksi lymfooman takia suurentaa rintasyöpävaaraa.

Pieneen osaan (5–10 %) rintasyövästä liittyy dominantisti periytyvä geenimuutos. Näistä noin 30 %:ssa löytyy joko BRCA1- tai BRCA2-geenin mutaatio, mutta myös useiden muidenkin geenien mutaatiot lisäävät vaaraa sairastua rintasyöpään (kuten PTEN, TP53, CDH1, LKB1, CHEK2, BRIP1, ATM ja PALB2). Proliferatiiviseen mastopatiaan liittyy lievästi suurentunut rintasyöpävaara. Rinnan atyyppiseen duktaaliseen hyperplasiaan (ADH) liittyvä suhteellinen riski on jopa nelinkertainen. Myös lobulaariseen karsinoma in situun liittyy suurentunut rintasyöpävaara.

Kirjallisuutta:

1. National Comprehensive Cancer Network guidelines.

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf

2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, ym. 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.

3. Beral V. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-427.

RINTASYÖVÄN EHKÄISY

Bilateraalinen mastektomia pienentää rintasyöpävaaraa yli 90 %, ja munasarjojen poisto noin 50 %. Näitä leikkauksia käytetään etenkin hoidettaessa periytyvää rintasyöpää. Imetys pienentää rintasyöpävaaraa. Vaaraa pienentää säännöllinen liikunta, ja mahdollisesti runsaasti vihanneksia sisältävä dieetti, mikä auttaa ylläpitämään normaalipainoa.

Selektiiviset estrogeenireseptorin modulaattorit, kuten tamoksifeeni, raloksifeeni ja lasofoksifeeni pienentävät rintasyöpään sairastumisen vaaraa noin 40 %. Suojavaikutus voi jatkua monia vuosia vielä käytön lopettamisen jälkeenkin, mutta rajoittuu estrogeenireseptoria ilmentäviin syöpiin. Näiden lääkkeiden ei ole ainakaan toistaiseksi voitu osoittaa pienentävän rintasyöpäkuolemien määrää tai kokonaiskuolleisuutta, ja niiden käyttöön liittyy haittavaikutuksia ja kustannuksia. Esimerkiksi IBIS-I tutkimuksessa, missä 7154 suuren rintasyöpäriskin naista satunnaistettiin (1:1) saamaan joko tamoksifeenia tai lumetta 5 vuoden ajan, rekisteröitiin keskimäärin 16 vuoden kestoisen seurannan aikana vähemmän rintasyöpiä tamoksifeenia saaneilla naisilla (252 [7.0 %] vs. 350 [9.8 %]), mutta kuolemia mistä tahansa syystä oli numeerisesti enemmän tamoksifeeniryhmässä (182 vs. 166). Tamoksifeeni ei vähentänyt rintasyöpäkuolemien (tamoksifeeniryhmä 31, lumeryhmä 26) tai merkittävien kardiovaskulaaristen tapahtumien määrää (Cuzick ym. 2015). Myös aromataasinestäjien (eksemestaani, anastrotsoli) preventiivinen käyttö estää rintasyövän ilmaantuvuutta, mutta edullista vaikutusta rintasyöpäkuolleisuuteen tai kokonaiskuolleisuuteen ei ole osoitettu.



Kirjallisuutta:

1. Mocellin S, Pilati P, Briarava M, ym. Breast cancer chemoprevention: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Nov 18;108(2)
2. National Comprehensive Cancer Network guidelines. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf
3. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, ym. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014 Mar 22;383(9922):1041-8.
4. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, ym. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):67-75.

RINTASYÖVÄN DIAGNOSTIIKKA

MAZEN SUDAH JA KATJA HUKKINEN

KOLMOISDIAGNOSTIIKKA

Rintamuutosten diagnostiikassa noudatetaan kolmoisdiagnostiikan periaatteita, joihin kuuluvat:

- inspektio ja palpaatio
- kuvantamistutkimukset
- neulanäytteiden histopatologiset tutkimukset

Jos yksikin kolmoisdiagnostiikan osa viittaa pahanlaatuiseen tai jää epävarmaksi, muutos poistetaan kirurgisesti tai soveltuvin osin perkutaanisesti.

MAMMOGRAFIA JA RINTOJEN ULTRAÄÄNITUTKIMUS

Ensisijainen kuvantamismenetelmä rintaoireiden tai löydösten arvioinnissa on mammografia. Naisilla, jotka ovat alle 35-vuotiaita, raskaana tai imettäviä ensisijainen perustutkimus on ultraäänitutkimus.

Kliinisessä mammografiassa radiologin tulee olla läsnä tutkimuksen aikana, ohjeistaa tarvittavat lisäkuvat ja tarvittaessa tehdä jatkotutkimuksena rintojen ultraäänitutkimus. Hyvän kliinisen käytännön mukaista on tehdä kaikki peruskuvantamistutkimukset (mammografia lisäprojektiioineen ja tarvittaessa spottisuurennuskuvoin ja UÄ) samalla potilaskäynnillä, ja käynnin lopussa kertoa potilaalle kuvantamistutkimusten tulokset.

Radiologin lausunnossa tulee olla maininta tuumorin koosta, mahdollisesta multifokaalisuudesta, kainalon imusolmukestatuksesta ja vastakkaisen rinnan mahdollisista löydöksistä. Lausunnossa ilmoitetaan löydöksen sijainti kvadrantin ja kellotaulun mukaan (1-12) ja sen etäisyys nännistä.

Tarkoituksena on, että taudin laajuus kummankin rinnan ja kainaloitten alueella on selvitetty valmiiksi niin, että näiden tutkimusten perusteella hoitava lääkäri voi pääsääntöisesti tehdä tarvittavat hoitoratkaisut ja että potilas voi tarvittaessa mennä suoraan leikkaukseen.

KIIREELLISYYSLUOKITTELU JA MAMMOGRAFIAINDIKAATIOT

Päivystystyyppiset tilanteet

- Septinen rintainfektio tai epäily rinta-absessista: päivystys-UÄ
- Epäily inflammatorisesta karsinoomasta: rinnan turvotus (appelsiini-iho), punoitus ilman kliinisiä mastiittioireita: Kiireellinen lähete; tutkimukset rintayksikössä (1-3 arkipäivää)

Kiireellinen mammografia. < 2 viikkoa, tavoite < 1viikko

Epäily rintasyövästä

- uusi tai muuttunut kyhmy rinnassa tai kainalossa
- uusi nännin tai ihon vetäytyminen
- pitkittynyt nännin tai nännipihan ihottuma (mahdollinen Pagetin tauti)
- spontaanisti ilmaantunut verinen tai kirkas erite rinnasta

Ei-kiireellinen mammografia. < 1 kk

- rinnan tulehdus ei-imettävällä naisella (tulehduksen parannuttua, n. 1 kk antibioottihoidon päättymisestä)
- yli kuukauden kestänyt rinnan jatkuva fokaalinen kipu
- miehen rinnan suureneminen/aristava kyhmy
- epäspesifi kyhmyisyys, joka säilyy seuraavan kuukautiskierron jälkeen

Ei-kiireellinen mammografia. > 1 kk

- rintasyöpäpotilaiden kontrollit oireettomille niin kauan, kun varhaisdiagnostiikasta katsotaan olevan hyötyä, eli korkeintaan 75 - 80 vuotiaaksi
- korkean rintasyöpäriskin omaavat potilaat, joille suositeltu säännöllistä seuranta
- radiologin kirjallisesti suosittamat kontrollit

PAKSUNEULANÄYTE

Kirurgisten ja onkologisten hoitovaihtoehtojen lisääntyminen edellyttää aiempaa yksityiskohtaisempia diagnooseja. Preoperatiivinen diagnoosi ja hoidon suunnittelu perustuvat histologiseen diagnoosiin. Kaikista epäilyttävistä rintamuutoksista ja mahdollisista multifokaalisista pesäkkeistä tulee ottaa kuvantaohjatusti paksuneulanäytteet. Multifokaalista tautia epäiltäessä voidaan biopsoida toisistaan kauimmaisista leesioista. Multisentrisissä biopsoidaan kaikki suspektit leesiot. Paksuneulabiopsia otetaan 14G:n neulalla. Paksuneulanäytteitä tulee ottaa useita: solideista pesäkkeistä vähintään kolme näytettä. Näytteenoton yhteydessä tulee aina varmistaa, että neula on läpäissyt kohteen.


Ohutneulabiopsiaa ei suositella. Sen käyttö tulee rajata vain kystadiagnostiikkaan ja harvinaisiin tilanteisiin, joissa paksuneulabiopsian käyttö ei ole teknisesti mahdollista.

Mikäli epäilyttävä muutos ei näy ultraäänessä, kudoksenäytteet tulee ottaa mammografiaohjatusti stereotaktisesti. Mikrokalkkimuutoksista otetun stereotaktisen biopsian diagnostinen osuvuus on parempi 10-11G:n neulalla tehdyllä vakuumiaspiraatiobiopsiatekniikalla (VAB) kuin tavallisella paksuneulabiopsialla, minkä vuoksi VAB on kalkkia sisältävien muutosten biopsiassa suositeltavampi menetelmä. VAB-näytteitä tulee ottaa useita, vähintään kuusi. Kalkkimuutosten biopsian yhteydessä on neulanäytteistä otettava aina preparaattikuva, jolla varmistetaan, että kalkkeutumia on saatu riittävästi näytteeseen. Pienet hyvänlaatuiset tai riskileesiot ilman atypiaa voidaan kokeneen rintaradiologin toimesta poistaa perkutaanisilla menetelmin kuvantaohjatusti.

KAINALON UÄ

Kainalon ultraäänitutkimus ja tarvittaessa neulanäytteet kuuluvat rintasyövän preoperatiiviseen diagnostikkaan. Imusolmukkeen paksuneulabiopsia on tarkempi tutkimusmenetelmä kuin ohutneulabiopsia. Kainalossa on kuitenkin tärkeitä verisuoni sekä hermorakenteita, joten radiologilta edellytetään kainalon anatomian tuntemusta.

Preoperatiivisesti, rintasyövän kainalon levenneisyyden arvioinnin tavoitteena on löytää UÄ-tutkimuksella ne tapaukset, joissa on ns. suuren imusolmukemetastasoinnin rasite. Imusolmukkeen neulanäyte otetaan ennen rintasyövän leikkausta mikäli kuvantamisessa kyseessä on



T1 (≤ 2 cm) tai T2 (21-50 mm) tasoinen primaarisyöpä ja rintasyövän puoleisessa kainalossa on puolieroa niin että useammassa kuin yhdessä imusolmukkeen kuorikerroksessa on yli 3 mm paksuuntuma, tai yhden imusolmukkeen morfologia on epäilyttävä. Morfologia on epäilyttävä seuraavissa tapauksissa: dislokoitunut tai hävinnyt hilum, kuorikerroksen fokaalinen eksentrisen tai konsentrisen yli 3 mm paksuuntuma. ([Ks. neoadjuvanttihoito](#)); ([Ks. kainalokirurgia](#)).

Mikäli kyseessä on T3 (yli 50 mm) tasoinen tauti, rintasyövän lokaaliresidiivi tai kainalossa on palpoituva imusolmuke, tulee näytteet ottaa herkemmin imusolmukkeesta.

RINTOJEN MAGNEETTIKUVAUS

Rintojen magneettikuvaus (MRI, magnetic resonance imaging) on kuvantamistutkimuksista sensitiivisin invasiivisen syövän toteamisessa, mutta spesifisyys on alhainen. Magneettikuvauksella on taipumus yliarvioida syövän laajuutta, jolloin vaarana on potilaan ylihoito, siksi lisälöydökset tulee varmistaa neulanäytteillä, joko UÄ- tai MRI-ohjatusti. Magneettikuvausta ei suositella tehtäväksi rutiinisti kaikille rintasyöpäpotilaille.

Magneettikuvauksen sensitiivisyys on matalampi DCIS:ssa kuin invasiivisessa karsinoomassa johtuen pääosin pienistä magneettikuvauksessa erottumattomista DCIS-fokuksista. Magneettikuvaus on silti mammografiaa sensitiivisempi myös DCIS-diagnostiikassa. Mammografia, ultraäänitutkimus ja magneettikuvaus eivät ole erikseen tai yhdistettynäkään täysin luotettavia DCIS:n laajuuden arvioimisessa. Usein DCIS:n ympärillä on runsaasti benignejä proliferatiivisia muutoksia, jotka voivat latautua magneettikuvauksessa, ja näiden erottaminen DCIS:sta on vaikeaa, ellei mahdotonta. Vääriä positiivisia tuloksia on raportoitu 11–28 % ja vääriä negatiivisia 17–28 %. DCIS-diagnostiikassa magneettikuvausta tulisi käyttää siis harkiten.

MAGNEETTIKUVAUKSEN HYVÄKSYTTYJÄ KÄYTTÖAIHEITA:


1. Tilanteet, joissa kolmoisdiagnostiikan löydökset ovat ristiriitaisia, tai mammografia- ja ultraäänilöydös ovat vaikeita tulkita ennen säästävää syöpäleikkausta erityisesti premenopausaalisilla naisilla. Tulkintavaikeuksia voivat aiheuttaa lobulaarinen karsinooma tai rinnan tiivis rauhasrakenne.

2. Magneettikuvausseuranta suositellaan potilaille, joilla on korkea rintasyöpäriski (elinikäinen sairastumisriski yli 30%) (ks. [perinnöllisen rintasyövän seuranta](#)), esim: BRCA1/2-geenimutaation kantajat ja BRCA1/2-kantajan ensimmäisen asteen testaamattomat sukulaiset, Li-Fraumenin, Peutz-Jeghers- ja Cowdenin syndroomaa sairastavat naiset, ja heidän ensimmäisen asteen sukulaisensa, sekä ne naiset, jotka ovat saaneet rintakehän alueelle sädehoitoa 10–30 vuoden iässä, esim. lymfoomaa hoidettaessa (rinnat sädekenttäalueella annoksella $\geq 10\text{Gy}$: vuosittain rintojen MRI 25v iästä alkaen mutta aikaisintaan 8 vuotta sädehoidon päättymisen jälkeen. Neurofibromatoosi-1 (NF-1) syndroomaan sairastavat naiset kuuluvat vuosittain MRI-seurantaan 30 vuoden iästä 50 ikävuoteen asti. Mammografiaa suositellaan vuosittain 35 ikävuodesta alkaen MRI:n yhteydessä 50 ikävuoteen asti, jonka jälkeen suositellaan osallistumista seulontamammografiaan kahden vuoden välein.
3. Kainalomestastasointi, jos primääri rintatuumori on tuntematon
4. Tuumorin vasteen arviointi neoadjuvanttihoidolle

ERIKOISTILANTEET RINTADIAGNOSTIIKASSA

- Suurentuneeseen rintasyöpävaaraan viittaavat riskileesiot (lobulaarinen neoplasia, papillooma ja radial scar) poistetaan joko kirurgisesti tai valikoidusti perkutaanisesti kokoneen rintaradiologin toimesta, jolloin varmistetaan, ettei muutos tai sen alueella ole syöpä. Lobulaarisen neoplasian variantit (komedonekroosia sisältävät tai pleomorfiset) poistetaan aina kirurgisesti. Kaikki muutokset, joiden paksuneulabiopsiassa on atypiaa, poistetaan pääsääntöisesti kirurgisesti. Mikäli biopsoitu muutos olikin kokonaisuudessaan poistettu VAB:lla, niin voidaan hyvin valikoiduissa tapauksissa moniammatillisen kokouksen päätöksellä jäädä seurantaan.

- Patologisen rintaeritteen perustutkimukset ovat anamneesin, inspektion ja palpaation lisäksi mammografia ja ultraäänitutkimus, ja tarpeen mukaan spottisuurenuskuvat retroareolaaritulasta. Nännieritteen sytologista tutkimusta ei suositella. Duktografia (galaktografia) on ensisijainen täydentävä tutkimus. Duktografiaohjatusti voidaan tarvittaessa ottaa perkutaanisesti stereotaktiset histologiset näytteet. Duktografian tavoitteena on näyttää mahdollisesti taustalla olevan patologisen prosessin sijainti ja sen laajuus. Duktografian negatiivinen tulos ei sulje pois mikroskooppista papillomatoosia tai maligniteettia. Rintojen magneettikuvausta voidaan harkita, mikäli duktografia ei teknisesti onnistu esim. vetäytyneen nännin vuoksi tai duktografialöydös on normaali eikä selitä jatkuvaa veristä vuotoa.



- Benigni fibroadenooma voi kasvaa lyhyessäkin ajassa. Fibroadenooma voi olla vaikeaa erottaa fylloidituumorista biopsianäytteiden perusteella. Epäilyttävä löydös johtaa kirurgiseen hoitoon. Myös uusi fibroadenoomalöydös postmenopausaalisella naisella, tai nopeasti kasvava, oireileva tai yli 3 cm kokoinen fibroadenooma tulee lähettää rintakirurgin arvioon poistoharkintaa varten.

- Oireileva tai palpoituva tavallinen kysta tyhjenetään ohuella neulalla ja hoidetaan ilmalla. Komplisoituneet kystat (kystassa on lisäkaikuja) varmistetaan aspiraatiolla. Vain verinen saalis tutkitaan sytologisesti, ja tarvittaessa kystan alue merkataan klipsillä, joka auttaa alueen poistossa myöhemmin. Potilas, jolla todetaan verta sisältävä kysta tulee lähettää rintakirurgille. Kompleksikysta, jossa on paksu väliseinä ($\geq 0,5$ mm), tai solidia komponenttia sisältävä kysta biopsoidaan / lähetetään rintakirurgin arvioon. Nämä joko poistetaan perkutaanisesti, kirurgisesti tai niistä otetaan perkutaanisesti histologiset näytteet klipsimerkkausvalmiudessa ennen kirurgista poistoa. Postmenopausaalisten naisten yksittäinen mikrokystaklusteri mieluummin biopsoidaan kuin jäädytään seuraamaan, koska näin suljetaan pois DCIS:n mahdollisuus.

- Pagetin tauti on nännin alueen maligni ihomuutos, jossa on histologisesti karsinoomasoluja intraepidermaalisesti. Pagetin tautiin liittyy joko invasiivinen tai in situ-karsinooma yli 90 %:lla potilaista. Karsinooma voi olla myös perifeerinen tai multisentrinen. Kaikille potilaille tulisi tehdä mammografia ja ultraäänitutkimus. Mikäli nämä tutkimukset ovat negatiivisia tai suunnitellaan rinnan sentraalista osaresektiota, harkitaan preoperatiivista magneettikuvausta.

- Oireettoman potilaan proteesirinnan kuvantamisseuranta ei ole perusteltua. Oireilevan proteesirinnan ensisijainen tutkimus on UÄ. Mikäli löydöksenä on uusi effuusio yli 1 vuosi proteesin laitosta voidaan nestekertymä kokeneen rintaradiologin toimesta tyhjentää ja lähettää tuorenäytteenä lymfoomapatologille. Patologialla nesteestä tehdään CD30 erikoisvärjäys anaplastisen suurisoluisen lymfooman poissulkemiseksi. Magneettikuvausta voidaan harkita ongelmatilanteissa, esim. jos epäillään silikoniproteesin ruptuuraa, tai jos rinnassa on kolmoisdiagnostiikan perusteella epäselviä löydöksiä. Ruptuuraa epäiltäessä magneettikuvauksessa käytetään silikonimplantin edellyttämiä sekvenssejä ja tarvittaessa epäselvissä tapauksissa tehdään myös varjoainetehosteinen dynaaminen tutkimus.

Kirjallisuutta:

1. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, ym. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. [Reston, VA, American College of Radiology; 2013.](#)

2. Koskivuo I, Lääperi A-L, Elberkennou J, ym. Rintojen magneettikuvaus rintasyövän tarkentavassa diagnostiikassa. Halo katsaus. *Suomen Lääkärilehti* 2012;67(9):692–8.
3. Best practice diagnostic guidelines for patients presenting with breast symptoms (2010): <http://www.ncin.org.uk/home>
4. Gonzalez V1, Sandelin K, Karlsson A, ym. Preoperative MRI of the breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer: a prospective, randomized, multicenter study. *World J Surg.* 2014 Jul;38(7):1685-93.
5. Houssami N, Turner RM. Staging the axilla in women with breast cancer: the utility of preoperative ultrasound-guided needle biopsy. *Cancer Biol Med.* 2014 Jun;11(2):69-77.



PATOLOGIAN ALAN TUTKIMUKSET

PÄIVI HEIKKILÄ JA VESA KÄRJÄ

PAKSUNEULABIOPSIA

Paksuneulabiopsia on ensisijainen diagnostinen tutkimus tutkittaessa hyvänlaatuisia tai pahanlaatuisia rintamuutoksia. Mikrokalkkipesäkkeiden tutkimuksessa suositellaan vakuumbiopsioiden ottamista. Histologisesti varmistettu preoperatiivinen diagnoosi vähentää jääleiketutkimuksen tarvetta ja mahdollistaa riittävän laajuisen rintarauhasen toimenpiteen sekä kainaloimusolmukeleikkauksen viiveettömän suorituksen.

Paksuneulabiopsioista voidaan tehdä hormonireseptori-, Ki67- ja HER2-värjäykset. Värjäykset uusitaan leikkauspreparaatista, jos karsinooma on kolmoisnegatiivinen, jos nuorella potilaalla on erilaistumisasteeltaan gradus 3 karsinooma, jos leikkauspreparaatista löytyvän karsinooman morfologia poikkeavaa selvästi biopsiasta. Värjäykset uusitaan myös, jos kyseessä on residiivikarsinooma tai metastaasi.

PIKANÄYTETUTKIMUS

Pikanäytetutkimusta rintatuumorista voidaan käyttää, jos kasvaimesta ei ole preoperatiivista, neulatutkimuksilla varmistettua diagnoosia. Sitä ei kuitenkaan suositella ensisijaiseksi diagnostiseksi menetelmäksi.

Vartijaimusolmuke voidaan tutkia leikkauksen aikana pikanäytteenä tai formaliinifiksaation jälkeen paraffinileikkeinä. Vartijaimusolmukkeen ympäriltä poistetaan rasva mahdollisimman tarkasti. Imusolmuke viipaloidaan kohtisuoraan pituusakselia mahdollisimman ohuiksi siivuiksi (1–2 mm). Kaikki siivut otetaan näytetutkimukseen joko jää- tai paraffinileikkeiksi. Sytokeraatiinivärjäyksestä on apua metastaasien löytämisessä etenkin lobulaarisessa karsinoomassa.

LEIKKAUSPREPARAATIN KÄSITTELY

Leikkausresekaatti tuodaan patologian laboratorioon tuoreena suunnat merkittyinä langoin, klipsein tai piirroksella. Patologi mittaa resekaatin ja maalaa resektiopinnat eri väreillä, minkä jälkeen resekaatti viillellään fiksaation nopeuttamiseksi. Kasvaimen koko mitataan (mm) samoin kuin etäisyydet sivuresektiopintoihin (mm). Fiksaation jälkeen patologi ottaa edustavat näytteet, joiden ottopaikat dokumentoidaan piirroksen tai digikuvaan. Marginaalien määrittämisessä voidaan käyttää useita lähestymistapoja. Mikäli preparaatti lähetetään kauemmas patologian laboratorioon, kirurgin on syytä tehdä viiltoja tuumorialueelle optimaalisen fiksaation, luotettavan diagnoosin sekä reseptorimääritysten varmistamiseksi. Leikkauspreparaattia tutkivalla patologilla tulee olla tiedossa myös preoperatiivisen kuvantamisen löydökset (mikrokalkkialueiden lokalisaatio ja laajuus, tumorien multifokaalisuus ja lokalisaatio).

Patologi dissekoi formaliinissa fiksoidusta kainaloevakuaatiopreparaatista kaikki imusolmukkeet näytteeksi. Imusolmukkeita tulisi löytää yli kymmenen kappaletta. Rintasyöpäkaavakkeen käyttöä suositellaan.

RINTASYÖVÄN HISTOLOGINEN LUOKITUS

Luokitus perustuu WHO:n uusimpaan luokitukseen sekä invasiivisten karsinoomien, että in situ-karsinoomien osalta. Poistomarginaalit on syytä ilmoittaa kaikista invasiivista karsinoomista ja duktaalista in situ-karsinoomasta (DCIS). Invaasioepäilyssä voidaan tehdä immunohistokemiallinen värjäys käyttämällä myoepitelialisolvasta-aineita. Mikroinvaasion (alle 1 mm) määrittämisessä syvemmät leikkeet ja myoepiteelin markerit ovat suositeltavia.

- Invasiivinen duktaalinen karsinooma on yleisin rintasyövän alatyyppeistä (70–80 % invasiivisista syövistä).
- Jos yli 25 % kasvainsoluista on intraduktaalista, ja sitä esiintyy myös varsinaisen tuumorin ulkopuolella, annetaan lisämääreeksi EIC (extensive intraductal component).
- Invasiivisista karsinoomista lobulaarista tyyppiä on noin 10–15 %.
- Lobulaarisen ja duktaalisen karsinooman erotusdiagnoosiin voi helpottaa e-kadherin värjäys, joka on useimmiten negatiivinen lobulaarisessa karsinoomassa.

- Tubulaarisessa, kribriiformisessa ja musinoosissa karsinoomassa soluatyypia on yleensä vähäistä, ja muutkin ennustetekijät viittaavat yleensä suotuisaan ennusteeseen.
- Invasiivinen mikropapillaarinen karsinooma on suonihakuinen ja altis leviämään kainalon imusolmukkeisiin.
- Medullaarisessa karsinoomassa soluatyypia on huomattavaa, mutta ennuste ei oleellisesti poikkea invasiivisen duktaalisen karsinooman ennusteesta.
- Harvinaisempia alatyyppejä ovat metaplastiset sekä sylkirauhastyypiset karsinoomat, jotka ovat lähes aina hormonireseptorinegatiivisia.
- Nännin Pagetin tauti luokitellaan erikseen. Histologisesti siinä todetaan intraepidermaalaisia kasvainsoluja. Yleensä muutokseen liittyy duktaalinen in situ-karsinooma tai invasiivinen karsinooma.
- Muita harvinaisia rinnan pahanlaatuisia kasvaimia ovat sarkoomat ja lymfoomat.

RINTASYÖVÄN PTNM-LEVINNEISYYSLUOKITUS

T = primaarikasvain; p = patologistaanatomisesti varmistettu


- pTX** Primaarikasvaimen kokoa ei ole voitu määrittää
- pT0** Ei viitteitä primaarikasvaimesta
- pTis** Karsinooma on situ
- pTis(DCIS)** Duktaalinen in situ karsinooma
- pTis(Paget)** Pagetin tauti, johon ei liity in situ tai invasiivista karsinoomaa. Muutoin luokitus niiden perusteella.
- pT1** Kasvaimen suurin läpimitta enintään 2 cm (suurimman pesäkkeen perusteella; voi olla multifokaalinen; ei lasketa yhteen)
- pT1mi** Mikroinvaasion läpimitta ei ylitä 1 mm
- pT1a** Kasvain suurempi kuin 1mm mutta ≤ 5 mm

pT1b	Suurempi kuin 5 mm mutta ≤ 10 mm
pT1c	Suurempi kuin 10 mm mutta ≤ 20 mm
pT2	Kasvaimen suurin läpimitta 21–50 mm
pT3	Kasvaimen suurin läpimitta yli 50 mm
pT4	Minkä tahansa kokoinen kasvain, joka kasvaa suoraan ihoon tai rintakehän seinämään. Rintakehän seinämään kuuluvat kylkiluut, kylkivälilihakset ja musculus serratus anterior, mutta ei musculus pectoralis. Ihossa pelkkä dermis-infiltraatio ei riitä luokkaan T4.
pT4a	Kasvain on kiinnittynyt rintakehän seinämään
pT4b	Haavauma, saman rinnan alueella olevat satelliittipesäkkeet tai appelsiini-iho (peau d'orange)
pT4c	pT4a ja pT4b yhdessä
pT4d	Inflammatorinen (tulehduksellinen) karsinooma

N = alueelliset imusolmukkeet

Mikäli luokitus perustuu vain vartijaimusolmukkeiden tutkimukseen, käytetään lisämäärettä sentinel node, esimerkiksi pN0(sn)

pNX	Imusolmukkeita ei voitu tutkia (esim. poistettu aiemmin)
pN0	Ei metastasointia paikallisiin imusolmukkeisiin
ITC	(isolated tumor cells, yksittäiset kasvainsolut imusolmukkeessa) luokitellaan pN0. Tällöin kasvainsolut ovat yksittäin tai muutaman solun rykelmässä, jonka koko ei ylitä 0,2 mm, tai metastaatisten solujen määrä on alle 200. ITC löytyy usein vain immunohistokemiallisissa värjäyksissä.
pN0(i-)	Morfologisessa tutkimuksessa ei todeta yksittäisiä kasvainsoluja (ITC)
pN0(i+)	Morfologisessa tutkimuksessa löydetään yksittäisiä kasvainsoluja (ITC)
pN0(mol-)	Histologisessa tutkimuksessa ei todeta etäpesäkkeitä, ei-morfologisissa tutkimuksissa ei ITC löydöstä

- 
- pN0(mol+)** Histologisessa tutkimuksessa ei todeta etäpesäkkeitä, ei-morfologisissa tutkimuksissa ITC löydös
- pN1** Etäpesäke 1–3 kainaloimusolmukkeessa tai mikroskopiassa todettu etäpesäke kliinisesti negatiivisessa parasternaalisessa vartijaimusolmukkeessa
- pN1mi** Mikrometastaasi $> 0,2$ mm ja ≤ 2 mm ja/tai > 200 solua, ei yli 2 mm
- pN1a** Etäpesäke 1–3 kainaloimusolmukkeessa (näistä ainakin yksi yli 2 mm)
- pN1b** Parasternaalisessa vartijaimusolmukkeessa mikroskopiassa todettu etäpesäke
- pN1c** pN1a ja pN1b yhdessä
- pN2** Etäpesäkkeitä 4–9 kainaloimusolmukkeessa tai kliinisesti todettu etäpesäke parasternaalisessa imusolmukkeessa, kun kainaloimusolmukkeissa ei kasvainta
- pN2a** Etäpesäkkeitä 4–9 kainaloimusolmukkeessa (ainakin yksi yli 2 mm)
- pN2b** Kliinisesti todettu metastaasi parasternaalisessa vartijaimusolmukkeessa, kun kainaloimusolmukkeessa ei ole kasvainta
- pN3** Metastaasit seuraavasti:
- pN3a** Etäpesäkkeitä yli 9 imusolmukkeessa (näistä ainakin yksi yli 2 mm) tai etäpesäke infraklavikulaarisissa imusolmukkeissa
- pN3b** Kliinisesti todettu etäpesäke parasternaalisissa imusolmukkeissa kainalon imusolmukemetastasoinnin yhteydessä, tai etäpesäkkeitä yli 3 kainaloimusolmukkeessa, kun kliinisesti negatiivisesta parasternaalisesta vartijaimusolmukkeesta löytyy mikroskopiassa etäpesäke
- pN3c** Etäpesäke supraklavikulaarisessa imusolmukkeessa

M = etäpesäkkeet paikallisten imusolmukealueiden ulkopuolella

M0 = ei etäpesäkkeitä

RINTASYÖVÄN BIOLOGISET ALATYYPIT

Rintasyövät jaetaan neljään molekylaariseen ja geneettiseen alatyypin: luminal A, luminal B, kolmoisnegatiivinen (triple negatiivinen/basal like) ja HER2-positiivinen. Tämä luokitus on saatu geeniprofiilianalyseistä. Geeniekspressiomenetelmät eivät ole kuitenkaan laajassa kliinisessä käytössä. Karkea jako voidaan tehdä myös pelkästään estrogeeni- ja progesteronireseptoreiden (ER, PR), proliferaation (Ki67) ja HER2 määritysten perusteella.


Suurin osa karsinoomista on luminaalista A-tyyppiä. Luminaaliset karsinoomasolut näyttävät samanlaiselta kuin maitorauhasduktuksen sisemmät (luminaaliset) solut. Luminal A karsinoomissa ER ja/tai PR on positiivinen, HER2 on negatiivinen ja Ki67 on matala. Duktaalisia ja lobulaarisia karsinoomia voi olla kaikissa molekylaarisissa alatyypeissä. Hyväennusteiset alatyypit kuten tubulaarinen, kribriforminen ja musinoottinen karsinooma lukeutuvat luminaaliseen A-tyyppiin.

Luminaalisissa B karsinoomissa ER ja/tai PR on positiivinen, HER2 on positiivinen tai negatiivinen, mutta Ki67 on korkea. Luminaaliset B karsinoomat ovat kookkaampia ja huonommin erilaistuneita kuin luminaaliset A karsinoomat ja niihin liittyy usein p53-geenin mutaatio. Kolmoisnegatiivisista karsinoomista ei löydy hormonireseptoreita (ER ja PR negatiiviset) eikä HER2 ole monistunut. Basal like-karsinoomien solut ovat fenotyyppiltään samanlaisia kuin maitorauhasduktuksen ulommat (basaaliset) solut, jotka ovat sytokeratiini 5/6-positiivisia. Suurin osa kolmoisnegatiivisista karsinoomista on basal like-tyyppiä ja suurin osa basal like-karsinoomista on kolmoisnegatiivisia. Tämän tyyppisillä karsinoomilla on huonompi ennuste kuin luminaalisilla A ja B karsinoomilla. Medullaarinen karsinooma sekä metaplastiset karsinoomat lukeutuvat tähän alaryhmään. HER2-tyyppiset syövät ovat ER ja PR negatiivisia ja HER2 positiivisia. Näillä karsinoomilla on huono ennuste ilman anti-HER2-adjuvanttilääkehoitoa.

INVASIIVISTEN KARSINOOMIEN ENNUSTETEKIJÄT

Ennustetekijät ilmoitetaan PAD-lausunnossa ja mieluiten taulukkomuodossa.

- Kasvaimen suurin läpimitta mitataan mikroskooppilasilta (mm), jos kasvain mahtuu kokonaisuudessaan (makro)blokkiin. Jos kasvain ei mahdu blokkiin, niin halkaisija mitataan makroskooppisesti.

- 
- Imusolmukemetastaasien määrä ilmoitetaan osuutena histologisesti tutkittujen imusolmukkeiden kokonaismäärästä (metastasoituneet/kokonaismäärä). HE-värjäys katsotaan riittäväksi, eikä immunohistokemiallisesti todetuilla pienillä metastaaseilla ole ennusteellista lisäarvoa.
 - Karsinooman histologinen erilaistumisaste määritetään Scarff–Bloom–Richardsonin mukaan; hyvä (gradus I), kohtalainen (gradus II) tai huono (gradus III).
 - Kasvainsolukon imu- tai verisuoni-invaasio sekä epidermisinvaasio (pT4) raportoidaan lausunnossa.
 - Patologi tutkii immunohistokemiallisesti tehdyt estrogeenireseptori-, progesteronireseptori- ja proliferaatioantigeenivärjäykset (ER, PR, Ki67), ja raportoi tuloksen positiivisesti värjäytyneiden tumien prosenttiosuutena. ER- ja PR-värjäyksissä ilmoitetaan keskiarvo. Proliferaatio (Ki67) raportoidaan ilmoittamalla värjäytyneiden kasvainsolujen prosenttiosuus 1-100 % kaikista kasvainsolutumista. Ki67 prosenttiosuuden ollessa matala (<10 %) digitaalisia kuvankäsittelyohjelmia voi käyttää apuna.
 - HER2 onkogeenin yli-ilmentyminen voidaan määrittää ensin immunohistokemiallisesti, ja varmentaa 2+ ja 3+ löydökset in situ-hybridisaatiolla, tai suoraan in situ-hybridisaatiomenetelmillä.
 - Multifokaalisissa karsinoomissa on suositeltavaa tehdä reseptorimääritykset useammasta tuumorista, mikäli näiden alatyypit ja gradus poikkeavat oleellisesti kookkaimmasta tuumoripesäkkeestä.
 - ER-, PR-, Ki67- ja HER2-määritykset ovat potilaan ennusteen ja hoidon kannalta erittäin tärkeitä, minkä vuoksi patologian laboratorion on osallistuttava sisäiseen ja ulkoiseen laaduntarkkailuun. Laboratoriomenetelmien lisäksi asiassa korostuu kudoksenäytteiden oikea käsittely, erityisesti fiksaation aika ja laatu.
 - Geeniekspressiomenetelmät ovat lupaavia, mutta tarvitaan vielä lisää tutkimustyötä näiden kalliiden menetelmien käyttöönottamiseksi kliiniseen työhön.

**RINTASYÖVÄN LEIKKAUSPREPARAATIN VASTAAMISEEN SUOSITELTU
TAULUKKO**

Makroskooppiset piirteet			
Näytteen paino	g	Syöttökenttä	tissuesampleweight
Leikkaustyyppi:	Resektio	Valintalista	tissuesamplotype
	Mastektomia		
Tuumorin koko	Tuumorin koko makrosk.,mm	Syöttökenttä	tumormacroscopicsize
Invasiivinen karsinoma			
Kasvaimen tyyppi:	Duktaalinen	Valintalista	tumorhistologytype
	Lobulaarinen		
	Metaplastinen karsinoma		
	Medullaarinen		
	Apokriininen		
	Neuroendokriininen		
	Invasiivinen mikropapillaarinen		
	Musinoottinen		
	Tubulaarinen		
	Kribriforminen		
	Mixed carcinoma, duktaalinen ja lobulaarinen		
	Mixed carcinoma, lobulaarinen ja duktaalinen		
	Mixed carcinoma, duktaalinen ja musinoottinen		
	Muu		
Histologinen gradus:	1	Valintalista	tumorhistopathologicgrade
	2		
	3		

Invasiivisen karsinooman läpimitta:	Läpimitta, mm	Syöttökenttä	tumorsizelargestdiameter
Suoni-invaasio:	Kyllä	Valintalista	tumorvascularinvasion
	Ei		
Ihoinvaasio:	Haavautuminen		
	Ihon satelliitteja		
	Ei ihon histologiaa		
Monipesäkkeisyys	Kyllä	Valintalista	tumormultifocality
	Ei		
DCIS			
Koko, mm	Läpimitta, mm	Syöttökenttä	dcissizemillimeter
Gradus:	1	Valintalista	dcishistopathologicgrade
	2		
	3		
Mikroinvaasio (ad 1 mm):	Ei	Valintalista	
	Kyllä		
Vaste leikkausta edeltäneelle lääkehoidolle			
	pCR (pTON0)	Valintalista	
	RCB-I		
	RCB-II		
	RCB-III		


Poistomarginaalit, niukin joko invasiiv tai dcis			
kran:	mm	Syöttökenttä	tumormarginscranial
kaud:	mm	Syöttökenttä	tumormarginscaudal
med:	mm	Syöttökenttä	tumormarginsmedial
later:	mm	Syöttökenttä	tumormarginslateral
ant:	mm	Syöttökenttä	tumormarginsanterior
post:	mm	Syöttökenttä	tumormarginsposterior
Muuta			
LCIS:	Kyllä	Valintalista	lobularcarcinomainsitu
	Ei		
Imusolmukkeet			
Vartija, kainalo:		Syöttökenttä	numberofexaminedsentinelnodes
Vartija viereinen:		Syöttökenttä	numberofadjacenttosentinelnodes
loppukainalo:		Syöttökenttä	numberofrestofaxillanodes
Yhteensä:		Syöttökenttä	numberofexaminedlymphnodes
muut:		Syöttökenttä	numberofexaminedparasternalnodes
Suurin (mm)		Syöttökenttä	sizeoflargestnodemetastasis
ECE:	Kyllä	Valintalista	extracapsularextension
	Ei		
Immunohistokemia			

ER %:	%määrä tuumorista	Syöttökenttä	tumormarkerestrogenreceptors
PR % :	%määrä tuumorista	Syöttökenttä	tumormarkerprogesteronereceptors
MIB-1 %:	hotspot%	Syöttökenttä	tumormarkerki-67antigen
c-erbB2 IHC%:	% tuumorista	Syöttökenttä	tumormarkerc- erbb2receptorsarea
c-erbB2 värjäystulos	neg.	Valintalista	tumormarkerc- erbb2receptors
	1+		
	2+		
	3+		
In situ hybridisaatio			
c-erbB2 kopoluku:	alle 4	Valintalista	c-erbb2copynumber
	4-6		
	yli 6		
	ei tehty		
	tilattu		
Ch17 kopoluku:	alle 4	Valintalista	ch17copynumber
	4-6		
	yli 6		
	ei tehty		
c-erbB2/Ch17 suhde	alle 2	Valintalista	c-erbB2ch17ratio
	yli 2		
ISH-tulos:	Neg.	Valintalista	c-erb2ishresult
	Pos.		

Levinneisyys			
pT:	pTis	Valintalista	pathologicalTstage
	pT1mi		
	pT1a		
	pT1b		
	pT1c		
	pT2		
	pT3		
	pT4a		
	pT4b		
	pT4c		
	pT4d		
pN:	pN0	Valintalista	pathologicalnodestatus
	PN1a		
	pN1b		
	pN1c		
	pN2a		
	pN2b		
	pN3a		
	pN3b		
	pN3c		
	Ei imusolmukkeita		
pM:		Valintalista	pathologicaldistantmetastasis

Kirjallisuutta:

1. European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. [Fourth edition \(2006\)](#).

- 
2. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Vijver MJ van de. WHO classification of tumours of the breast. International Agency for Research on [Cancer](#). [Lyon 2012](#).
 3. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S ym. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the genomic health recurrence score in early breast cancer. [J Clin Oncol](#). [2011 Nov 10;29\(32\):4273-8](#).
 4. TNM Classification of malignant tumours. Eighth edition. Wiley Blackwell, Oxford UK 2017.

PRIMAARI KIRURGINEN HOITO

TIINA JAHKOLA, SARIANNA JOUKAINEN JA MARJUT LEIDENIUS

Tavoitteet

Rintasyövän kirurgisen hoidon päämääränä on poistaa rinnasta kasvain riittävin tervekudosemarginaalein ja kainalosta mahdolliset etäpesäkkeet. Leikkauksella pyritään minimoimaan kasvaimen uusiutumisriski rinnan ja kainalon alueella, selvittämään kasvaimen laajuus rinnassa ja taudin levinneisyys imusolmukkeisiin. Leikkaus pyritään tekemään siten, että lisäresektioiden, korjausleikkausten tai paikallisten uusiutumien riski olisi mahdollisimman vähäinen. On pyrittävä mahdollisimman hyvään toiminnalliseen ja kosmeettiseen tulokseen. Kirurgisen hoidon laatu vaikuttaa potilaan eloonjäämisennusteeseen ja elämänlaatuun.


RINNAN SÄÄSTÄVÄ KIRURGIA; INVASIIVINEN KARSINOOMA, DCIS JA PAGETIN TAUTI

Säästävän leikkauksen tarkoituksena on poistaa kasvain tai kasvaimet puhtain marginaalein. Sädehoito vähentää paikallista uusiutumisriskiä jäljelle jääneessä rauhaskudoksessa ja on siten olennainen osa rinnan säästävää hoitoa. Säästävä leikkaus yhdistettynä sädehoitoon johtaa yhtä hyvään eloonjäämisennusteeseen kuin rinnan poisto (mastektomia).

Säästävä leikkaus tehdään potilaan sitä toivoessa, ellei tälle ole estettä. Leikkaustyyppi valitaan yksilöllisesti, yhteisymmärryksessä potilaan kanssa. Kasvaimen poisto pyritään tekemään rinnan muoto säilyttäen, jotta komplikaatioalttiiden jälkikorjausten tarve sädehoidettuun rintaan olisi mahdollisimman vähäinen. Tarvittaessa hyödynnetään muotoa korjaavia tekniikoita (onkoplastinen rintarauhaskirurgia).

Mikäli oletetaan, että säästävän leikkauksen jälkeen syöpärinnasta tulee selvästi erimuotoinen tai selvästi pienempi kuin terveestä rinnasta, tulee terveeseen rinnan symmetriatoimenpidettä harkita jo syöpäleikkauksen yhteydessä potilaan toiveet huomioiden.

Säästävä leikkaus on mahdollista toteuttaa onkoplastisen kirurgian tekniikoita hyödyntämällä suuriinkin ja monipesäkkeisiin kasvaimiin. Jos potilaalla on ongelmallisen kookkaat



rinnat, suositellaan niiden pienentämistä (reduktioplastia) jo syöpäleikkauksen yhteydessä, jos tälle ei ole vasta-aiheita, ja jos potilas toivoo pienennystä.

Tuumoria (ei DCIS) voi yrittää pienentää neoadjuvanttihoitolla. Tällöin rinta voidaan säästää noin joka neljännellä potilaalla, jonka alun perin on arvioitu tarvitsevan mastektomiaa.

RINTAA SÄÄSTÄVÄN LEIKKAUKSEN ESTEET

- tauti on niin laaja suhteessa rinnan kokoon, että esteettinen tulos tulee todennäköisesti olemaan huono ei saada riittäviä leikkausmarginaaleja
- sädehoito ei ole mahdollinen tai suositeltava ja on syytä tapauskohtaisesti tarkastaa sädehoitolääkäriltä esim.:

Aiempi kyseisen alueen sädehoito

Potilaan haluttomuus tai yhteistyökyvyttömyys sädehoitoon

Tietyt geenivirheet: LiFraumeni, Ataxia-telangiectasia

Potilaalla amiodaroni-lääkitys, jota ei voi keskeyttää

Potilaalla tahdistin sädekentässä, jonka paikkaa ei voi siirtää

Joskus myös tietyt autoimmunisairaudet esim. skleroderma

Raskaus, jos sädehoito jouduttaisiin antamaan raskauden aikana

Joskus iäkkäälle potilaalle voidaan tehdä rintaa säästävää leikkaus ilman sädehoitoa, jos rinnan poisto on potilaalle kuormittavampi vaihtoehto. Potilas voi toivoa mastektomiaa, vaikka on saanut informaation kummankin leikkausmenetelmän eduista ja huonoista puolista.

SÄÄSTÄVÄN LEIKKAUKSEN TOTEUTUS

Kasvain poistetaan pyrkien makroskooppisesti vähintään 1 cm terve kudospääntäisiin marginaaliin (ks. myös leikkausmarginaalit). DCIS:n ympärille suositellaan makroskooppisesti vielä laajemmat terve kudospääntäiset marginaalit (1–2 cm), koska in situ-kasvutapa etenee usein katkonaisesti tiehytystä pitkin ja muutosalueen laajuus ei aina selviä kuvantamistutkimuksissa.

Resektio suositellaan tehtäväksi pääsääntöisesti läpi rauhaskudoksen, mutta tavasta voidaan poiketa, jos makroskooppiset marginaalit syvyys suunnassa saadaan joka tapauksessa reiluksi

(yli 1 cm). Resektion toteutustapa tulee kirjata leikkauskertomukseen ja patologisen näytteen lausuntopyyntöön mikroskooppisten leikkausmarginaalien arviota varten.

Ongelmatapauksissa jääleiketutkimuksesta voi olla lisäapua marginaalien riittävyyden arvioinnissa.

Jos kasvain ei palpoidu, merkitään se kuvantamisohjauksessa ennen leikkausta esim. metallilangalla tai radioisotoopilla. Tuumorialueen poiston onnistuminen ja radiologisten marginaalinen riittävyys varmennetaan preparaattikuvauksella.


Ihoviillon paikka suunnitellaan niin, että tuumorin poisto on hyvin teknisesti toteutettavissa, ja että arven mutiloivat vaikutukset ovat mahdollisimman vähäiset.

Tuumorin päällä oleva iho poistetaan, jos syöpä kasvaa ihoon tai ihonalaiseen rasvakudokseen. Tuumorin alla oleva lihasfaskia suositellaan poistettavaksi, jos kasvain sijaitsee lähellä lihasta. Leikkausalueelle laitetaan titaaniklipsit mahdollisen sädehoidon tehosteannoksen suuntaamiseksi. Resekaatti merkitään niin, että poistetun kudoksen orientaatio säilyy, jotta radiologin ja patologin on mahdollista arvioida poistomarginaalien riittävyys.

RINNAN POISTOLEIKKAUS

Rinta on aiheellista poistaa, jos säästävä leikkaus ei tule kyseeseen ([ks. säästävän leikkauksen vasta-aiheet](#)) tai jos potilas toivoo koko rinnan poistoa. Jos potilaalla on tavallista korkeampi paikallisen uusiutumisen riski (nuori ikä, geenimutaation kantaja), puoltaa tämä mastektomiaa.

Mastektomiassa rauhaskudos pyritään poistamaan mahdollisimman tarkkaan. Poistettavan ihon määrä riippuu siitä, tehdäänkö potilaalle rinnan rekonstruktio syöpäleikkauksen yhteydessä (välitön rekonstruktio) vai myöhemmin potilaan toivuttua hoidoista (myöhäisrekonstruktio). Välittömien korjausten yhteydessä ihoa poistetaan sen verran kuin syövän turvallinen poisto edellyttää (SSM = skin sparing mastectomy, NSM = nipple sparing mastectomy). Jos rekonstruktiorinnasta halutaan alkuperäistä pienempi, ihoa poistetaan rinnan poiston yhteydessä vastaavasti enemmän (skin reducing mastectomy).



Potilaan toivomuksesta voidaan myös toinen, terve rinta poistaa ennaltaehkäisevänä toimenpiteenä seuraavissa tilanteissa:

- potilas on rintasyövälle altistavan geenimutaation kantaja
- potilas on nuori ja suvussa on paljon rintasyöpää
- rinnassa on aiemmin todettu kohonneeseen rintasyöpäriskiä viittaavia kudosuutoksia
- rintaa on sen kudonstrakenteen takia vaikea seurata kuvantamalla

Terveen rinnan poistamisen ja/tai rintarekonstruktion ajankohta harkitaan syövän kokonaistilanne huomioiden. Terveen rinnan toimenpiteet voidaan tehdä heti syöpäleikkauksen yhteydessä tai myöhäisrekonstruktion yhteydessä.

LEIKKAUSMARGINAALIT

Tuumorin kasvu leikkauspreparaatin reunaan on riski taudin paikalliselle uusiutumiseen, mikä voi huonontaa ennustetta. Mikroskooppiset leikkausmarginaalit arvioidaan sekä rintaa säästävissä kirurgiassa että rinnan poistossa. Tavoitteena laadukkaassa säästävissä kirurgiassa on saada 1–2 cm tervettä kudosta kasvaimen ympärille makroskooppisesti, jotta marginaalit olisivat mikroskooppitutkimuksessakin riittävät. ([Ks. säästävän leikkauksen toteutus](#)).

Uusintaleikkausta harkittaessa arvioidaan mikroskooppisia marginaaleja. Mikroskooppiset marginaalit katsotaan riittäviksi, kun:

- invasiivisessa karsinoomassa kasvain ei kasva värjättyyn resektiopintaan (puhtaat marginaalit).
- DCIS-leikkauksessa marginaali on 2 mm edellyttäen, että potilas saa sädehoidon.

Huomaa, että mikroskooppisia leikkausmarginaaleja arvioidessa tulee huomioida miten rauhaskudos on poistettu. Esim. läpi rauhaskudoksen tehdyissä resektioissa ihon ja pohjan suunnan marginaalit arvioidaan kuten mastektomiassa.

Jos tauti kasvaa selkeästi poistoreunaan, suositellaan yleensä uusintaleikkausta. Uusintaleikkausta harkittaessa kannattaa arvioida mahdolliset muut uusiutumiseris- kiin vaikuttavat tekijät (kasvaimen suuri koko, laaja DCIS ja potilaan nuori ikä) sekä potilaan mielipide.

Mikäli säästävän leikkauksen jälkeen todetaan, että kasvain on poistettu riittämättömin tervekudosmarginaalein, voidaan rinta joskus säästää tekemällä lisäresektio. Monesti kuitenkin joudutaan päätyämään rinnan poistoon. Joissakin tapauksissa täydentävä resektio tai mastektomia ja mahdollinen välitön rekonstruktio tehdään vasta liitännäislääkehoitojen jälkeen.

Kirjallisuutta:

1. Clarke M, Collins R, Darby S, ym. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2087-106.
2. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, ym. Logoregional Treatment of primary breast cancer. Consensus recommendations from an international expert panel. *Cancer*. 2010 Mar 1;116(5):1184-91.
3. Clough K, Kaufman G, Nos C, ym. Improving Breast Cancer Surgery: A classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol*. 2010 May;17(5):1375-91.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Correa C, McGale P, Taylor C, ym. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;2010(41):162-77.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Darby S, McGale P, Correa C, ym. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12;378(9804):1707-16.
6. Siponen E, Vaalavirta L, Joensuu H, ym. Ipsilateral breast recurrence after breast conserving surgery in patients with small (< 2 cm) breast cancer treated with modern adjuvant therapies. *Eur J Surg Oncol*. 2011 Jan;37(1):25-31



RINTAREKONSTRUKTIO

Mastektomiapäätöksen yhteydessä tulee aina harkita mahdollisuutta rintarekonstruktioon. Kaikilla rinnanpoistopotilailla tulisi olla mahdollisuus keskustella rintarekonstruktioista ja sen ajoituksesta. Rekonstruktiosuunnitelma tulee kirjata sairauskertomukseen ennen ensimmäistä syöpäleikkausta.

Rintarekonstruktioon soveltuville ja sitä haluaville potilaille tulee antaa informaatio vaihtoehtoisista rekonstruktio menetelmistä. Uusi rinta voidaan rakentaa potilaan omilla kudoksilla, implantilla tai näiden yhdistelmällä. Rekonstruktio tehdään joko mastektomian yhteydessä (välitön rintarekonstruktio) tai myöhemmin potilaan toivuttua syövästä ja sen hoidoista (myöhäisrekonstruktio). Välitön rekonstruktio voidaan tehdä, jos potilaan yleiskunto sallii eivätkä liitännäishoidot vaarannu.

Välitöntä rekonstruktioita ei suositella, jos potilaalla on:

- 4 tai useampia metastaattisia imusolmukkeita
- inflammatorinen rintasyöpä
- metastasointi imusolmukealueiden ulkopuolelle.

RINNAN REKONSTRUKTIOMENETELMÄT

Rekonstruktio menetelmä valitaan yksilöllisesti huomioiden potilaan toivomusten lisäksi ruumiinrakenne, ihon ja ihonalaisrasvan kunto ja määrä, perussairaudet, haa- van paranemisen riskitekijät (diabetes, tupakointi, immunosuppressio, ravitsemustila, ym.), ammatti ja harrastukset. Tavoitteena on luonnollinen ja pitkäikäinen rekonstruktio tulos mahdollisimman yksinkertaisella tavalla.

Kielekkeistä käytetyimpiä ovat vatsa- ja selkäkieleke. Rintarekonstruktiossa käytettäviä kielekkeitä ovat mm:

- vatsakieleke (DIEP = Deep Inferior Epigastric Artery Perforator / TRAM = Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous / SIEA = Superficial Inferior Epigastric Artery)
- selkäkieleke (LD = Latissimus Dorsi, TDAP = thoracodorsal artery perforator -kieleke)

- reiden, pakarän ja lantion alueen kielekkeet (TMG = Transverse Myocutaneous Gracilis), LAP=Lumbar artery perforator, S-GAP = Superior Gluteus Artery Perforator / I-GAP = Inferior Gluteus Artery Perforator, LTP= Lateral thigh perforator flap)
- omentti

Etäkielekkeet (vatsa, reisi, pakarät) yhdistetään kainalon tai rintakehän suoniin mikrokirurgisesti, mikä edellyttää potilaalta kohtalaisen hyvää yleistä terveydentilaa. Silikoni- ja kudosaajenninproteesilla voidaan antaa lisämuotoa ja kokoa, jos pelkällä omakudossiirteellä ei saada sopusuhasta lopputulosta. Niillä voidaan myös rakentaa koko rinta, jos potilaan omia kudoksia ei voida tai haluta käyttää. Kudosaajenninproteesi voi toimia väliaikaisena tilantäyttönä ja rinnan ihon säästäjänä, jos rinta halutaan rakentaa myöhemmässä vaiheessa, ja kun halutaan minimoida sädehoitoon liittyvät ongelmat. Sädehoito voi fibrotisoida rekonstruktiorintaa, tai joskus rekonstruktiorinta voi hankaloittaa sädehoidon toteutusta.

Vapaa rasvansiirto soveltuu osalle potilaista koko rinnan rakentamiseen myöhäisvaiheessa, mutta se edellyttää tavallisesti useita siirtokertoja ja usein myös kudosten esivenytystä. Sädehoidon kudosaikutukset haittaavat rasvan tarttumista.


Yllämainitut menetelmät voivat toimia rinnan säästävien resektioiden jälkeisten koko- ja muoto-ongelmien korjauksessa.

Paikallisia kudosaajenninproteesia voidaan hyödyntää myös laajojen kudosaajenninproteesien paikkaamisen harkiten myös primaarileikkauksen yhteydessä (esim. paikalliset perforanttikielekkeet mm. TDAP = thoracodorsal artery perforator, LICAP, MICAP, AICAP = lateral, medial ja anterior intercostal artery perforator, LTAP = lateral thoracic artery perforator).

Suosittelava ajankohta myöhäisrekonstruktioille on aikaisintaan 6–12 kk liitännäishoitojen päättymisestä, jolloin kudokset ja potilas ovat toipuneet aiemmasta leikkauksesta ja annetuista liitännäishoidoista.

Hormonaalisena liitännäishoitona käytetty tamoksifeeni suositellaan tautotettavaksi noin 4 viikkoa ennen leikkausta tromboosiriskin vähentämiseksi. Tamoksifeenin voi aloittaa uudelleen 2–4 viikon kuluttua leikkauksesta. Myöhäisrekonstruktioita varten tulee olla käytössä tuore (alle 6kk) rintakuvantaminen.

Jos potilaan rintasyöpään liittyy korkea uusiutumisen riski, kannattaa harkita syövän levinneisyyden selvittämistä, jotta rekonstruktioleikkauksesta ei tehdä potilaalle, jonka syöpä on levinnyt tai uusiutunut paikallisesti (rinnan kuvantaminen, vartalon TT).



Rinnan myöhäisrekonstruktio voidaan joskus tehdä kuitenkin myös potilaille, joilla etäpesäkkeinen rintasyöpä on saatu pitkäksi ajaksi hoidoilla oireettomaksi ja stabiiliin tilaan.

Kirjallisuutta:

1. Jahkola T, Asko-Seljavaara S, von Smitten K. Immediate breast reconstruction. [Scand J Surg. 2003;92\(4\):249-56.](#)
2. Meretoja T, von Smitten K, Leidenius M, ym. Local recurrence of stage 1 to 2 breast cancer after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction in a 15-year series, [Eur J Surg Oncol. 2007 Dec;33\(10\):1142-5.](#)
3. Kelley BP, Valero V, Yi M, Kronowitz SJ. Tamoxifen increases the risk of microvascular flap complications in patients undergoing microvascular breast reconstruction. [Plast Reconstr Surg. 2012 Feb;129\(2\):305-14.](#)

IMUSOLMUKELEVINNEISYYDEN SELVITTÄMINEN JA KAINALON IMUSOLMUKEMETASTAASIEN LEIKKAUSHOITO

MARJUT LEIDENIUS

Metastasointi kinalon imusolmukkeisiin on tärkeä rintasyövän ennustetekijä, joskin yksittäisten kasvainsolujen (isolated tumour cells, ITC) merkitys ennusteeseen on kiistanalainen.

Kainalon ultraäänitutkimuksen sensitiivisyys on noin 75-80%. Se tulee tehdä ennen leikkausta tai neoadjuvanttihoitoa. Mikäli ultraäänitutkimuksessa todetaan epäilyttäviä solmukkeita, tulee ne biopsoida joko ohutneulalla tai paksuneulalla. (ks. Kainalon UÄ)

VARTIJASOLMUKEBIOPSIA


Vartijasolmukebiopsian indikaatiot invasiivisessa syövässä

Mikäli kinalossa ei ole neulanäytteellä todettua metastasointia, suositellaan kinalon imusolmukkeiden tilan selvittämistä vartijasolmukebiopsialla. Vartijasolmukebiopsian jälkeinen sairastavuus on vähäisempää verrattuna kinaloevakuaatioon. Kainalometastasointi negatiivisen vartijasolmukebiopsian jälkeen on harvinaista, yleensä 1% tai vähemmän viiden vuoden seurannassa.

Raskaana olevalle potilaalle voi tehdä vartijasolmukebiopsian käyttämällä mahdollisimman pientä isotooppiannosta, mutta sinisen värin käyttö on kontraindisoitu anafylaksiariskin takia.

Vartijasolmukebiopsia voidaan tehdä myös neoadjuvanttihoidon jälkeen, mikäli kuvantamisessa kinalossa ei ole todettu metastaaseja ennen neoadjuvanttihoidon aloitusta. Vartijasolmukebiopsiaa ei kuitenkaan suositella potilaille, joilla on inflammatorinen rintasyöpä.

Vartijasolmukebiopsia voidaan jättää tekemättä moniammatillisen kokouksen päätöksellä, jos invasiivinen karsinoma on todettu kirurgisessa biopsiassa ja solunsalpaajahoito on erittäin epätodennäköinen. Tällöin kyseessä on yleensä yli 65 vuotiaan potilaan alle 15mm kokoinen



T1 gradus I –II karsinooma, joka on vahvasti ER positiivinen. Lisäksi edellytetään, että potilas hoidetaan säästävällä leikkauksella ja saa sädehoidon ja endokriinista hoitoa.

DCIS JA PAGETIN TAUTI

Puhdas DCIS ei metastasoi kainalon imusolmukkeisiin eikä imusolmukelevinneyden selvittäminen ole aiheellista. Kuitenkin, kun DCIS on todettu paksuneulanäytteessä tai vakuumbiopsiassa, löytyy leikkauspreparaatista invasiivinen karsinooma noin 13-35% tapauksista, riippuen käytetystä biopsiamenetelmästä. Näissä tapauksissa vartijasolmukebiopsia voidaan tehdä toisessa leikkauksessa. Vartijasolmukebiopsia saattaa kuitenkin näissä tapauksissa epäonnistua. Siksi vartijasolmukebiopsiaa suositellaan tehtäväksi potilaille, joiden työdiagnoosi on DCIS

- aina mastektomian yhteydessä
- jos säästävä leikkaus on laaja resektio rinnan ylälateraalisektoriin

Lisäksi vartijasolmukebiopsia voidaan tehdä säästävän leikkauksen yhteydessä, mikäli neulanäytteen tai kuvantamisen perustella epäillä invasiota.

Mikäli potilaalla on Pagetin tauti, mutta invasiivista tai in situ tasoista karsinoomaa ei ole todettu, vartijasolmukebiopsia ei ole tarpeen sentraalisen resektion yhteydessä.

Parasternaalinen vartijasolmukebiopsia

Rintasyövässä vartijasolmuke voi sijaita myös kainalon ulkopuolella, tavallisimmin parasternaalisesti. Parasternaalinen vartijasolmukebiopsia on levinneystutkimus, joka parhaimmillaan paljastaa metastaaseja 1% potilaista, joilla kainalometastasoitua ei ole todettu. Toimenpide saattaa siten vaikuttaa liitännäishoitoihin, mutta sen vaikutus potilaan eloonjäämisenusteeseen on tuntematon. Mikäli parasternaalialueella visualisoituu vartijasolmuke, eikä sitä ole poistettu, voidaan parasternaalialueen sädehoitoa harkita.

Vartijasolmukebiopsian menetelmät

Vartijasolmukebiopsiassa on perinteisesti suositeltu käytettäväksi ns. kolmoismenetelmää eli imusolmukekartoitusta, käsikäyttöistä gammadetektoria ja sinistä väriainetta.

Kuitenkin monissa yksiköissä on luovuttu imusolmukekartoituksesta. Sinisen värin käyttöön liittyy vakavia, joskin harvinaisia allergisia reaktioita. Sinisen värin käyttö voidaan myös harkita tapauskohtaisesti. Jos sinistä väriä käytetään ainoana menetelmänä, vartijasolmukkeiden paikantaminen epäonnistuu useammin ja myös vääriä negatiivisia saattaa olla enemmän. Tästä syystä vartijasolmukkeiden paikantaminen gammadetektorilla on olennaista.

Väriiden negatiivisten tulosten välttämiseksi on tärkeää, että kainalo palpoidaan leikkauksen aikana huolella ja vartijasolmukkeiden lisäksi kainalosta poistetaan kaikki makroskooppisesti epäilyttävät imusolmukkeet, vaikka ne eivät olisi keränneet radioisotooppia tai sinistä väriä!

Kainalometastasoinnin hoito potilaalla, jolla vartijasolmukkeessa on yksittäisiä kasvainsoluja (ITC), mikrometastaasi tai makrometastaasi

Mikäli yhdessä tai useammassa vartijasolmukkeessa on korkeintaan 2 mm kokoinen metastaasi eli kyseessä **mikrometastaasi tai ITC**, ei kainaloevakuuatiosta ole osoitettu olevan hyötyä. Siksi kainaloevakuuatiota ei näissä tapauksissa **pääsääntöisesti** suositella.

Mikäli yhdessä tai useammassa vartijasolmukkeessa on **makrometastaasi** eli metastaasi on suurempi kuin 2 mm, voidaan kainalon mahdollinen jäännöstauti **useimmiten hoitaa sädehoidolla** kainalon evakuation asemasta. Kainalon sädehoidon jälkeinen lymfödeemariski on selvästi pienempi verrattuna kainalon evakuatioon.


KAINALOEVAKUAATIO

1. Kainaloevakuatio tehdään potilaille, joilla

- A. ennen leikkausta on neulanäytteellä todettu kainalometastasointi
- B. vartijasolmukebiopsia ei tule kyseeseen (esim. inflammatorinen syöpä).
- C. vartijasolmukebiopsia epäonnistuu, eli kainalosta ei löydy vartijasolmuketta

2. Kainaloevakuatio on myös suositeltava, jos vartijasolmukkeessa tai makroskooppisesti epäilyttävässä imusolmukkeessa todetaan metastasointi ja

- A. potilas on saanut neoadjuvanttihoitoa

- 
- B. potilas ei voi saada sädehoitoa, johtuen esim. aiemmasta sädehoidosta tai kieltäytyy sädehoidosta
 - C. primaarituumorin tai sen suurimman fokuksen koko kuvantamisessa on suurempi kuin 5cm
 - D. leikkauksen aikana herää epäily, että kyseessä on N2 tai N3 tauti, eli kainalossa on useampi kuin 3 metastaattista solmuketta.

Kaikissa näissä tapauksissa A-D vartijasolmukkeet ja/tai makroskooppisesti epäilyttävät solmukkeet tulee tutkia jääleiketutkimuksella.

A. Neoadjuvanttihoitoa saaneet potilaat

Neoadjuvanttihoitoa saaneilla potilailla metastaattinen vartijasolmukelöydös, mukaan lukien ITC, on merkki solunsalpaajahoidolle resistentistä taudista. Heille suositellaan pääsääntöisesti kainalon evakuaatiota.

B. Potilas ei voi saada sädehoitoa tai kieltäytyy sädehoidosta

Näille potilaille suositellaan kainalon evakuaatiota, jos kyseessä on makrometastaasi. Jos löydös on ITC tai mikrometastaasi, arvioidaan evakuaation tarve moniammatillisessa kokouksessa, huomioiden potilaan kokonaisennuste

C. primaarituumorin tai sen suurimman fokuksen koko kuvantamisessa on suurempi kuin 5cm.

Näille potilaille suositellaan kainalon evakuaatiota, jos kyseessä on mikro-tai makrometastaasi. Jos ITC tai vasta parafiinileikkeestä löytyvä mikrometastaasi, arvioidaan evakuaation tarve moniammatillisessa kokouksessa, huomioiden potilaan kokonaisennuste.

D. leikkauksen aikana herää epäily, että kyseessä on N2 tai N3 tauti, eli kainalossa on ainakin 4 metastaattista solmuketta.

Kainalo evakuoidaan samassa leikkauksessa, mutta metastasointi on vahvistettava jääleikkeellä Jääleiketutkimukseen kannattaa lähettää 2 epäilyttävintä solmuketta

KAINALOEVAKUAATION LAAJUUS

Kainaloevakuaatio käsittää tasot I ja II. Myös III- tason solmukkeet poistetaan, mikäli kainalossa todetaan selvästi metastaasisuspekteja solmukkeita. Kaikki metastasisuspektit solmukkeet tulee poistaa, mikäli se on mahdollista vaurioittamatta aksillaarisuonia ja plexusta.

Kainalorasvasta tulisi löytyä vähintään 10 imusolmuketta, mutta TNM luokittelu on sitä luotettavampi, mitä useampia imusolmukkeita kainalorasvasta on tutkittu. Kainalossa on jopa 40 imusolmuketta.

KAINALOKIRURGIA POTILAALLA, JOLLA AIEMMAN RINTASYÖPÄLEIKKAUKSEN JÄLKEINEN PAIKALLINEN UUSIUTUMA Laura Niinikoski


Jos tauti uusiutuu paikallisesti rinnan säästävän leikkauksen tai mastektomian ja **vartijasolmukebiopsian jälkeen**, eikä kuvantaen nähdä kainalon alueella poikkeavaa, ei potilas hyödy kainalokirurgiasta (re-sentinel toimenpiteestä tai kainaloevakuaatiosta).

Jos potilaalle on **aiemmin tehty kainaloevakuaatio**, eikä kuvantamisessa näy kainalossa poikkeavaa, tarkistetaan kainalon tilanne kliinisesti leikkauksessa ja tarvittaessa poistetaan epäilyttävät imusolmukkeet formaliininäytteeksi.

Mikäli vartijasolmukebiopsian tai evakuaation jälkeen kainalossa **todetaan kliinisesti tai kuvantamistutkimuksilla selkeä epäily kainalometastasoinnista**, tulee epäilyttävä imusolmuke poistaa, vaikka neulanäytteissä ei todettaisi syöpää. Sytologisesti tai histologisesti varmistettu metastasointi hoidetaan kainaloevakuaatiolla joko suoraan tai neoadjuvanttihoidon jälkeen. Kainaloresidiivi evakuaation jälkeen hoidetaan re-evakuaatiolla.

Kirjallisuutta:

1. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, ym. Logoregional Treatment of primary breast cancer. Consensus recommendations from an international expert panel. [Cancer. 2010 Mar 1;116\(5\):1184-91.](#)
2. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, ym. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. [JAMA. 2017 Sep 12;318\(10\):918-926.](#)
3. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, ym. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised,

- 
- multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. [Lancet Oncol. 2014 Nov;15\(12\):1303-10.](#)
4. Galimberti V, Cole BF, Viale G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. [Lancet Oncol. 2018 Oct;19\(10\):1385-1393.](#)
 5. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, et al. Eight-year follow up result of the **OTOASOR** trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. [Eur J Surg Oncol. 2017 Apr;43\(4\):672-679.](#)
 6. Rutgers EJ, Donker M, Poncet C, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: 10 year follow up results of the EORTC AMAROS trial (EORTC 10981/22023). SABCS 2018. [Abstract](#)
 7. Ugras S, Matsen C, Eaton A, et al. Reoperative Sentinel Lymph Node Biopsy is Feasible for Locally Recurrent Breast Cancer, But is it Worthwhile? [Ann Surg Oncol. 2016 Mar;23\(3\):744-8.](#)
 8. Poodt IGM, Vugts G, Schipper RJ, et al. Repeat Sentinel Lymph Node Biopsy for Ipsilateral Breast Tumor Recurrence: A Systematic Review of the Results and Impact on Prognosis. [Ann Surg Oncol. 2018 May;25\(5\):1329-39.](#)
 9. Poodt IGM, Vugts G, Schipper RJ, et al. Sentinel Node and Recurrent Breast Cancer (SNARB) study group. Prognostic impact of repeat sentinel lymph node biopsy in patients with ipsilateral breast tumour recurrence. [Br J Surg. 2019 Apr;106\(5\):574-85.](#)

RINTASYÖVÄN POSTOPERATIIVINEN SÄDEHOITO

LEILA VAALAVIRTA JA TANJA SKYTTÄ

RINNAN SÄÄSTÄVÄN LEIKKAUKSEN JÄLKEINEN SÄDEHOITO

Invasiivisessa rintasyövässä suositellaan annettavaksi rinnan säästävän leikkauksen jälkeinen koko rinnan sädehoito. Sädehoito vähentää paikallisia uusiutumisia 65–75 %, pidentää tautivapaata elinaikaa ja vähentää rintasyöpäkuolleisuutta. Tutkimuksissa ei ole voitu osoittaa ryhmää, joka ei hyötyisi sädehoidosta. Iäkkäillä potilailla, joilla on leikattu pieni (< 20 mm) hormonipositivinen rintasyöpä, voidaan harkita myös pelkkää hormonaalista hoitoa, mutta paikallisen uusiman riski kasvaa. Imusolmukealueiden sädehoidon indikaatiot on kuvattu alla.

Sädehoito toteutetaan tietokonetomografialeikkeisiin pohjaavan kolmiulotteisen (3D) annos-suunnitelman perusteella. Hoidossa pyritään rinnan alueella mahdollisimman tasaiseen annosjakaumaan. Epätasaisen annosjakauman on osoitettu lisäävän välittömien haittojen riskiä. Optimaaliseen tulokseen voidaan päästä usealla eri tekniikalla, kuten käyttäen intensiteettimuokkausta, kaarihoitoa tai perinteisiä tangentiaalisia kenttiä.

Riskielimien, kuten keuhkojen ja sydämen, saamat sädeannokset pyritään minimoimaan nykyaikaisen annossuunnittelun ja sädehoitotekniikan avulla. Olkanivelen ja toisen rinnan annokset tulisi myös huomioida annossuunnitelmaa tehtäessä. Vasemman puoleisen rinnan sädehoito tulisi toteuttaa sisäänhengityspidätyksessä tai hengitystahdistettuna sydämen annoksen minimoimiseksi.

Rinnan säästävän leikkauksen jälkeen hypofraktioitu sädehoito on ensisijainen vaihtoehto.

Sädehoito toteutetaan joko 15X2,67 Gy kokonaisannokseen 40 Gy tai 16X2,66 Gy kokonaisannokseen 42,56 Gy. Sädehoito voidaan toteuttaa myös konventionaalisella fraktioinnilla 1,8–2 Gy fraktiossa kokonaisannokseen 45–50 Gy viiden viikon aikana.

Osarinnan sädehoitoa voidaan harkita hyväennusteisilla potilailla erityistapauksissa.



TEHOSTE

Rinnan primaarikasvaimen alueelle annettavaa tehosteannosta suositellaan vain korkean uusiutumisriskin potilaille (<50 vuotiaille huolimatta taudin biologiasta, 50-60-vuotiaille gradus III tai muita riskitekijöitä). Tehoste vähentää nuoremmilla ikäluokilla rinnan paikallisuusiutumia, mutta elossaolon osalta hyötyä ei ole todettu. >60-vuotiaille tehosteen käyttöä ei suositella. Tehosteannoksella ei voi korvata positiivisia leikkausmarginaaleja. Tehoste voidaan toteuttaa joko rinnan sädehoidon jälkeen lisäannoksena 10–16 Gy, 2 Gy kertafraktioissa tai samanaikaisesti SIB-tekniikkaa käyttäen.

KOKO RINNAN POISTOLEIKKAUKSEN (MASTEKTOMIAN) JÄLKEINEN SÄDEHOITO

Mastektomian ja kainaloevakuaation jälkeinen sädehoito vähentää syövän paikallisen uusiutumisen riskiä, pidentää tautivapaata elinaikaa ja vähentää rintasyöpäkuolleisuutta korkean uusiutumisriskin rintasyövässä.

Mastektomian jälkeen sädehoitoa suositellaan kaikille, joilla on todettu kainalometastasointi. Potilailla, joilla todetaan T4 luokan kasvain (ihoinvaasio), sädehoitoa suositellaan, vaikka kainalometastaaseja ei ole todettu. T3 kasvaimissa sädehoitoa voidaan harkita, jos kasvaimeen liittyy muita riskitekijöitä. Tätä pienemmissä kasvaimissa sädehoitoa pääsääntöisesti ei suositella kuin erityistapauksissa.

Sädehoidon kohdealueena on kaikissa tapauksissa rintakehän etuseinämä ja leikkausarpi. Sädehoito annetaan tavallisesti 1,8–2,0 Gy fraktioissa kokonaisannokseen 45–50 Gy. Hoito voidaan toteuttaa myös hypofraktioidusti.

Imusolmukealueiden hoito on kuvattu omassa kappaleessaan. Sädehoito toteutetaan tietokonetomografialeikkeisiin pohjaavan kolmiulotteisen annossuunnitelman perusteella. Hoito voidaan toteuttaa joko fotonein tai elektronien ja fotonien yhdistelmällä. Hoidossa voidaan käyttää optimaalisen annosjakauman saavuttamiseksi myös esim. kaarihoitoa tai intensiteettimuokkausta. Riskielimien annokset on huomioitava kuten rinnan sädehoidossa.

IMUSOLMUKEALUEIDEN SÄDEHOITO

Kainalon, soliskuopan ja parasternaaliketjun imusolmukealueet hoidetaan, jos kainalon imusolmukkeissa on todettu metastaaseja. Hoitoalue on kuitenkin suunniteltava yksilöllisesti huomioiden kasvaimen koko, biologia, sijainti, kainalometastaasien määrä ja leikkaustapa. Korkean riskin potilaille suositellaan kaikkien alueiden hoitamista, pienemmän riskin potilailla saattaa pelkkä kainalon alueen hoitaminen tangentiaalisin kentin riittää. Kirurgisen kainaloevakuation väheneminen luo haasteita myös sädehoitoalueen suunnitteluun. Mikrometastaasien ja ITC:n osalta hoitosuositukset ovat toistaiseksi vakiintumattomia. Tervekudostoleranssit on otettava huomioon ja hengitystahdistettua hoitoa voidaan hyödyntää myös oikean rinnan hoidossa keuhkoannoksen pienentämiseksi. Imusolmukealueiden hoidossa käytetään tavallisesti perinteistä fraktiointia (1,8–2 Gy / 45–50 Gy). Käytössä olevan tiedon mukaisesti hoito voidaan toteuttaa moderneilla tekniikoilla ja annossuunnittelulla myös hypofraktioiden.

SÄDEHOITO DCIS:N LEIKKAUKSEN JÄLKEEN

Rinnan säästävän leikkauksen jälkeinen sädehoito vähentää paikallisen uusimisen riskiä noin 50 % riippumatta DCIS:n leikkausmarginaaleista, koosta, potilaan iästä tai liitännäishormonihoidosta (tamoksifeeni). Sädehoito ei kuitenkaan vaikuta rintasyöpä- eikä kokonaiskuolleisuuteen.

Kun DCIS:n koko on alle 10 mm, tuumorin gradus I-II ilman nekroosia, leikkausmarginaalit yli 10 mm ja potilaan ikä yli 50 vuotta, uusimisriski voi olla niin pieni, että seuranta leikkauksen jälkeen voi olla vaihtoehto. Sädehoidosta pidättäytyminen edellyttää kuitenkin potilaan informoimista siihen liittyvästä suuremmasta paikallisen uusimisen riskistä.

Mikäli DCIS:n vuoksi on tehty rinnan poistoleikkaus, sädehoito ei ole aiheellinen. Sädehoito kohdennetaan koko rintarauhasen alueelle. Sädehoito suositellaan toteutettavaksi samaan tapaan kuin invasiivisen syövän hoito rinnan säästävän leikkauksen jälkeen.



Kirjallisuutta:

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Darby S, McGale P, Correa C, ym. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. [Lancet. 2011 Nov 12;378\(9804\):1707-16.](#)
2. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, ym. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. [Lancet. 2014 Jun 21;383\(9935\):2127-35.](#)
3. Matuschek C, Bölke E, Haussmann J, ym. The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer- a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol.* 2017 Mar 23;12(1):60. [Radiat Oncol. 2017 Mar 23;12\(1\):60.](#)
4. Havilland J, Owen J, Dewar JA, ym. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomized controlled trials. [Lancet Oncol. 2013 Oct;14\(11\):1086-1094.](#)
5. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, ym . Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. [Lancet. 2017 Sep 9;390\(10099\):1048-1060.](#)
6. Kindts I, Laenen A, Depuydt T, ym. Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery. [Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov 6;11:CD011987.](#)
7. Garg PK, Jakhetiya A, Pandey R, ym. Adjuvant radiotherapy versus observation following lumpectomy in ductal carcinoma in-situ: A meta-analysis of randomized controlled trials. [Breast J. 2018 May;24\(3\):233-239.](#)

RINTASYÖVÄN NEOADJUVANTTIHOITO

PATOLOGIA, KUVANTAMINEN, LÄÄKEHOITO, LEIKKAUSHOITO

PATOLOGIA

MIKA TIRKKONEN JA PÄIVI HEIKKILÄ


PREOPERATIIVISET TUTKIMUKSET

Päätös neoadjuvanttihoidon antamisesta vaatii luotettavat tiedot taudin paikallisesta levinneisyydestä ja kasvaimen biologisista ominaisuuksista. Patologian laboratorio määrittää kasvaimen biologiset ominaisuudet rinnan tuumorista. Kainalon epäilyttävästä imusolmukkeesta otetaan myös paksuneulanäyte (suositeltavampi) tai ohutneulanäyte. Neoadjuvanttihoidon aloituspäätöstä tai lääkehoidon valintaa ei voida tehdä ilman tietoa kasvaimen histologisesta tyypistä, graduksesta, hormonireseptoristatuksesta, proliferaatioindeksistä (Ki67) ja HER2-geeniekspressiosta.

POSTOPERATIIVINEN HOITOVASTEEN ARVIOINTI JA RAPORTOINTI

Neoadjuvanttihoidetun potilaan kirurgisen materiaalin raportointi ei merkittävästi eroa tavanomaisesta kirurgisesta näytteestä. Tuumorin koko ilmoitetaan suurimman pesäkkeen mukaisesti sekä mahdolliset lisäpesäkkeet. Tuumoripeti ja tuumorin koko voivat siten erota toisistaan. Gradusta voi ”nostaa” kasvainsolujen kasvanut tuma-atypia, toisaalta laskea vähentynyt mitosimäärä. TNM-luokitus saa neoadjuvanttihoidon jälkeen tarkentavat määreet ypT ja ypN.

Patologille neoadjuvanttihoidon jälkeinen leikkausmateriaalin tutkiminen voi osoittautua haasteelliseksi, mikäli kyseessä on rinnan poistoleikkaus ja potilaalla laajat mastopaattiset muutokset. Neoadjuvanttihoito voi kutistaa kasvainta symmetriseen tapaan, tai se saattaa aiheuttaa alun perin kovan, tiiviin kasvainalueen korvautumisen fibroelastoottisella kudostuotoksella, jota voi olla vaikea palpaatiolla tai silmämääräisellä tarkastelulla erottaa benignistä tiiviistä kudoksesta. Tämän takia neoadjuvanttihoidetun potilaan kohdalla radiologin, kirurgin ja patologin hyvä yhteistyö on tärkeää, jotta patologille toimitetaan tieto kasvaimen alkuperäisestä kokoluokasta, sen muuttumisesta hoidon aikana ja vähintään kvadrantin tarkkuudella tieto jäljelle jääneen ”tuumoripetin” (tumour bed) sijainnista. Mahdollisimman tarkat preparaattimerkinnät parantavat



patologin näytteenoton kohdentamisesta. Rintaa säästävissä leikkauksessa poistettu kasvainalue on usein radiologin ja kirurgin yhteistyönä hyvin leikkauspreparaatin keskellä, joten patologin on helppo hahmottaa tutkittavaksi tarkoitettu alue.

Neoadjuvanttihoidon jälkeen patologi arvioi, onko jäännöskasvainta jäljellä vai onko saavutettu täydellinen hoitovaste (pCR). Täydellinen hoitovaste tarkoittaa kaiken invasiivisen kasvainsolukon katoamista mikroskooppisen tarkastelun perusteella rinnan alueelta ja kainalosta. In situ-karsinooman löytyminen on sallittua yleisimmässä täydellisen hoitovasteen määritelmässä. Tarkastelun tarkkuudeksi riittää patologian laboratorion perusvärjäys (HE), mutta jos tulehdusta ja makrofageja on alueella runsaasti, myös esimerkiksi sytokeratiinivärjäyksiä voi käyttää apukeinona. Rutiinimaista keratiinivärjäysten käyttöä ei suositella.

Neoadjuvanttihoidon jälkeen ennustetekijätulokset voivat muuttua, ja jos kasvainsoluja on edelleen jäljellä, ennustekijät kannattaa uusida. Erityisesti proliferaatiotaso voi laskea, myös HER2-geeniekspressio saattaa vaihtua positiivisesta negatiiviseen, tosin harvoin. Hormonireseptoristatuksessa voi tapahtua isoja muutoksia.

Neoadjuvanttihoidon vasteen arvioinnissa tulee pyrkiä systemaattisuuteen. WHO-luokitus suosittaa vasteen arviointiin Residual Cancer Burden (RCB) menetelmää. Siinä tulokseksi voidaan saada joko pCR, RCB-I, RCB-II tai RCB-III, joissa nouseva numeroarvo kuvastaa suurempaa residuaalikasvaimen ja mahdollisesti kaukometastasoinnin todennäköisyyttä. Verkosta löytyy MD Andersonin ylläpitämä laskuri aiheesta (<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>). Laskuriin syötetään kahdessa suunnassa kasvainpedin mitat, solukkuus/solutiheys, in situ-karsinooman osuus, kainalon metastaattisten imusolmukkeiden määrä ja suurimman kainalometastaasin läpimitta. Solukkuuden arviointi perustuu viiden tavallisen blokin kasvainsolujen keskiarvoihin.

Solukkuuden arvioiminen voi olla haasteellista, MD Andersonin laskurin yhteydessä on asian hahmottamista helpottavaa materiaalia. Myös kuva-analyysiavusteiset menetelmät voivat auttaa. Neoadjuvanttihoitojen jälkeistä residuaalista kasvainsolukkoa tuumoripedistä tulee ottaa tutkittavaksi riittävä määrä ja makrokasetit ovat tässä edullisia suuren tuumoripetialueen kattamisessa. RCB-laskuriin ei ole siis velvoitetta ottaa koko näytekasettimäärää huomioon arvioitaessa solukkuuden keskiarvoa.

Kirjallisuutta:

1. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, ym. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. [J Clin Oncol. 2018 Jul 10;36\(20\):2105-2122.](#)
2. Andrade VP, Gobbi H. Accuracy of typing and grading invasive mammary carcinomas on core needle biopsy compared with the excisional specimen. [Virchows Arch. 2004 Dec;445\(6\):597-602.](#)
3. Loubeyre P, Bodmer A, Tille J-C ym. Concordance between core needle biopsy and surgical excision specimens for tumour hormone receptor profiling according to the 2011 St. Gallen Classification, in clinical practice. [Breast J. 2013 Nov-Dec;19\(6\):605-10.](#)
4. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, ym; Breast International Group-North American Breast Cancer Group (BIG-NABCG) collaboration. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. [Ann Oncol. 2015 Jul;26\(7\):1280-91.](#)
5. Bossuyt V. Processing and Reporting of Breast Specimens in the Neoadjuvant Setting. [Surg Pathol Clin. 2018 Mar;11\(1\):213-230.](#)
6. Symmans WF, Wei C, Gould R, ym. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. [J Clin Oncol. 2017 Apr 1;35\(10\):1049-1060.](#)
7. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, ym. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. [J Clin Oncol. 2007 Oct 1;25\(28\):4414-22.](#)
8. Peintinger F, Sinn B, Hatzis C, ym. Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. [Mod Pathol. 2015 Jul;28\(7\):913-20.](#)

KUVANTAMINEN

KATJA HUKKINEN

Rintojen neoadjuvanttihoidon seurannassa kuvantamismenetelmä on rintojen magneettikuvaus. Ennen neoadjuvanttihoidon aloitusta tehdään rintojen magneettikuvaus (ns. 0-magneetti) ja vartalon tietokonetomografia metastasoinnin poissulkemiseksi.

Erityistapauksissa hoidon aikainen vastearvio voidaan tehdä myös ultraäänitutkimuksella, mm. jos solitaari massatumori ultraäänellä rajautuu hyvin ja mitat vastaavat magneettikuvauksen mittoja, mutta silloinkin stabiilia tilannetta tai progressiota epäiltäessä suositellaan täydentävää magneettikuvausta. Vastearvio tehdään kahden sytostaattisyklin välein ja/tai hoitoa muutettaessa. Magneettikuvausprotokolla voi olla normaalia lyhyempi, esim. T2 ax + T1 dynaaminen varjoainesarja. Kuvantamisen vastearviossa mitataan tehostuvan tuumorialueen kokoa sekä tehostumisen intensiteettiä että sen muutoksia, ja seurataan imusolmukkeiden vastetta hoidoille. Ennen leikkausta tehdään rintojen magneettikuvaus-kontrolli n. kaksi viikkoa ennen leikkausta, ainakin jos potilaalle on suunniteltu rintaa säästävä leikkaus.

Hoitovasteen arvioinnissa käytetään RECIST kriteereitä: lausunnossa mainitaan, onko kyseessä osittainen hoitovaste, täydellinen hoitovaste, stabiili tilanne tai progressio.

Tuumori tai esimerkiksi monipesäkkeisen alueen reunat tulee merkitä klipsillä hoitojen alkuvaiheessa. Klipsimerkintä sekä preoperatiivinen merkintä suunnitellaan yhdessä rintakirurgin kanssa. Klipsimerkintä auttaa preoperatiivisessa tuumorimerkinnässä, jos kuvantamisessa on tullut täydellinen hoitovaste. Jos potilaalle tehdään mastektomia, täytyy myös mastektomiapreparaatti kuvata ja radiologin tulee merkitä klipsi ja/tai tuumorijääne ja mahdolliset mikrokalkit patologia varten.

Kirjallisuutta:

1. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, ym. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). [Eur J Cancer 2009; 45\(2\): 228-247.](#)
2. Hylton NM, Blume JD, Bernreuter WK, ym. Locally advanced breast cancer: MR imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy-results from ACRIN 6657/I-SPY TRIAL. [Radiology 2012; 263\(3\): 663-672.](#)
3. Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, ym. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. [J Natl Cancer Inst 2013; 105\(5\): 321-333.](#)

4. Scheel JR, Kim E, Partridge SC, ym. MRI, clinical examination, and mammography for preoperative assessment of residual disease and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: ACRIN 6657 trial. [AJR Am J Roentgenol 2018;210\(6\):1376–1385.](#)

- Neoadjuvanttihoiossa onkologiset lääkehoidot aloitetaan ennen leikkausta. Sen etuna on nopea onkologisen lääkehoidon aloitus ja mahdollisuus hoitovasteen arviointiin, sekä jatkohoidon räätälöintiin, mikäli täydellistä hoitovastetta ei saavutettu.
- Neoadjuvanttihoion ja adjuvanttihoion välillä ei ole näyttöä kummarkaan hoion paremmuudesta, mikäli vertaillaan samansisältöisiä hoitoja. Neoadjuvanttihoiossa on mahdollisuus käyttää uusia syöpälääkkeitä, joilla ei ole vastaavaa näyttöä liitännäishoiossa.
- Päätös neoadjuvanttihoion aloittamisesta tehdään moniammatillisessa meetingissä.
- Diagnostiikasta ja potilaan alkuinformaatiosta vastaa kirurgi. Ennen neoadjuvanttihoion aloitusta:
 - o Määritetään ja kirjataan kasvaimen koon ja imusolmukelevinneisyyden pohjalta pre-operatiivinen kliinisradiologinen cTNM luokka.
 - o Määritetään rintasyöpäkudoksesta otetusta PNB:stä: ER, PR, HER2, proliferaatio, histologia, gradus.
 - o Määritetään ja kirjataan diagnoosinnumero (C50.xx)
 - o Vartalon TT-tutkimus potilaita, joilla on cT3-4 tai cN2-3 tilanne.
 - o Arvioidaan perinnöllisten selvittelyjen tarve.
 - o Tarvittaessa fertiili-ikäisiltä hCG, vaihdevuosi-ikäisiltä estradioli ja FSH.
 - o Jos lapsiluku ei ole vielä täynnä, gynekologin konsultaatio hedelmällisyyden turvaamiseksi ja mahdollisia myöhemmin tarvittavia hedelmällisyshoitoja varten.

1. Neoadjuvanttihoitoa suositellaan erityisesti kolmoisnegatiivisessa ja HER2-positiivisessa rintasyövässä, mutta adjuvanttihoito on mahdollinen hormoniposiivisessa, HER2-negatiivisessa tautitilanteessa tai potilaslähtöisistä syistä

- T2 kasvain
- N1 kasvain

2. Hoito aloitetaan neoadjuvanttihoiolla, mikäli sille ei ole potilaslähtöistä estettä.

- T3-4 kasvaimet
- N2-3 tautitilanne
- Paikallisesti edennyt, leikkaukseen soveltumaton tai inflammatorinen tautitilanne
- Potilaan muun sairauden tai sen vaatiman hoitotoimenpiteen vuoksi ei voida leikata (esim. sepelvaltimotoimenpiteet)

Neoadjuvanttihoito kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä (TNBC):**Karboplatiini + taksaani -> EC/AC ± immunoterapia**

- karboplatiini + taksaani
 - o karboplatiini (AUC 1.5) viikoittain tai (AUC 5-6) 3 vk välein
 - o paklitakseli 80 mg/m² viikoittain tai dosetakseli 80-100 mg/m² 3 vk välein
 Hoitojakso 3 vk, yhteensä 3-4 hoitojaksoa

- EC/AC
 - o epirubisiini 75-90 mg/m² tai doksorubisiini 60 mg/m²
 - o syklofosfamidi 600 mg/m²
 Hoitojakso 2-3 vk, yhteensä 3-4 hoitojaksoa

Potilailla, joilla on vähintään T2 tai N+ tautitilanne, voidaan **leikkaukseen soveltuville potilaille** liittää harkinnan mukaan solunsalpaajahoidon rinnalle PD-1-estäjä pembrolitsumabi. Potilaalla ei saa olla aktiivista immunosuppressiivista lääkitystä vaativaa autoimmuunisairautta. Hoitopäätös tehdään yhdessä potilaan kanssa, huomioiden rintasyövän uusiutumiseriski ja sen pieneneminen suhteessa immunologiseen lääkkeeseen liittyvään vakavan haittavaikutuksen riskiin. Pembrolitsumabia annetaan 200 mg iv, 3 vk välein, 8 hoitosykliä ennen leikkausta ja 9 hoitosykliä leikkauksen jälkeen. **Paikallisesti edenneen, leikkaukseen soveltumattoman TNBC:n** (esim. inflammatorinen tautitilanne) hoidossa on PD-L1 positiivisilla potilailla käytettävissä immunologisena hoitovaihtoehtona ym. pembrolitsumabin lisäksi myös PD-L1-estäjä atetsolitsumabi kombinoituna nab-paklitakseliin. Atetsolitsumabin annos on 840 mg, 2 vk välein ja nab-paklitakseli 100 mg/m² pv 1,8,15, Sykli 4 vk.

TNBC-potilaiden neoadjuvanttihoito pyritään toteuttamaan ensisijaisesti platinapohjaisena hoitona. Jos hoitosykli 2 vk tai epirubisiinin annos 90 mg/m², hoito toteutetaan valkosolukasvutekijän tuella. Potilaille, joilla platinapohjainen hoito on kontraindisoitu, annetaan FinXX-tutkimuksen mukainen kapesitabiini-pohjainen hoito tai dosetakseli x 3-4 → CE x 3-4. Potilaille, joilla ei ole ollut hoidossa mukana immunologista lääkettä ja leikkauspreparaatissa on invasiivista jäännöskasvainta, voidaan sädehoidon jälkeen antaa 6-8 hoitojaksoa kapesitabiinia.

Neoadjuvanttihoito HER2-positiivisessa rintasyövässä:

Dosetakseli + trastutsumabi + pertutsumabi x 3-4 → EC x 3-4

- dosetakseli 80-100 mg/m² i.v.
- trastutsumabi & pertutsumabi
Hoitojakso 3 vk, 3–4 hoitojaksoa
- syklofosfamidi 600 mg/m² i.v.
- epirubisiini 75–90 mg/m² i.v.
Hoitojakso 3 vk, 3–4 hoitojaksoa

Dosetakseli + trastutsumabi + pertutsumabi x 6-8

- dosetakseli 80–100 mg/m² i.v.
- trastutsumabi & pertutsumabi
Hoitojakso 3 vk, 6–8 hoitojaksoa

Karboplatiini + taksaani + trastutsumabi + pertutsumabi x 6–8

- dosetakseli 75 mg/m² i.v.
- karboplatiini (AUC 5-6) 3 vk välein tai (AUC 1.5) viikoittain
- trastutsumabi & pertutsumabi
Hoitojakso 3 vk, 6–8 hoitojaksoa

HER2-positiivisilla potilailla, joilla on vähintään T2 tai N+ tautitilanne, voidaan trastutsumabin lisäksi antaa pertutsumabia. Ihon alle annosteltaessa ensimmäisellä hoitokerralla pertutsumabi/trastutsumabi 1200 mg/600 mg s.c. ja jatkokerroilla 600 mg/600 mg s.c. Suonen sisäisesti annosteltaessa trastutsumabi 8 mg/kg → 6 mg/kg i.v. ja pertutsumabi 840 mg → 420 mg i.v. Hoito aloitetaan taksaanin ja kaksoisvasta-aineen kombinaatiolla. Jatkohoidon osalta yhtenä vaihtoehtona on jatkaa kokonaan taksaanin ja anti-HER2-lääkkeiden kombinaatiolla, erityisesti potilailla, joilla on saavutettu nopea hyvä hoitovaste. Muilla potilailla suositellaan vaihtoa joko karboplatiini-pohjaiseen hoitokombinaatioon anti-HER2-lääkkeiden kera tai antrasykliinipohjaiseen EC-kombinaatioon, jonka aikana ei anneta HER2-vasta-aineita.

Haastavissa tilanteissa voidaan HER2-vasta-aineiden rinnalle solunsalpaajaksi harkita pientä, viikoittaista vinorelbiini-, platina tai taksaani-annosta, tai aloittaa hoito pelkällä HER2-vasta-aine lääkityksellä ja liittää solunsalpaajahoidon mukaan myöhemmin. Jos solunsalpaajat eivät sovellu laisinkaan, voidaan hoito toteuttaa HER2-vasta-aineen ja hormonihoidon kombinaationa.

Jos neoadjuvanttihoitolla on saavutettu täydellinen hoitovaste (pCR), toteutetaan leikkauksen jälkeinen anti-HER2-hoito single-trastutsumabilla. Potilaille, joilla todetaan leikkauspreparaatissa invasiivista jäännöskasvainta, voidaan leikkauksen jälkeinen anti-HER2-hoito toteuttaa T-DM1 lääkkeellä. HER2-vasta-ainehoidon kokonaiskesto on n. yksi vuosi. Leikkauksen jälkeen hoitokertoja maksimissaan 14 kpl.

Neoadjuvanttihoito HR-positiivisessa & HER2- negatiivisessa rintasyövässä:

Potilaskohtaisesti arvioidaan, aloitetaanko neoadjuvanttihoito solunsalpaajilla vai hormonaalisella hoidolla. Solunsalpaajahoidoksi voi valita jonkun alla olevista kombinaatiohoidoista tai antaa platinapohjaista hoitoa aiemmin TNBC kohdassa mainitulla kombinaatiolla. Platinapohjaista hoitoa puoltaa epäily perinnöllisestä alttiudesta. Jos N2 tai N1 + gr3/T3-4, voidaan liitännäisvaiheessa kombinoida hormonihoidon rinnalle abemasiklibi.

Paikallisesti edenneessä, ER/PR-positiivisessa, HER2-negatiivisessa rintasyövässä on yhtenä primaarivaiheen hoitovaihtoehtona solusykliinsäätelijän ja hormonihoidon kombinaatio. Hormonaalinen hoito on ensisijaisesti aromataasinestäjä. Pre- ja perimenopausaalisilla potilailla hoitoon liitetään munasarjasuppressiona LHRH-analogi (leuproreliini, gosereliini). Mikäli tämän jälkeen leikkauspreparaatissa on vielä paljon tuumorikudosta jäljellä, voidaan hyväkuntoisilla WHO 0-1 potilailla harkita leikkauksen jälkeen liitännäisvaiheessa solunsalpaajahoidoja.

- **Dosetakseli x 3–4 ja EC x 3–4**
 - **Dosetakseli + epirubisiini x 6**
 - o dosetakseli 60 mg/m² i.v. vrk 1
 - o epirubisiini 60 mg/m² i.v. vrk 1
- Hoitojakso 3 vk, maksimissaan 6 hoitojaksoa

- **Dosetakseli + kapesitabiini TX x 3 -> CE(X) x 3**

- o dosetakseli 60 mg/m² i.v. vrk 1
- o kapesitabiini 900 mg/m², per os aamuin illoin, vrk 1–14

Hoitojakso 3 vk, yhteensä 3 hoitojaksoa

- o syklofosfamidi 600 mg/m² i.v. vrk 1
- o epirubisiini 60 mg/m² i.v. vrk 1
- o kapesitabiini 900 mg/m², per os aamuin illoin, vrk 1–14

Hoitojakso 3 vk, yhteensä 3 hoitojaksoa

- **Abemasiklibi/Palbosiklibi/Ribosiklibi + aromataasinestäjä ± lääkkeellinen munasarjasuppressio**

Jos potilas on iäkäs ja rintasyöpä on biologisesti ei-aggressiivinen (hormonireseptorit vahvasti positiiviset & HER2-negatiivinen & proliferaatio on matala < 20 %), pelkkä hormonaalinen hoito, ensisijaisesti aromataasinestäjä, on yksi hyvä hoitovaihtoehto. Hoitovaste hormonaaliselle hoidolle voi tulla hitaasti, mutta se voi kestää jopa useita vuosia.

Neoadjuvanttihoitossa huomioitavia asioita:

- Kansainvälinen suositus on 6–8 hoitosykliä. Pyrkimyksenä 8 hoitosykliä, mutta toksisuuden vuoksi voi tyytyä vähempään.
- Kaikki hoitojaksot pyritään antamaan yhtäjaksoisesti ennen leikkausta.
- HER2-positiivisilla potilailla sydämen pumppufunktio tutkimus viimeistään ennen toista hoitoa, jatkossa 3–6 kk välein.
- Mikäli potilas saa allergisen reaktion taksaanille, vaihdetaan tilalle nab-paklitakseli.
- Antrasykliinipohjaista hoitoa suositellaan annettavaksi enintään 6 hoitojaksoa.
- DPYD-geenin testaus ennen 5-fluorourasiili-pohjaisten hoitojen aloitusta.
- Valkosolukasvutekijän käyttöä suositellaan hoidoissa, jotka toteutetaan 2–3 vk välein, joskin antrasykliini-pohjaisen hoidon yhteydessä arvioitava potilaskohtaisesti hyödyt ja haitat.
- Toiseksi viimeisen hoidon yhteydessä tehdään lähete:
 - o leikkaukseen, jonka optimaalinen ajankohta on 3–4 vk viimeisen solunsalpaajahoidon alusta.
 - o sädehoitoon, jonka optimaalinen aloitusajankohta on 3–4 vk leikkauksesta.

- Neoadjuvanttihoidon jälkeen arvioidaan patologinen ypTNM luokitus, jonka mukaisesti suunnitellaan adjuvanttihoito.
- Sädehoidon indikaatiot ovat samat kuin adjuvanttihoidossa. Arvio sädehoidon indikaatiosta ja laajuudesta tehdään lähtötilanteen mukaan.
- Sädehoito annetaan, vaikka kasvain ei olisi leikattavissa ja sädehoito voi iäkkäillä tai huonokuntoisilla ER/PR-negatiivisilla potilailla toimia jopa ainoana hoitomuotona
- Potilaille, joilla on ER/PR-positiivinen kasvain, hormonaalinen liitännäishoito normaaliin tapaan huomioiden taudin korkea uusiutumiseriski.

Kirjallisuutta:

1. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, ym. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. [Breast Cancer Res Treat. 2014;144:223-32.](#)
2. Masuda N, Lee S, Ohtani S, ym. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. [N Engl J Med. 2017;376:2147-2159.](#)
3. Schmid P, Rugo H, Adams S, ym. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (Impassion130): updated efficacy results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. [Lancet Oncol 2020;21:44-59.](#)
4. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, ym. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. [N Engl J Med. 2020; 27:810-821.](#)
5. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, ym; Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG). Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. [Lancet Oncol. 2018 Dec;19\(12\):1630-1640.](#)
6. von Minckwitz G, Huang C, Mano M, ym. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. [N Engl J Med. 2019;380:617-628.](#)

LEIKKAUSHOITO

LAURA NIINIKOSKI

Neoadjuvanttihoidon etuna on, että siten saatetaan päästä rinnan säästävään leikkaukseen potilailla, joille se ei syövän koon takia olisi muuten mahdollista. Säästävä leikkaus neoadjuvanttihoidon jälkeen ei lyhennä tautivapaata elinaikaa tai huononna eloonjäämistä. Neoadjuvanttihoito antaa myös lisää aikaa leikkaushoidon suunnitteluun, erityisesti nuorten potilaiden kohdalla ja kun muutoin herää epäily perinnöllisestä rintasyöpäalttiudesta. Neoadjuvanttihoitoasetelmassa itse leikkaus ja mahdolliset leikkaukskomplikaatiot eivät myöskään viivästyä sytostaattihoidon aloitusta.

Ennen neoadjuvanttihoitoa arvioidaan rinnan osalta, pyritäänkö hyvässä hoitovasteessa rinnan säästävään leikkaukseen vai tehdäänkö hoitovasteesta riippumatta mastektomia. Päätökseen vaikuttavat mm. tuumorin sijainti, multifokaalisuus, mikrokalkit sekä tuumorin bioprofiili. Erityisen hyvä hoitovaste saavutetaan korkean proliferaatioasteen kolmoisnegatiivisessa ja HER2-positiivisessa rintasyövässä. Potilasta on informoitava, että säästävää leikkausta ei voida luvata.

Ennen neoadjuvanttihoidon aloitusta tuumori(t) merkitään klipsillä/klipseillä tai vastaavalla merkillä, jos pyritään säästävään leikkaukseen. Klipsimerkinnästä voi olla hyötyä, vaikka suunnitellaan mastektomiaa, helpottamaan radiologin ja patologin työtä. Klipsimerkintä suunnitellaan yhdessä radiologin ja kirurgin kesken. Rintojen MRI tehdään ennen neoadjuvanttihoitoa. MRI tehdään myös hoidon lopulla, mikäli on suunniteltu rinnan säästävää leikkausta. Lopullinen leikkauspäätös tehdään neoadjuvanttihoidon lopulla riippuen hoitovasteen suuruudesta ja hoitovasteen tyypistä (kasvaimen pienentyminen vs. fragmentoituminen). Kuvantamisvaste korreloi patologiseen hoitovasteeseen, mutta ei täydellisesti.

Neoadjuvanttihoidon jälkeisessä rinnan säästävässä leikkauksessa ei tarvitse poistaa koko alkuperäistä tuumorialuetta, kuvantamisessa näkyvän jäännöskasvainalueen resektio riittävin marginaalein riittää. Palpoituva tuumorijäännös resekoidaan palpaatiokontrollissa noin 1 cm makroskooppisilla marginaaleilla. Palpoitumattomat tuumorijäänteet ja ne kasvaimet, joissa saavutetaan täydellinen hoitovaste, merkitään ennen leikkausta laittamalla tuumorijäänteen tai klipsimerkin kohdalle lanka, jyvä tms. Jos kuvantamisessa on jäännöskasvainta, se poistetaan vähintään 1 cm radiologisin marginaalein hoitovasteen tyyppi huomioiden. Mikäli kuvantamisessa ei todeta jäännöstuumoria, poistetaan 3-4 cm kudospala klipsin ympäriltä. Rinnan leikkauspreparaatti lähetetään preparaattikuvaukseen sekä säästävän leikkauksen että mastektomian jälkeen. Radiologi

arvioi säästävän leikkauksen kohdalla radiologiset marginaalit ja mastektomian jälkeen merkitsee patologia varten tuumorialueen.


Mikäli kyseessä on inflammatorinen syöpä, tehdään aina mastektomia ja kainaloevakuaatio. Jos potilaalla on todettu rintasyöpäriskiä lisäävä geenivirhe, harkitaan mastektomiaa tai jopa bilateraalista mastektomiaa, vaikka säästävä leikkaus olisi mahdollinen. Myös välitön rekonstruktio on mahdollinen neoadjuvanttihoidon jälkeen, varsinkin cT1-2 ja cN0 potilailla, joille ei suunnitella sädehoitoa tai liitännäislääkehoitoa muulla kuin hormonihoidolla. Sädehoitoa saavilla potilailla rekonstruktioimenpide harkitaan yksilöllisesti.

Rinnan leikkauspreparaatin läheteessä patologille tulee kuvata kuvantamislöydös ennen neoadjuvanttihoitoa ja hoidon jälkeen eli tuumorin/tuumoreiden sijainti rinnassa sekä niiden koko hoitoa ennen ja hoidon jälkeen. Lisäksi tulee mainita klipsit ja mahdolliset muut merkinnät (jyvät, langat). Invasiivisessa jäännöstuumorissa leikkausmarginaalit katsotaan pääsääntöisesti riittäviksi, kun kasvain ei kasva värjättyyn resektiopintaan. Neoadjuvanttihoituilla tulee kuitenkin huomioida kasvaimen bioprofiili sekä hoitovaste rinnassa ja kainalossa, ja marginaalien riittävyys suositetaan päätettäväksi moniammatillisessa kokouksessa kokonaistilanne huomioon ottaen.

Jos kainalossa ei ole todettu metastasointia ennen neoadjuvanttihoitoa, tehdään potilaalle vartijaimusolmukebiopsia jääleikkeellä. Kainaloevakuaatio tehdään, jos vartijasolmukkeessa todetaan vitaalia syöpää eli ITC, mikro- tai makrometastaasi. Jos kainalossa on todettu imusolmukemetastaasi/metastaasit ennen neoadjuvanttihoitoa, tehdään kainaloevakuaatio, riippumatta hoitovasteesta. Kainaloevakuaatio tehdään myös, jos kyseessä on inflammatorinen rintasyöpä. Kainalon tilanne kuvantamisessa ennen hoitoa ja sen jälkeen tulee kuvata imusolmukepreparaattien patologian läheteessä.

Kirjallisuutta:

1. Simons JM, Jacobs JG, Roijers JP, ym. Disease-free and overall survival after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: breast-conserving surgery compared to mastectomy in a large single-centre cohort study. [Breast Cancer Res Treat. 2021 Jan;185\(2\):441-451.](#)
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. [Lancet Oncol. 2018 Jan;19\(1\):27-39.](#)
3. Karakatsanis A, Tasoulis MK, Wärnberg F, ym. Meta-analysis of neoadjuvant therapy and its impact in facilitating breast conservation in operable breast cancer. [Br J Surg. 2018 Apr;105\(5\):469-481.](#)

- 
4. Wimmer K, Bolliger M, Bago-Horvath Z, ym. Impact of Surgical Margins in Breast Cancer After Preoperative Systemic Chemotherapy on Local Recurrence and Survival. [Ann Surg Oncol. 2020 May;27\(5\):1700-1707.](#)
 5. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. [Breast Care \(Basel\). 2017 May;12\(2\):102-107.](#)

RINTASYÖVÄN LIITÄNNÄISLÄÄKEHOITO

RIIKKA HUOVINEN JA MINNA TANNER

Invasiivisen rintasyövän liitännäislääkehoidon valinta aloitetaan luokittelemalla syöpä biologiseen alatyypin estrogeeni- ja progesteronireseptoreiden (ER ja PR), HER2-geeniekspression ja proliferaation mukaan. Uusiutumisriski arvioidaan tämän biologisen alatyypin ja levinneisyyden mukaan (ks. [Patologian alan tutkimukset](#)).

Liitännäislääkehoidon indikaatio on vähintään 10 % uusiutumisriski 10 seurantavuoden aikana. Potilaan ikä, muut sairaudet ja yleiskunto otetaan huomioon harkittaessa solunsalpaajahoitoa ja trastutsumabihoitoa. Solunsalpaajahoito vähentää uusiutumisriskiä kaikissa biologisissa alaryhmissä, mutta haittavaikutukset rajoittavat sen käyttöä iäkkäämmillä ja monisairailta. Hormonaalinen liitännäishoito on lähes aina toteutettavissa.

Liitännäishoidot pyritään aloittamaan 4–6 viikon kuluttua operaatiosta. Laboratoriokokeina otetaan solunsalpaajahoitoon tulevilta pvk, neut, trom, AFOS, ALAT, krea, bil ja EKG. Hormonaaliseen hoitoon tulevilta otetaan pvk, trom, AFOS, ALAT, krea. Jos on epäselvyyttä potilaan menopaussistatuksesta, otetaan FSH ja estradioli menopaussistatuksen varmistamiseksi ennen hoidon suunnittelua.

Levinneisyystutkimuksina tehdään vartalon tietokonetomografia (tai keuhkokuvaus ja ylävatsan ultraäänitutkimus) ja luuston gammakuvaus potilaille, joilla kasvaimen koko on T3–4-luokkaa tai syövän levinneisyys kainalon imusolmukkeisiin on N2–3 (kainalossa ≥ 4 metastaattista imusolmuketta).

Trastutsumabihoitoon tuleville tehdään ennen hoidon aloitusta sydämen vasemman kammion ejektiofraktion mittaus joko ultraäänellä tai sydämen isotooppikardiografialla.

LIITÄNNÄISLÄÄKEHOIDON SUUNTAVIIVAT LEVINNEISYYDEN JA BIOLOGISEN RINTASYÖPÄTYYPIN MUKAAN:

A. Matala uusiutumisriski (low risk)

T1a (2–5 mm) ja 1b (6–10 mm) N0, HER2-negatiivinen ja vahvasti hormonireseptoriposiitivinen

- **Ei liitännäislääkkeitä tai hormonaalinen hoito 5 vuotta**

B. Keskikorkea uusiutumisriski (intermediate risk)

T1c (11–20 mm) N0 G1–2, vahvasti hormonireseptoriposiitivinen ja HER2-negatiivinen

- **Hormonaalinen hoito 5 vuotta**

T1c (11–20 mm) N0 G2–3, hormonireseptoriposiitivinen ja HER2-negatiivinen

- **Solunsalpaajahoito ja hormonaalinen hoito 5 vuotta**

- lääkät: Solunsalpaajahoito ja hormonaalinen hoito 5 vuotta tai vain hormonaalinen hoito 5 vuotta

C. Korkea uusiutumisriski (high risk)

Ikä < 35v, kaikki T2–4, kaikki N+, kaikki HER2-positiiviset paitsi pT1aN0, kaikki kolmoisnegatiiviset (ER 0 % PR0 % HER2 negatiivinen) paitsi pT1aN0

- **Solunsalpaajahoito, ja hormonaalinen hoito jos ER \geq 1 %**

- **HER2-positiiviset: trastutsumabi yhdistettynä solunsalpaajahoitoon**

- läkät: solunsalpaajahoito ja hormonaalinen hoito tai vain hormonaalinen hoito, jos hormonireseptoriposiitivinen

SOLUNALPAAJAHOITO

Solunsalpaajahoito annetaan ennen sädehoitoa, 6–8 kuuria, 3 viikon välein.

Ennen fluoropyrimidiinihoitojen (fluorourasiili ja kapesitabiin) aloitusta DPYD geenitestaus.

Taksaani-yliherkille potilaille nabpaklitakseli (260mg/m² 3 vk välein tai 125mg/m² viikoittain kuten viikko-paklitakseli)

Hoitovaihtoehtoja:


- Dosetakseli x 3 + EC x 3: Dosetakseli 80 mg/m² x 3, 3 vk välein + EC (epirubisiini 90mg/m² + syklofosfamidi 600 mg/m²) x 3, 3 vk välein
- Viikko-paklitakseli 80mg/m² (pvnä 1. ja 8. ja 15., sykli 28pv) x 3 + EC x 3
- CMF: syklofosfamidi 600 mg/m², metotreksaatti 40 mg/m², fluorourasiili 600 mg/m², 3 vk välein
- TC x 4: dosetakseli 75 mg/m², syklofosfamidi 600 mg/m², 3 vk välein (jos epirubisiinia halutaan välttää esim. sydänsairauden johdosta)
- FinXX: dosetakseli 60 mg/m² x 3 + kapesitabiini 900 mg/m² x 2/vrk 2 vk ajan, 3 vk välein + CEX x 3, 3 vk välein (vaihtoehtona jos korkea uusiutumisriski, esim. kolmoisnegatiivinen).

TRASTUTSUMABI

HER2-geenimonistuma in situ –hybridisaatiotestillä varmennettuna positiivinen. Trastutsumabi aloitetaan samanaikaisesti solunsalpaajahoidon kanssa. Hoidon optimaalista kokonaispituutta ei tiedetä. Eri pituisten trastutsumabihoitojen ja muiden anti-HER2-lääkkeiden ja niiden yhdistelmien hyötyjä ja haittoja tutkitaan parhaillaan kliinisissä tutkimuksissa. Kliinisten tutkimusten ulkopuolella useimmiten käytetty hoitoaika on yksi vuosi.

- Trastutsumabi 6 mg/kg 3 vk välein (ensimmäinen annos 8 mg/kg iv) dosetakselin kanssa, dosetakseli 80 tai 100 mg/m² joka 3. vk x 3, minkä jälkeen CE x 3. Antrasykliinihoidon (epirubisiinin) aikana trastutsumabi tauotetaan. Trastutsumabi aloitetaan uudelleen 3 vk kuluttua viimeisestä CE-hoidosta ja annetaan x 14 (yhteensä yksi vuosi)
- T1b ja T1c N0- asteisen HER2 positiivisen, matalan uusiutumisriskin rintasyövän hoidossa voidaan trastutsumabia käyttää yhdistettynä paklitakseliin, jonka jälkeen trastutsumabia jatketaan yhteensä vuoden ajan ([ks. Tolaney ym](#)). Hoito soveltuu myös iäkkäimmille potilaille, joille dosetakseli ei voida käyttää.
- Trastutsumabi voidaan antaa myös ihonalaisesti (sc) 3 vk välein.
- Jos potilaalle ei voi antaa taksaania, annetaan muu solunsalpaajahoido (esim. CE x 6) ensin, jonka jälkeen trastutsumabi 3 vk välein x 17.

Trastutsumabia voidaan antaa samanaikaisesti sädehoidon ja hormonaalisen hoidon aikana. Vuoden pituisen trastutsumabihoitona aikana monitoroidaan vasemman kammion



ejektiofraktiota esim. sydämen ultraäänitutkimuksella ja otetaan EKG, pvk, trom, AFOS, ALAT, krea 3 kk välein.

HORMONAALINEN LIITÄNNÄISHOITO

Hormonaalinen liitännäishoito kuuluu lääkehoitoon aina, jos kasvaimessa on hormonireseptoriposiitivisia soluja. Hoitoa harkitaan, vaikka estrogeenireseptoripitoisuus olisi vain 1 %. Hormonaalinen liitännäishoito aloitetaan solunsalpaajahoidon jälkeen, sädehoidon yhteydessä. Liitännäishoidossa käytetään tamoksifeenia tai aromataasinestäjiä (letrotsoli, anastrotsoli, eksemestaani). Aromataasinestäjät eivät sovellu premenopausaalisille ilman munasarjasuppressiota. Menopausstatus määräytyy ennen solunsalpaajahoidon aloitusta vallinneen tilanteen mukaan (tarvittaessa FSH ja estradioli ennen solunsalpaajahoidon aloitusta).

Premenopausaaliset potilaat

- Tamoksifeeni 20 mg x1 5-10 vuoden ajan
- Munasarjasuppressio yhdistettynä tamoksifeeniin 20mg x1 tai eksemestaaniin 25mg x1 5 vuoden ajan

Jatkettua 10 vuoden pituista tamoksifeenihoitoa harkitaan potilaille, joilla on korkea uusiutumisenriski, jos tamoksifeenista ei ole ollut merkittäviä haittoja.

Tehokkain premenopausaalisien potilaiden liitännäishoito on munasarjasuppressio yhdistettynä tamoksifeeniin tai eksemestaaniin, jota harkitaan erityisesti korkean riskin potilaille, joilla on T3 tuumori tai N2-3 kainalo-positiivisuus. Munasarjasuppression tarve päätetään ennen liitännäishoitojen aloitusta ja toteutetaan riippumatta kuukautisten mahdollisesta tilapäisestä poisjäämisestä solunsalpaajahoidon aikana. Munasarjasuppression toteutus: leuproreliini joko 3,75mg 4 viikon välein tai 11,25 mg sc 12 viikon välein tai gosereliini 3,6 mg sc 28 vrk välein 5 vuoden ajan, tai laparoskooppinen ooforektomia. Lääkkeellisen munasarjasuppression voi aloittaa joko solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen. Hyvin nuorilla (alle 35-vuotiailla) potilailla ei solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen tarvita aikaansaamaan täydellistä supressiota. Tällöin LHRH analogiin suositellaan yhdistettäväksi ensisijaisesti tamoksifeeni.

Munasarjasuppressio yhdistettynä eksemestaaniin tai tamoksifeeniin aiheuttaa huomattavalle osalle potilaista vaihdevuosisoireita, unettomuutta, depressiota, verenpaineen nousua, tuki- ja liikuntaelinvaivoja ja emättimen kuivuutta. Viiden vuoden pituisen hoidon aikana voidaan tarvittaessa hoitomuotoa vaihtaa (esim. eksemestaanista tamoksifeeniin tai jättää LHRH analogihoito pois ja jatkaa tamoksifeenilla), ja hakea se hoitomuoto, johon potilas voi pitkäaikaisesti sitoutua.

Postmenopausaaliset potilaat

Standardi adjuvanttihoito

- Aromataasinestäjä (letrotsoli, anastrotsoli, eksemestaani) 5 vuoden ajan
- Tamoksifeeni 20 mg x1, 5 vuoden ajan

Vaihtovuoroinen adjuvanttihoito

- Letrotsoli 2–3 vuotta -> tamoksifeeni 2–3 vuotta (yhteensä 5 vuotta)


Jatkettu adjuvanttihoito

- Tamoksifeeni 5 vuotta -> aromataasinestäjä 5 vuotta (yhteensä 10 vuotta)
- Tamoksifeeni 10 vuotta

Jatkettua hormonaalista adjuvanttihoitoa harkitaan potilaille, joilla on korkea uusiutumiseriski, esim. kinalon imusolmukkeisiin levinnyt syöpä. Primaaristi aloitettu aromataasinestäjähoito voi olla 10 vuoden pituinen hyvin korkean uusiutumiseriskin tapauksissa (esim. kinalon imusolmukemetastasointi luokkaa N3).

Hormonaalisen liitännäishoidon valintaan vaikuttavat lääkkeiden potentiaaliset haitat: tamoksifeenilla laskimotukokset (kontraindikaatio) ja endometriumisyöpä, aromataasinestäjillä osteoporoosi ja nivelvaivat. Kaikki aiheuttavat vaihdevuosisoireita. Hormonaalinen lääke voidaan tarvittaessa vaihtaa toiseen ilman tauotusta.

Kirjallisuutta:

- 
1. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP ym. on behalf of the Panel Members of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. [Ann Oncol. 2017 Aug 1;28\(8\):1700-1712.](#)
 2. Joensuu H, Bono P, Kataja V, ym. Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide With Either Docetaxel or Vinorelbine, With or Without Trastuzumab, As Adjuvant Treatments of Breast Cancer: Final Results of the FinHer Trial. [J Clin Oncol. 2009 Dec 1;27\(34\):5685-92.](#)
 3. Francis P, Regan M, Fleming G, ym. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. [N Engl J Med. 2015 Jan 29;372\(5\):436-46.](#) [N Engl J Med. 2015 Jan 29;372\(5\):436-46.](#)
 4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Dowsett M, Forbes JF, ym. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomized trials. [Lancet. 2015 Oct 3;386\(10001\):1341-1352.](#)
 5. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT ym. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. [N Engl J Med. 2015 Jan 8;372\(2\):134-41.](#)

LUUSTOLÄÄKKEET LIITÄNNÄISHOIDOSSA

LEENA VEHMANEN

Monet liitännäishoidot heikentävät luuston kuntoa. Bisfosfonaatteja ja denosumabia käytetään osteoporoosin hoidossa ja niillä voi olla vaikutusta myös rintasyövän paranemisennusteeseen.

Bisfosfonaatit vähentävät luustometastasoitusta (absoluuttinen hyöty 2,2 %) ja rintasyöpäkuolleisuutta (absoluuttinen hyöty 3,3 %) postmenopausaalisilla naisilla. Premenopausaalisille naisille bisfosfonaateista ei ole hyötyä. Denosumabi osteoporoosin hoitoannoksilla puolittaa aromataasinestäjien aikaisen murtumariskin ja kohentaa tautivapaata elossaoloa, mutta vaikutuksesta metastasointiriskiinkin ja kuolleisuuteen tarvitaan vielä lisätietoa.

Bisfosfonaateista eniten tutkimusnäyttöä on tsoledronihaposta 2-5 vuoden ajan ja annoksella 4 mg puolivuositain. Tsoledronihappoa voi harkita ainakin korkean uusimisriskin (N+ tai T3/4) \geq 55-vuotiaille postmenopausaalisille naisille, joiden liitännäishoitoon kuuluu aromataasinestäjä ja solunsalpaajat.

Tsoledronihappo 5 mg vuosittain tai denosumabi 60 mg puolivuositain aiheuttavat leukanekroosia vain harvoin. Puolivuositaisen tsoledronihapon yhteydessä leukaluukuolion riski on 0.7-0.8 %. Ensimmäisen infuusion jälkeen voi ilmetä flunssan kaltaisia oireita. Muita mahdollisia haittoja ovat hypokalsemia, munuais- ja silmäongelmat sekä reisiluun epätyypilliset murtumat.

Muille kuin liitännäistsoledronihappoa saaville aromataasinestäjän käyttäjille suositellaan luuntiheysmittausta ja D-vitamiinitason tarkistamista ainakin, jos todetaan muita murtumariskiä lisääviä tekijöitä (Taulukko). Premenopausaalisena sairastuneen luuntiheyden seuranta on paikallaan LHRH-analogin yhteydessä tai jos menopaussi muutoin varhaistuu < 45 vuoden ikään.

Liikuntaa, savuttomuutta sekä riittävää kalsiumin (1000 mg/vrk) ja D-vitamiinin (10–20 ug/vrk) saantia suositellaan kaikille. Aromataasinestäjien yhteydessä voi postmenopausaalisille

harkita myös osteoporoosilääkitystä, mikäli taustalla on pienienerginen murtuma, T-score on ≤ -2 tai lievemmän osteopenian (T-score < -1.5) lisäksi muita murtumariskiä lisääviä tekijöitä. Kyseeseen tulee s.c. denosumabi 60 mg kahdesti vuodessa, p.o. alendronaatti 70 mg tai risedronaatti 35 mg viikoittain tai i.v. tsoledronihappo 5 mg vuosittain. Hampaisto on hyvä tarkistaa ennen luustolääkkeiden aloitusta.

Taulukko. Murtumariskiä lisääviä tekijöitä

Pienienerginen murtuma
Ikä ≥ 65 vuotta tai menopaussi ≤ 45 -vuotiaana
Vanhemman nikama- tai lonkkamurtuma
Murtumariskiä lisäävä lääkitys (po. kortikosteroidi ym.)
Runsas tupakointi tai alkoholinkäyttö
BMI ≤ 20
D-vitamiinin puutos tai vaikea laktoosi-intoleranssi
Reumasairaus
Diabetes
Hyperparatyreoosi, -tyreoosi, -kortisolismi
Krooninen munuais- tai maksasairaus
Imeytymishäiriöt (keliakia, tulehduksellinen suolisairaus, mahalaukun poiston jälkitila)
Elinsiirto
Pitkittänyt immobilisaatio

Kirjallisuutta:

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2015 Oct 3;386(10001):1353-1361.
2. Gnant M, Pfeiler G, Steger G, ym. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019, DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30862-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30862-3)
3. Dhesy-Thind S, Fletcher G, Blanchette P, ym. Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2062-2081 *J Clin Oncol*. 2017 Jun 20;35(18):2062-2081.
4. Hadji P, Aapro M, Body J, ym. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS and SIOG. *J Bone Oncol*. 2017 Mar 23;7:1-12.
5. Osteoporoosi. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Endokrinologiyhdistyksen ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2018 (viitattu 22.04.2019). Saatavilla internetissä: <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suositukset>

TULEHDUKSELLINEN ELI INFLAMMATORINEN RINTASYÖPÄ

PÄIVI AUVINEN

Tulehduksellinen rintasyöpä on oma kliinispatologinen ryhmänsä. Sille on tyypillistä ihon punoitus, paksuuntuminen ja turvotus, ”appelsiini-ihottuma” käsittäen kolmasosan tai enemmän rinnan ihosta. Tulehduksellisen rintasyövän taustalla on yleensä huonosti erilaistunut duktaalinen rintasyöpä. Joskus rinnan kasvainta ei löydy, ja diagnoosiin päästään ottamalla ihosta biopsioita.

Tulehduksellisen rintasyövän hoito ja edeltävät tutkimukset toteutetaan samoin periaattein kuin neoadjuvanttihoiossa. Ennen hoidon aloittamista on suositeltavaa ottaa valokuva rinnasta seuranta varten. Sairauden aggressiivisesta luonteesta johtuen käytetään yhdistelmäsolunsalpaajahoidoja. Hoitovasteen huolellinen seuranta on tärkeää.

Tulehduksellisen rintasyövän hoidossa ei suositella vartijaimusolmuketutkimusta, rinnan osittaista leikkausta eikä ihoa säästäviä leikkaustoimenpiteitä, koska tulehdukselliselle rintasyöväälle on tyypillistä kasvainsolujen esiintyminen ihon imuteissä.

Kirjallisuutta:

1. Matro J, Li T, Cristofanilli M, ym. Inflammatory breast cancer Management in the national comprehensive cancer network (NCCN): The disease, the recurrence pattern, and the outcome. [Clin Breast Cancer](#). 2015 Feb;15(1):1-7.



PAIKALLISESTI UUSIUTUNEEN RINTASYÖVÄN HOITO

PÄIVI AUVINEN

Potilaille, joilla todetaan rintasyövän paikallinen uusiutuma, tehdään tutkimukset taudin levinneisyyden selvittämiseksi. Yleensä kyseeseen tulee vartalon tietokonetomografiatutkimus, joka antaa levinneisyyden lisäksi tietoa syövän paikallisesta leviämisestä rintakehän ja kainalon alueelle.

Säästävän leikkauksen jälkeen todettu rintasyövän paikallinen uusiutuma hoidetaan yleensä poistamalla jäljellä oleva rintarauhaskudos rinnan poistoleikkauksella. Joskus uusi säästävä leikkaus samaan rintaan voi olla mahdollinen. Jos rinta poistetaan paikallisen uusiutuman takia, voi välitön rintarekonstruktio olla mahdollinen.

Rinnan poistoleikkauksen jälkeen arven alueelle, rintakehälle tai kainaloon ilmaantuva paikallinen uusiutuma pyritään leikkaamaan radikaalisti. Tarvittaessa resekoidaan rintakehän seinämää, jolloin kudospuutoksen rekonstruktioon käytetään pehmytkudoskielekkeitä ja hengitystä tukemaan synteettistä verkkoa tai kylkiluusiirrettä.

Leikkauksen jälkeen annetaan sädehoito, ellei sitä ole annettu primaarihoidon yhteydessä. Joskus voidaan antaa myös lisäsädehoito, erityisesti jos paikallinen uusiutuma ei ole radikaalisti leikattavissa.

Paikallisen uusiutuman yhteydessä annettavien lääkehoitojen tarpeellisuutta arvioitaessa on hyvä huomioida, että rinnan poiston jälkeen todettuun uusiutumaan liittyy selvästi huonompi ennuste kuin säästävän leikkauksen jälkeen todettuun uusiutumaan. Paikallisesta uusiutumasta suositellaan määritettäväksi kasvaimen koko, histologia, gradus, hormonireseptorit, HER2 ja proliferaatio (esim. Ki67). Hoitopäätöstä tehtäessä huomioidaan aiemmin annetut hoidot, potilaan yleistila ja muut sairaudet.

Solunsalpaajahoido on hyödyllinen erityisesti potilailla, joilla uusiutuma on hormonireseptorinegatiivinen. Trastutsumabi annetaan sytostaattihoitoon liitettynä, jos uusiutuma on HER2-positiivnen, eikä potilas ole saanut sitä aiemmin. HER2-positiivisen rintasyövän paikallisuusiutuman yhtenä hoitovaihtoehtona voi olla pertutsumabin liittäminen dosetakseli-

trastutsumabiyhdistelmään solunsalpaajahoidon aikana. Vuoden mittainen trastutsumabihoito annetaan harkinnan mukaan huomioiden potilaan yleistila, aiemmin annetut hoidot ja sydämen toiminta. Hormonaalista hoitoa suositellaan potilaille, joiden kasvain on hormonireseptoriposiitivinen.

Kirjallisuutta:

1. Aebi S, Gelber M, Stewart J, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):156-63.
2. NCCN Guidelines Version 2/2017. Chemotherapy regimens for recurrent or metastatic breast cancer. <https://www.nccn.org/>

LIITÄNNÄISLÄÄKEHOITO DCIS- JA LCIS-MUUTOKSISSA

ARJA JUKKOLA

Lobulaarisen in situ karsinooman (LCIS:n) hoitona on leikkaus ja seuranta. Liitännäishoitoja ei käytetä.

Duktaalisen in situ karsinooman yhteydessä ei pääsääntöisesti käytetä liitännäislääkehoitoja. Erityistilanne, jolloin voidaan harkita hormonaalista hoitoa, on hormonireseptoriposiitivinen laaja gradus III kasvain alle 50-vuotiaalla potilaalla. Muiden ennustetekijöiden tutkimisesta ei ole osoitettu olevan hyötyä. Tamoksifeenia tai postmenopausaalisella potilaalla myös aromataasinestäjää voidaan harkita. Tamoksifeenin liittäminen DCIS:n hoitoon ei lisää potilaan elinaikaa, mutta vähentää paikallisen uusiutuman riskiä ja toisen rinnan syöpäriskiä. Solunsalpaaja- tai trastutsumabihoidoista ei ole osoitettu olevan hyötyä.

Kirjallisuutta:

1. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, ym. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. [J Natl Cancer Inst. 2011 Mar 16;103\(6\):478-88.](#)
2. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, ym. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long term results from UK/ANZ DCIS trial. [Lancet Oncol. 2011 Jan;12\(1\):21-9.](#)

LEVINNEEN RINTASYÖVÄN HORMONAALINEN HOITO

RIIKKA HUOVINEN


Lääkehoidon valinta

Levinnyttä rintasyöpää sairastavan hoito suunnitellaan yksilöllisesti. Hoidon valintaan vaikuttavat sekä syöpään liittyvät että potilaskohtaiset seikat, kuten potilaan ikä ja yleiskunto, muut sairaudet ja muu lääkitys, potilaan saamat liitännäislääkehoidot, liitännäishoidon jälkeinen tautivapaa aika, levinneeseen syöpään liittyvä tautitaakka ja siihen liittyvät oireet ja syövän etenemisnopeus. Hoidolla saavutetaan parhaimmillaan syövän etenemisen pysähtyminen kuukausiksi tai jopa vuosiksi, metastaasien pieneneminen, elämänlaadun koheneminen ja potilaan elinajan pidentyminen. Keskimääräinen syövän etenemättömyysaika ensi vaiheen hoidolla on n. 12 kk. Hormonireseptoriposiitivisessa rintasyövässä hormonaalinen hoito tai hormonaalisen lääkkeen ja CDK4/6 estäjän yhdistelmä on ensisijainen lääkehoito, ellei levinnyt syöpä ole edennyt nopeasti eikä potilaalla ole välittömästi henkeä uhkaavia etäpesäkkeitä. Nopeasti etenevässä ja oireisessa metastaasitilanteessa saadaan todennäköisesti nopeampi hoitovaste ja oireiden lievitys solunsalpaajahoidolla.

Hoitovaste hormonaaliselle hoidolle on sitä parempi, mitä suurempi on estrogeenireseptoriposiitivisten syöpäsolujen osuus. Metastaasista kannattaa ottaa biopsia, mikäli teknisesti mahdollista ja tehdä siitä uusi hormonireseptori- ja HER2-geeniekspressiomääritys, koska metastaasien biologiset ominaisuudet voivat poiketa primaarikasvaimen ominaisuuksista. Hormonireseptorinegatiivisen rintasyövän hoidossa ei käytetä hormonaalisia hoitoja.

Levinneisyystutkimukset ja hoitovasteen arviointi

Yleisimmät metastaasialueet ovat luusto, keuhkot, ylävartalon imusolmukealueet, iho, maksa ja aivot. Levinneisyystutkimuksina tehdään vartalon tietokonetomografia ja luuston gammakuvaus, ja tarvittaessa magneettikuvauksia aivoista tai esim. kohdekuvauksia luustometastaaseista. Kasvainmerkkiaineita Ca15-3, CEA tai Ca12-5 voidaan käyttää hoidon vasteen seurannassa, mutta pelkkä merkkiaineen nousu ei ole aihe vaihtaa hoitoa, jos potilas on oireeton ja



kuvantamistutkimuksissa on stabiili tilanne. Hoitovasteen arviointi ja päätös lääkehoidon jatkamisesta tai vaihtamisesta tehdään potilaan voinnin, veriarvojen ja kuvantamistutkimusten perusteella.

Yhdistelmähoidot

Hormonaalisen rintasyöpälääkkeen yhdistämisen CDK4/6 estäjään palbosiklibiin, ribosiklibiin tai abemasiklibiin on todettu pidentävän syövän etenemättömyysaikaa useilla kuukausilla verrattuna pelkkään hormonaaliseen hoitoon. CDK4/6 estäjän yhdistäminen aromataasinestäjään tai fulvestranttiin pidentää syövän etenemättömyysaikaa ensi linjan hoidossa keskimäärin 10 kuukautta, ja toisen linjan hoidossa keskimäärin 6kk verrattuna pelkkään hormonaaliseen hoitoon. mTOR inhibiittori everolimuusia voidaan myös käyttää hormonireseptoriposiitiivisen, HER-2 negatiivisen, edenneen rintasyövän hoitoon yhdessä eksemestaanin kanssa postmenopausaalisilla naisilla. Pre- tai perimenopausaalisilla potilailla hoitoon liitetään LHRH-analogi tai tehdään munasarjojen poistoleikkaus näissä yhdistelmähoidoissa.

Hormonaalinen lääke, kuten aromataasinestäjä tai fulvestrantti, voidaan yhdistää trastutsumabiin, trastutsumabi-pertutsumabiyhdistelmään tai lapatinibiin HER2 positiivisen, hormonireseptoriposiitiivisen rintasyövän hoidossa, mutta ensi linjassa suositellaan solunsalpaajahoitoa yhdistettynä anti-HER2-lääkitykseen.

Hormonaalisen hoidon ja solunsalpaajahoidon samanaikainen käyttö ei tuo merkittävää lisähyötyä, vaan lisää haittavaikutuksia. Potilas voi saada ensilinjassa hormonaalista hoitoa, taudin edetessä solunsalpaajahoitoa, jota jatketaan niin kauan, kunnes haittavaikutukset lisääntyvät tai syöpä lähtee uudelleen etenemään, ja sen jälkeen taas hormonaalista hoitoa.

Postmenopausaaliset potilaat

Postmenopausaalisilla potilailla ensilinjan hormonaalinen hoito on ei-steroidaalinen aromataasinestäjä, joko anastrotsoli tai letrotsoli. Toisen ja kolmannen linjan hoitoja ovat antiestrogenit tamoksifeeni tai toremifeeni, steroidaalinen aromataasinestäjä eksemestaani, puhdas antiestrogeni fulvestrantti tai progestiini medroksiprogesteroniasetaatti. CDK4/6 estäjä palbosiklibi, ribosiklibi tai abemasiklibi liitetään hoitoon ensi linjassa. Jos potilas ei ole ensi linjassa saanut tätä yhdistelmähoitoa, voidaan sitä käyttää progressiotilanteessa toisessa tai kolmannessa linjassa, jolloin myös hormonaalinen lääke vaihdetaan. CDK4/6 estäjien teho näyttää kaikilla kolmella valmisteella olevan sama, mutta haittavaikutuksissa on eroja. Toistaiseksi ei suositella CDK4/6 estäjän jatkamista tai vaihtamista toiseen progressiotilanteessa.

Jos syöpä on edennyt tietyn hormonaalisen lääkkeen aikana, ei samaa lääkettä hyödytä käynnistää myöhemmin uudelleen, mutta voidaan valita lääke, jota potilas ei ole aiemmin saanut. Optimaalista antojärjestystä eri hormonaalisille lääkkeille ei ole pystytty laatimaan. Anastrotsolin ja

letrotsolin vaikutusmekanismi on samankaltainen, joten jos syöpä on edennyt letrotsolihoiton aikana metastaattisessa vaiheessa, ei potilas hyödy anastrotsolista ja päinvastoin. Tamoksifeenista ei todennäköisesti ole hyötyä jos potilas on saanut aiemmin fulvestranttia. Potilas saa fulvestrantille erityiskorvattavuuden ainoastaan, jos on aikaisemmin käytetty tamoksifeenia, muuten fulvestrantti on peruskorvattava.

Premenopausaaliset potilaat

Premenopausaalisen potilaan hoitovaihtoehtoja ovat munasarjasupressio ja tamoksifeeni. Tamoksifeenin ja munasarjasuppression yhdistäminen on tehokkaampi hoito kuin kumpikaan yksinään levinneen rintasyövän ensilinjan hoitona premenopausaalisella potilaalla. Solunsalpaajahoito aiheuttaa potilaan iästä riippuen munasarjasuppression ja sammuttaa kuukautiskierron. Kuukautisten poisjääminen voi olla tilapäistä, eikä ole taee pysyvästä menopaussista. Luotettava munasarjasupressio ja postmenopausaalinen tila saadaan ainoastaan munasarjojen poistoleikkauksella tai munasarjojen sädehoidolla. Kun potilas on pysyvässä postmenopausaalisessa tilassa, voidaan käyttää myös aromataasainestäjiä, fulvestranttia tai medroksiprogesteroniasetaattia, ja noudattaa samoja periaatteita kuin postmenopausaalisten potilaiden hoidoissa. Tilapäisenä munasarjasuppressiona voidaan käyttää LHRH-analogia (gosereliinia tai leuproreliinia).

Kirjallisuutta:

1. Cardoso F, Senkus E, Costa A, ym. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018;29:1634–1657.
2. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, ym. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(3):719-729.
3. Slamon DJ, Neven P, Chia S, ym. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2465-2472.
4. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, ym. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875-2884.
5. Eggersmann TK, Degenhardt T, Gluz O, ym. CDK4/6 Inhibitors Expand the Therapeutic Options in Breast Cancer: Palbociclib, Ribociclib and Abemaciclib. *BioDrugs.* 2019;2:125-135.



LEVINNEEN RINTASYÖVÄN SOLUNALPAAJAHOITO

JOHANNA MATTSON

Levinneen rintasyövän hoidon tavoitteena on pidentää potilaan elinaikaa, vähentää taudista aiheutuvia oireita sekä parantaa ja ylläpitää hyvää elämänlaatua.

Diagnoosin varmistamiseksi ja hoidon suunnittelua varten suositellaan paksuneulabiopsian ottoa metastaasista ja rintasyövän biologisen alatyypin uudelleen määrittämistä. Biopsian ottoon ei kuitenkaan lähdetä, jos biopsian ottoon liittyy komplikaatiovaara tai sen arvioidaan olevan teknisesti vaikeaa metastaasin pienen koon tai sijainnin takia.

Hoito valitaan yksilöllisesti potilaan yleistilan, primaarikasvaimen ja metastaasin biologisten tekijöiden, taudin levinneisyyden, potilaan oireiden sekä aiempien hoitojen ja niille tulleiden hoitovasteiden perusteella.

Levinneen rintasyövän hoidossa on tärkeätä punnita hoidosta saatava mahdollinen hyöty suhteessa hoidon haittoihin. Periaatteena voidaan pitää, että huonokuntoisia, yleistilaltaan WHO-luokan 3–4 potilaita ei hoideta solunsalpaajilla.

Vahvasti hormonireseptoriposiitiivisen levinneen rintasyövän hoito aloitetaan yleensä hormonaalisella hoidolla. Hoitovaste kestää parhaimmillaan vuosia.

Hormonireseptoriposiitiivisen levinneen rintasyövän hoidossa solunsalpaajahoitoja ensi linjassa tulee harkita, jos:

- hormonireseptorit ovat vain heikosti positiivisia
- tauti on metastasoinut liitännäishormonihoidon aikana
- tauti etenee nopeasti sisäelimissä (esim. laaja maksametastasointi tai lymfangitis carcinomatosa)
- potilaalle tarvitaan nopea lievitys hankaliin oireisiin.

Rintasyövän hoitoon on tarjolla useita solunsalpaajia ja solunsalpaajayhdistelmiä. Solunsalpaajan valintaan vaikuttaa, onko tauti uusiutunut liitännäissolunsalpaajahoidon aikana tai

pian, alle 6–12 kk sen jälkeen. Toisiaan seuraavia hoitoja kutsutaan ensi linjan, toisen linjan, kolmannen linjan jne. hoidoiksi. Ensi linjan hoidoksi valitaan lääke, jolla on näyttöön perustuva teho. Seuraavien linjojen valintaan vaikuttavat aiempien linjojen tuottamat hoitovasteet ja potilaan mahdollinen toive hoidon siedettävyydestä tai lääkityksen antotavasta (suonensisäisesti tai suun kautta).


Yhdistelmäsolunsalpaajahoidoilla hoitovasteet ja aika taudin etenemiseen ovat yleensä parempia kuin yksittäisaineilla, joskin hoidon sivuvaikutukset ovat yhdistelmähoidossa hankalampia. Yksittäisten aineiden sekventiellillä käytöllä saavutetaan yhtä pitkä elinaika kuin yhdistelmähoidolla. Kolmannen linjan solunsalpaajahoidoja voidaan harkita, mikäli potilas on hyötynyt aikaisempien linjojen solunsalpaajahoidoista.

Jos tauti on edennyt ensimmäisten kahden-kolmen solunsalpaajakuurin aikana ensimmäisen ja toisen linjan hoidossa, on erittäin epätodennäköistä, että seuraavan linjan solunsalpaajahoidolle saadaan vastetta. Neljännen linjan solunsalpaajahoidoa ei suositella, jos hoitovastetta ei ole saatu edeltävillä hoidoilla.

Hoidon kesto suunnitellaan yksilöllisesti. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin hoidon hyödyt ovat suurempia kuin haitat. Hoitavan lääkärin suosituksesta tai potilaan toivomuksesta voidaan pitää hoitotaukoja. Hormonireseptoripositivisen rintasyövän hoidossa hormonaalista hoitoa ja solunsalpaajahoidoa voidaan käyttää sekventiellisesti. Aiemmin tehonnut solunsalpaajahoido voidaan aloittaa uudestaan hoitotauon jälkeen taudin edetessä.

Levinneen rintasyövän hoidossa käytettyjä solunsalpaajia ovat:

- Taksaanit: dosetakseli tai potilaalle kevyempänä hoitona viikko-paklitakseli
- Antrasykliinipohjainen hoito, esimerkiksi syklofosfamidi-epirubisiini-fluorourasiili-yhdistelmä (CEF) tai adriamysiini-syklofosfamidi (AC) tai potilaalle kevyempänä vaihtoehtona viikko-adriamysiini tai viikko-epiadriamysiini
- Kapesitabiini yksittäisaineena tai yhdistelmähoidossa esimerkiksi dosetakselin tai vinorelbiinin kanssa
- Eribuliini
- Vinorelbiini tai vinorelbiinipohjainen yhdistelmähoito kuten vinorelbiini-metotreksaatti-fluorourasiili (VMF)
- Gemsitabiini yhdistettynä esimerkiksi paklitakseliin, karboplatiiniin tai sisplatiiniin



Taksaanit ja antrasykliinit ovat tehokkaimpia solunsalpaajia rintasyövän hoidossa. Lisätehoa saadaan kombinaatioilla, esim. lisäämällä doketakselihoitoon kapesitabiini tai paklitakselihoitoon gemsitabiini. Myös syklofosamidin, antrasykliinin tai karboplatiinin voi yhdistää taksaaneihin. Liposomaalisen doksorubiisin käyttö mahdollistaa korkeampien kumulatiivisten antrasykliiniannosten käytön ja siihen voi siirtyä niiden potilaiden hoidoissa, joilla tavanomainen antrasykliinipohjainen hoito tehoaa erittäin hyvin. Eribuliini vastaa teholtaan kapesitabiinia ja sitä käytetään yleensä vasta taksaanien, antrasykliinien ja kapesitabiinin jälkeen, jos potilas on merkittävästi hyötynyt aiemmista solunsalpaajahoidoista.

HER2-positiivisen taudin solunsalpaaja- tai hormonihoidon yhdistetään anti-HER2 lääkitys (ks. [HER2-positiivisen levinneen rintasyövän hoito](#)).

Kolmoisnegatiivisten syöpien solunsalpaajahoidon valinta ei poikkea muiden alatyypin hoidon valinnasta muilta osin kuin ensimmäisen linjan suhteen PD-L1 positiivisen ($\geq 1\%$ tuumorikudoksen immunologisista soluista ilmentää PD-L1:tä) taudin hoidossa. IMpassion130 tutkimuksessa satunnaistettiin 902 levinnyttä tai paikallisesti edennyttä kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavaa potilasta, joiden yleistila oli WHO=0-1, saamaan ensilinjan hoitona nabpaklitakselia yhdistettynä atetsolitsumabiin tai placeboon. Aiempi liitännäishoitona annettu sädehoito tai solunsalpaajahoido oli sallittu, mikäli se oli päättynyt vähintään 12 kk aiemmin. Atetsolitsumabin lisääminen ensilinjan nabpaklitakseli-hoitoon pidensi tautivapaata elinaikaa 2.5 kk:lla (7.5 kk vs. 5.0 kk; riskisuhde 0.80 $p=0.002$) ja elinaikaa 3.7 kk:lla (21.3 vs. 17.6 kk; riskisuhde 0.84 $p=0.08$). Alaryhmäanalyysissä ne potilaat, joilla oli vain luustometastasoitinto eivät hyötäneet atetsolitsumabin liittämistä hoitoon. Kaplan-Meier analyysissä 369 PD-L1 positiivisen taudin alaryhmässä kokonaiselinaika oli atetsolitsumabia saaneilla 9.5 kk pidempi (25.0 vs. 15.5 kk; riskisuhde 0.62). Myös täydellisiä hoitovasteita oli enemmän atetsolitsumabi-ryhmässä verrattuna lumelääkkeen käyttöön ensi linjan hoidossa (10.3% vs. 1.1%). Näiden tulosten perusteella leikkaushoitoon soveltumattoman paikallisesti edenneen tai levinneen kolmoisnegatiivisen PD-L1 positiivisen rintasyövän ensilinjan hoidoksi suositellaan nabpaklitakselin ja atetsolitsumabin yhdistelmää, mikäli aiemmasta liitännäishoitona annetusta taksaanipohjaisesta solunsalpaajahoidosta on kulunut vähintään 12 kk ja potilaan yleistila on hyvä WHO 0-1.

BRCA1/2 -geenivirheen kantajilla saadaan levinneen rintasyövän hoidossa karboplatiinilladosetakselia enemmän vasteita. BRCA1/2 -geenimutaation kantajilla voidaan ensimmäisen linjan hoitona käyttää karboplatiinia sisältävää hoitoa, kuten karboplatiini-taksaaniyhdistelmä. Myös PARP -inhibiittoreita on tutkittu BRCA1/2 mutatoituneen metastaattisen rintasyövän hoidossa. Verrattuna toisen linjan kemoterapiaan kapesitabiinilla tai eribuliinilla tai

vinorelbiinilla olaparibi pidensi tautivapaata elinaikaa 2.8 kk (7.0 vs. 4.2. kk) ja hoitovasteita nähtiin puolet enemmän (59.9% vs. 28.8%). Olaparibilla on Euroopassa myyntilupa BRCA1/2 mutatoituneen levinneen tai paikallisesti edenneen HER-2 negatiivisen rintasyövän hoitoon niillä potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet antrasykliinejä ja taksaaneja joko (neo)adjuvanttihoitona tai levinneeseen tautiin. Olaparibilla ei ole vielä korvattavuutta rintasyövän hoitoon Suomessa.

Bevasitsumabin hyöty suhteessa haittoihin on keskimäärin vähäinen, minkä vuoksi sitä ei suositella levinneen rintasyövän hoitoon kliinisten lääketutkimusten ulkopuolella.

Levinneen rintasyövän hoidossa on tärkeätä kartoittaa potilaan taudista aiheutuvat oireet ja määrätä niihin tarvittaessa syöpäspesifisen lääkehoidon lisäksi myös tehokas oirelääkitys, ja harkita paikallishoitoa kuten kipusädehoitoa tai palliatiivista kirurgiaa.

Kirjallisuutta:

1. Chan S, Friedrichs K, Noel D, ym. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2341-54.
2. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, ym. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: An Intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol*. 2003 Feb 15;21(4):588-92.
3. Oostendorp LJM, Stalmeier PFM, Donders ART, ym. Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2011 Oct;12(11):1053-61.
4. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU ym. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018 May;24(5):628-637.
5. Schmid P, Adams S, Rugo HS, ym. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2108-2121.
6. Robson M, Im SA, Senkus E ym. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2017; 377:523–533.



HER2-POSITIIVISEN LEVINNEEN RINTASYÖVÄN HOITO

MINNA TANNER

HER2-positiivisen levinneen rintasyövän ensilinjan hoito toteutetaan ensisijaisesti dosetakselin, trastutsumabin ja pertutsumabin yhdistelmällä. Mikäli potilas ei siedä dosetakselia, hoito voidaan toteuttaa myös jonkun muun solunsalpaajan ja trastutsumabin yhdistelmänä. Antrasykliineja, varsinkaan doksorubisiinia ei suositella kuitenkaan yhdistettäväksi trastutsumabiin levinneessä taudissa sydänsivuvaikutusten vuoksi. Solunsalpaajaksi voidaan valita joku muu taksaani tai vinorelbiini. Trastutsumabia (ja pertutsumabia) käytetään solunsalpaajahoidon jälkeen progressioon asti, ellei hoitoa jouduta haittojen vuoksi keskeyttämään aikaisemmin. Trastutsumabiin (ja pertutsumabiin) voidaan yhdistää myös hormonaalinen hoito, mutta trastutsumabia (ja pertutsumabia) yksinään tai trastutsumabin (ja pertutsumabin) ja hormonaalisen lääkkeen yhdistelmää ei suositella ilman edeltävää solunsalpaajahoitoa.

Mikäli potilas ei sovellu solunsalpaajahoitoon, voidaan valita hoidoksi lapatinibin ja hormonaalisen lääkkeen (letrotsolin tai fulvestrantin) yhdistelmä, jos syöpä on myös hormonireseptoriposiitivinen. Pertutsumabin ja trastutsumabin yhdistelmän paremmuudesta trastutsumabiin verrattuna ei ole osoitusta ensilinjan jälkeen.

Trastutsumabi-emtansiini (T-DM1) on ensisijainen toisen linjan hoitona, mutta vaihtoehtoisesti kapesitabiinia voidaan käyttää toisessa linjassa ja yhdistää joko trastutsumabiin tai lapatinibiin.

Kolmannen linjan tai myöhempien linjojen hoito voidaan toteuttaa joko solunsalpaajahoidolla (esim. antrasykliineilla) tai HER2 lääkkeellä, jota ei ole aikaisemmassa vaiheessa käytetty. Lapatinibin ja trastutsumabin yhdistelmä ilman solunsalpaajaa on mahdollinen myös siinä tilanteessa, että kumpikin lääke olisi aiemmin käytetty, etenkin jos potilas ei sovellu solunsalpaajahoitoon. Samoin T-DM1 on tehokas myös lapatinibin ja trastutsumabipohjaisten hoitojen jälkeen.

Aivoetäpesäkkeiden hoitoon suositellaan sädehoitoa. Metastaasikirurgiaa suositellaan harkittavaksi ennen sädehoitoa, jos potilaan aivoetäpesäkkeet ovat operoitavissa ja potilaan

ekstrakraniaalinen tauti on hyvin kontrollissa. Sädehoidon jälkeen hoitoa voidaan jatkaa sillä yhdistelmällä, jolla tauti on muutoin pysynyt kontrollissa, esim. trastutsumabilla yhdistettynä solunsalpaajaan tai hormonaaliseen hoitoon.

Hoito voidaan vaihtaa myös lapatinibiin varsinkin, jos aivoetäpesäkkeiden ainoa hoito on ollut sädehoito ja aivoetäpesäkkeitä on useita. T-DM1-hoito lisää elinaikaa myös aivoetäpesäkepotilailla. Sydämen pumppausvoimaa (LVEF) suositellaan kontrolloitavaksi esim. sydämen ultraäänitutkimuksella trastutsumabihoidon aikana 3–12 kk valein kuitenkin siten, että ensimmäisen vuoden ajan LVEF kontrolloidaan tiheämmin sydänhaittojen varhaiseksi havaitsemiseksi.

Kirjallisuutta:

1. Baselga J, Cortes J, Kim SB, ym. CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jan 12;366(2):109-19.
2. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, ym. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006 Dec 28;355(26):2733-43.
3. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, ym. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 20;27(12):1999–2006.
4. Verma S, Miles D, Gianni L, ym. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Nov 8;367(19):1783–91.
5. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, ym. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 20;30(21):2585–92.
6. Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A ym: Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):689-99.



LEVINNEEN RINTASYÖVÄN PALLIATIIVINEN HOITO

MARIA TENGSTROM, MARJUT LEIDENIUS, OUTI LAHDENPERÄ JA LEENA VEHMANEN

PALLIATIIVINEN SÄDEHOITO

Palliatiivista sädehoitoa voidaan antaa lievittämään oireita seuraavissa tilanteissa:

- luustoetäpesäkkeet (erityisesti kipujen ja murtumavaaran vähentämiseksi)
- luusto- ja keskushermostoetäpesäkkeiden postoperatiivinen sädehoito
- oireiset pehmytkudoksetäpesäkkeet
- selkäydinkanavan etäpesäkkeet

Palliatiivinen sädehoito voidaan toteuttaa eri fraktiointimalleilla (esim. 1 x 8 Gy, 5 x 4 Gy, 10 x 3 Gy, 15 x 2,5 Gy tai 20 x 2 Gy) riippuen potilaan kunnosta, sädehoitokohteen sijainnista ja hoidon tavoitteista. Sädehoidon toteutus pienemmin kertafraktioin ja suurempaan kokonaisannokseen saattaa vähentää tai lykätä tarvetta uusintasädehoitoon, ja on suositeltavaa etenkin kantavien luiden luustoetäpesäkkeiden sädehoidossa.

Jos potilaalla on vain yksi etäpesäke, voidaan tämän sädehoitoa harkita.

ETÄPESÄKKEET AIVOISSA TAI SELKÄYDINKANAVASSA

Yksittäisen aivoetäpesäkkeen hoidon valinta kirurgisen hoidon ja stereotaktisen sädehoidon välillä tehdään tuumorin koon, sijainnin ja potilaan leikkaukelpoisuuden perusteella. Myös potilaan toiveet otetaan huomioon. Jos keskushermoston ulkopuolella ei ole etäpesäkkeitä, ja tauditon aika on ollut pitkä, suositellaan harkitsemaan tuumorin biopsiaa histologian varmistamiseksi.

Kirurgista hoitoa puoltavia tekijöitä ovat tarve nopeaan dekompressioon vaikeiden tai nopeasti etenevien neurologisten oireiden takia ja metastaasin suuri koko (yli 3,5 cm) ja suotuista

sijainti operatiivisen hoidon kannalta. Leikkauksessa saadaan etäpesäkkeestä histologinen varmennus.

Primääriä stereotaktista sädehoitoa puoltaa lyhyt tauditon aika varsinkin, jos leikkaukseen sisältyy riskejä esimerkiksi tuumorin vaikean sijainnin takia. Sädehoito on luonteva vaihtoehto, kun ei ole tarvetta välittömään dekompressioon tai histologiseen varmennukseen.

Postoperatiivinen kokoaivosädehoito leikkauksen tai stereotaktisen sädehoidon jälkeen saattaa parantaa ennustetta. Huonon ennusteen tilanteessa suositellaan pelkkää kokoaivosädehoitoa.

Kun potilaalla on 2-4 aivoetäpesäkettä, voidaan harkita resektiota tai stereotaktista sädehoitoa. Postoperatiivinen kokoaivosädehoito pidentää tauditonta aikaa. Kun aivoetäpesäkkeitä on yli 4, on standardihoitona kokoaivosädehoito. Vaihtoehtona on myös stereotaktinen sädehoito etäpesäkkeiden koon niin salliessa.


Sytologisesti varmennetun tai selkeitä oireita aiheuttavan meningeaalisen karsinoosin ensisijaisena hoitona on kokoaivosädehoito ja kuvantamalla todetun ja oireita aiheuttavan tuumorialueen sädehoito. Hyväkuntoisille potilaille voi harkita myös intratekaalista solunsalpaajahoidoa. Harvoissa tapauksissa voi harkita koko kraniospinaalialueen sädehoitoa. Myös syövän systeemihoito saattaa lievittää meningeaalisen karsinoosin oireita. Aivometastaasirelapsin tai progressiivisen keskushermostometastasoinnin hoito suunnitellaan potilaskohtaisesti. Hoitovaihtoehtoja ovat leikkaus, stereotaktinen sädehoito, kokoaivosädehoito tai oireenmukainen hoito.

Kortikosteroidi vähentää tehokkaasti keskushermostoetäpesäkkeisiin liittyvää kudosturvotusta. Annoksen vähentäminen tulee tehdä asteittain.

LEVINNEEN RINTASYÖVÄN LEIKKAUSHOITO

Koska levinnyt rintasyöpä on systeemisairaus, ei primaarituumoria tai etäpesäkkeitä yleensä poisteta kirurgisesti. Rinnan primaarituumori tai rinta voidaan kuitenkin joutua poistamaan palliatiivisena toimenpiteenä hankalien paikallisoireiden takia (ulseraatio, verenvuoto, kipu, toistuvat infektiot).

Joissakin tapauksissa luustoetäpesäkkeiden kirurginen hoito on aiheellista, jos kyseessä on kantava luu tai ilmeinen murtumavaara. Etäpesäkkeet selkäydinkanavan alueella voivat vaatia



neurokirurgista operaatiota, jos ne aiheuttavat selkäydinkompression, instabiliteetin tai akuutin paraplegian.

Palliativiseen kirurgiaan voidaan lukea myös metastaasin varmistaminen rintasyöväksi kirurgisella biopsialla. Metastaasi saattaa olla myös biologiselta tyypiltään erilainen kuin primaarituumori, jolloin hoitovaihtoehdot harkitaan uudelleen.

Tämän hetkinen tutkimusnäyttö ei puolla oireettoman primaarituumorin tai aivo-, keuhko- tai maksaetäpesäkkeen kirurgista poistoa, mutta yksittäisissä tapauksissa poistoa voidaan harkita. Jos primaarituumori tai metastaasi poistetaan, tulisi paikallisen radikaaliteetin tavoite olla sama kuin varhaisvaiheen rintasyövässä, eli poistoreunoilla ei tulisi olla tuumorikasvua.

PLEURANESTEILY JA ASKITES

Hengenahdistusta ja yskää aiheuttavaa pleuranesteilyä voi helpottaa kertapunktiolla, pleurodeesillä tai tunneloidulla pleuradreenillä. Askitesnestein poisto kertapunktiolla tai dreneerauksella helpottaa oireita. Diureeteista saattaa olla apua askitesnesteilyn hoidossa.

KIVUN LÄÄKKEELLINEN HOITO

Kivun lääkkeellinen hoito suunnitellaan yksilöllisesti kivun voimakkuuden ja aiheutumismekanismien mukaan. Kipulääkitystä tehostetaan asteittain. Kipulääkitys aloitetaan parasetamolilla ja tulehduskipulääkkeellä, ellei niille ole vasta-aiheita. Opioidit lievittävät tehokkaasti keskivaikeaa ja vaikeaa kipua. Hermovauriokivun hoidossa käytetään gabapentinoideja ja trisyklisiä masennuslääkkeitä.

Kirjallisuutta:

1. Chow E, Harris K, Fan G, ym. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 10;25(11):1423-36.
2. Tsao MN, Rades D, Wirth A, ym. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2012 Jul-Sep;2(3):210-225.

3. Eija Kalso. Syöpäkivun lääkehoito. Lääkäriin käsikirja 2009.
4. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, ym. Early follow up of a randomized trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer; Turkish study (protocol MF07-01). SABCS Abstract [S2-03].
5. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, ym. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. [Lancet Oncol. 2015 Oct;16\(13\):1380-8.](#)

LUUSTOLÄÄKITYS LEVINNEESSÄ RINTASYÖVÄSSÄ

LEENA VEHMANEN

Luustoon levinneessä rintasyövässä käytetään tukihoitona bisfosfonaatteja tai denosumabia, koska ne vähentävät luukomplikaatioiden kuten patologisen murtuman, medullakompression tai hyperkalsemian riskiä sekä palliativisen sädehoidon ja kirurgian tarvetta. Luustolääkkeillä ei ole vaikutusta levinneen syövän ennusteeseen.

Bisfosfonaateista tehokkain on i.v. tsoledronihappo, joka annoksella 4 mg kuukauden välein puolittaa luukomplikaation riskin. P.o. bisfosfonaateista ibandronaatti 50 mg päivittäin vähentää luustotapahtumia lähes yhtä hyvin. Denosumabi 120 mg s.c. kerran kuussa pienentää luustotapahtumien riskiä tsoledronihappoakin enemmän (absoluuttinen lisähyöty 5 %).

Luustolääkkeiden yhteydessä seurataan veren kalsiumia ja munuaisfunktiota. Hypokalsemia on tavallisempi denosumabin ja akuutin faasin reaktiot kuten kuume tsoledronihapon aloituksen yhteydessä. Kalsiumia tulisi käyttää vähintään 1000 mg ja D-vitamiinia 20 ug/vrk.

Vaikein luustolääkkeiden haitta on leukaluukuolio, jonka riski on suurin kuukausittaisella denosumabilla ja ylittää 5 % jo muutamassa vuodessa. Denosumabin aiheuttama leukaluukuolio paranee useammin kuin tsoledronihappoon liittyvä. Pienin leukaongelmien riski on po. bisfosfonaateilla.

Laajan tai lyyttisvaltaisen metastasoinnin yhteydessä denosumabi tai tsoledronihappo on luontevin valinta. Pienialaisessa skleroottisessa metastasoinnissa kyseeseen tulee myös po. ibandronaatti. Leukanekroosin riski suurenee sekventiellissä käytössä vaihdettaessa bisfosfonaatista denosumabiin ja tarpeetonta vaihtoa valmisteiden välillä tulisi välttää.

Tsoledronihapon teho on samanlainen yhden ja kolmen kuukauden annosvälein, mutta leukanekroosin riski puolittuu harvemmalla annostelulla. Denosumabin indikaation mukainen

annosväli on neljä viikkoa. Leukanekroosiriskin vuoksi denosumabinkin annosvälin pidentämistä voi harkita erityisesti luustotaudin rauhallisissa vaiheissa, vaikka sen harvennettua annostelua vasta tutkitaan.

Potilas ohjataan hammaslääkärin arvioon ennen luustolääkkeen aloitusta. Hampaanpoiston jälkeen tulee mahdollisuuksien mukaan odottaa leukaluun parantumista 3 kk ennen luustolääkkeen aloitusta. Hoidon aikainen hampaanpoisto monikymmenkertaistaa leukanekroosin riskin. Ks. tarkemmat ohjeet <http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/shp01280>

Kirjallisuutta:

1. Heeke A, Nunes M ja Lynce F. Bone-modifying agents in early-stage and advanced breast cancer. *Curr Breast Cancer Rep.* 2018;10(4):241-250.
2. Loyson T, van Cann T, Schöffski P, ym. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated sequentially with bisphosphonates and denosumab. *Acta Clin Belg.* 2018 Apr;73(2):100-109.
3. Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE, ym. Role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer: an American society of clinical oncology-cancer care Ontario focused guideline update. *J Clin Oncol.* 2017 Dec 10;35(35):3978-3986.
1. Antiresorptiivista lääkitystä saavien potilaiden hammashoito. Hoitoketjut. HUS Suu- ja leukasairauksien linja. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020. <http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/shp01280>

PERINNÖLLINEN RINTASYÖPÄ

PEETER KARIHTALA, MINNA PÖYHÖNEN JA KRISTIINA AITTO MÄKI

Jopa 10 % rintasyövistä arvioidaan johtuvan perinnöllisistä yksittäisen geenin mutaatioista. Alle 35-vuotiailla rintasyöpäpotilailla näiden mutaatioiden esiintyvyys on suurempi: BRCA1-mutaatioita on todettu 3,5–12 %:lla ja BRCA2-mutaatioita 3–11 %:lla. Harvinaisempia rintasyöpäriskiä lisääviä autonomisesti dominantisti periytyviä korkean riskin mutaatioita on geeneissä TP53, STK11 ja PTEN, joihin liittyvät vastaavasti Li-Fraumeni-, Peutz-Jeghers- ja Cowdenin –oireyhtymät. PALB2- ja CHEK2- geenien geenivirheet voivat aiheuttaa joko kohtalaisen tai korkean riskin rintasyöpäalttiuden sukuhistoriasta riippuen.

BRCA1/2 -mutaatioiden kantajilla elinikäinen rintasyövän riski on noin 70%. BRCA-geenivirheen kantajuus ei todennäköisesti ole merkittävä rintasyövän ennusteellinen tekijä paikallisuusiutumien tai elinajan suhteen. BRCA1-mutaation kantajilla munasarjasyövän elinikäinen riski on noin 44%, ja BRCA2-mutaation kantajilla vastaavasti noin 17%. Keskimääräiset riskiluvut perustuvat suureen joukkoon erilaisia mutaatioita ja mutaatiokohtaisesti riskit saattavat vaihdella. BRCA1 -rintasyövistä suuri osa on fenotyypiltään basal like- tai kolmoisnegatiivisia, kun taas BRCA2 -rintasyöpien fenotyyppi on useammin sporadisten syöpien kaltainen.

Potilaan periytyvän rintasyöpäalttiuden arviointi perustuu potilaan omaan ja lähisuvun syöpäanamneesiin.

Alla olevia kriteereitä voidaan käyttää yleisinä indikaatioina käynnistää perinnöllisyyslääketieteelliset selvittelyt potilaan niin halutessa:

- Vähintään kolme rintasyöpä- ja/tai munasarjasyöpää lähisuvussa, joista ainakin yksi tullut alle 50-vuotiaana
- Kaksi rintasyöpää lähisuvussa, molemmat tulleet alle 50-vuotiaana
- Rintasyöpä alle 40-vuotiaana
- Rinta- ja munasarjasyöpä samalla potilaalla
- Miehen rintasyöpä

- Alle 50-vuotiaan bilateraalin rintasyöpä
- Kolmoisnegatiivinen tai medullaarinen rintasyöpä alle 60-vuotiaalla naisella
- Vähintään kaksi munasarjasyöpää lähisuvussa
- Suvussa on rinta- ja munasarjasyövän lisäksi muita syöpiä erityisen nuorella iällä

Lähisuvulla tarkoitetaan tässä yhteydessä 1. asteen sukulaisia (vanhemmat, sisarukset, lapset) tai 2. asteen sukulaisia (isovanhemmat, tädit, sedät, enot, lastenlapset). 1. asteen sukulaisuutta arvioitaessa miessukulaisia ei huomioida laskennassa. Samalla henkilöllä esiintyneet syövät lasketaan erikseen. Potilas itse lasketaan mukaan suvun syöpätapauksia laskettaessa.

RISKIÄ VÄHENTÄVÄ MASTEKTOMIA

BRCA1/2-rintasyöpäpotilailla on 62–83 % riski saada kontralateraalinen rintasyöpä seuraavien 10 vuoden aikana. Mastektomia vähentää rintasyövän riskiä 90–95 %, ja toimenpiteen jälkeinen arvioitu elinikäinen rintasyöpäriski on 7 %, tosin pitkäaikainen seurantadata prospektiivisistä tutkimuksista puuttuu. Meta-analyysin mukaan kontralateraalinen riskiä vähentävä mastektomia vähentää myös kokonaiskuolleisuutta noin 50%, toisaalta bilateraalilla riskiä vähentävällä mastektomialla ei ole osoitettu vaikutusta kuolleisuuteen. BRCA1/2 –kantajilla tai muun korkean rintasyöpäriskin omaavien potilaiden kanssa näistä toimenpiteistä tulee keskustella potilaskohtaisesti.

EHKÄISEVÄ MUNANJOHTIMIEN JA MUNASARJOJEN POISTO

Ehkäisevä munanjohtimien ja munasarjojen poisto vähentää riskiä munasarja-, munanjohdin- ja primaariin peritoneaalisyöpään 80–85 %. Toimenpide vähentää premenopausaalisilla BRCA 1/2 -mutaation kantajilla myös rintasyövän riskiä n. 50 %, ja se vähentänee myös kokonaiskuolleisuutta. Ehkäisevää munanjohtimien ja munasarjojen poistoa suositellaan pian 40 ikävuoden jälkeen, kun perheelisäystä ei enää harkita. Lyhytaikainen hormonikorvaushoito (alle viisi vuotta) toimenpiteen jälkeen ei näytä lisäävän rintasyövän riskiä.

PERINNÖLLISEN RINTASYÖVÄN HOITO

BRCA-geenivirheen kantajille tehdään yleensä mastektomia säästävän toimenpiteen sijasta. Samalla tulee harkita kontralateraalisen rinnan riskiä vähentävää mastektomiaa, mutta kirurgisista toimenpiteistä on keskusteltava tapauskohtaisesti potilaan kanssa. Myös Li-Fraumeni -potilaille suositellaan mastektomiaa säästävän leikkauksen sijasta.

Vielä melko rajallinen näyttö viittaa siihen, että BRCA-kantajien rintasyövät ovat herkempiä karboplatiinille kuin dosetakselille. Preventiivisen hoidon, esimerkiksi tamoksifeenin hyödystä kuolleisuuden vähentämiseen ei ole näyttöä perinnöllisen rintasyöpäalttiuden yhteydessä.

PERINNÖLLISEN RINTASYÖVÄN SEURANTA

[\(ks MRI indikaatiot\)](#)

Perinnöllisen rintasyövän seurannasta ei ole juurikaan näyttöön perustuvaa tietoa. Tehostettua seuranta suositellaan johtuen suuresta kumulatiivisesta syöpäriskistä.

Korkean rintasyöpäriskin potilaille suositellaan 12 kk välein tapahtuvia seurantakäyntejä 25 vuoden iästä alkaen, tai 20 vuoden iästä alkaen, jos suvussa on alle 25-vuotiaana rintasyöpään sairastunut. Omatoimista rintojen tutkimista suositellaan kuukausittain. Seurantakäyntien yhteydessä suositellaan vuosittaista rintojen magneettikuvausta ja yli 35-vuotiaille lisäksi vuosittaista mammografiaa. Mammografiatutkimuksia ei suositella alle 30-vuotiaille, johtuen mammografian huonosta diagnostisesta tehosta sekä ionisoivalle säteilylle altistumisen yhteydestä kohonneeseen syöpäriskiin tässä ikäryhmässä. Li-Fraumenin oireyhtymää sairastaville ei suositella koskaan mammografiatutkimusta. Magneettikuvauksia suositellaan yli 60-vuotiaille tehtäväksi vain radiologin harkinnan mukaan. BRCA-mutaatiopositiivisilla magneettikuvauksen sensitiivisyys varhaisvaiheen rintasyövän löytämiseen on selkeästi parempi kuin mammografian, ultraäänen tai palpaation. Gynekologisessa seurannassa suositellaan 30–35 vuoden iästä lähtien tutkittavaksi transvaginaalinen ultraääni ja CA12-5 6–12 kk välein.

Kohtalaisen rintasyöpäriskin omaaville potilaille suositellaan mammografia- ja ultraäänitutkimusta vuosittain 40-59-vuotiaana ja tämän jälkeen seulontamammografioihin osallistumista. Kohtalaisen rintasyöpäriskin omaaville potilaille em. seuranta voidaan aloittaa jo 30-vuotiaanakin, jos tämä on sukutausta huomioiden aiheellista. Neurofibromatoosi-1 (NF-1) syndroomaan sairastavat naiset kuuluvat vuosittain MRI-seurantaan 30 vuoden iästä 50 ikävuoteen

asti. Mammografiaa suositellaan vuosittain 35 ikävuodesta alkaen MRI:n yhteydessä 50 ikävuoteen asti, jonka jälkeen suositellaan osallistumista seulontamammografiaan kahden vuoden välein.

Jos edellä mainitut perinnöllisen rintasyövän seulontakriteerit täyttyvät, mutta henkilön suvussa ei todeta altistavaa geenivirhettä, suositellaan rintojen omatoimista tutkimista kuukausittain nuoresta iästä lähtien. Lisäksi suositellaan mammografiaa, rintojen ultraäänitutkimusta ja kliinistä tutkimusta tehtäväksi vuosittain avoterveydenhuollossa 5 vuotta aikaisemmin kuin suvun nuorin sairastunut, ei kuitenkaan ennen 30 ikävuotta. Jos mammografia ja rintojen ultraäänitutkimus ovat vaikeita tulkita, suositellaan magneettikuvausta. Tehostettu gynekologinen seuranta on tarpeen vain, jos suvussa esiintyy munasarjasyöpää.

Jos potilaalta on hoidettu perinnöllinen rintasyöpä, häntä seurataan vuosittain, kuten yllä on tarkemmin kuvattu. Tunnetun geenivirheen kantajien seuranta on aiheen, niin kauan kuin yleinen terveydentila säilyy hyvänä. Molempien rintojen riskiä vähentävän mastektomian jälkeen rutiininomainen seuranta rintojen osalta ei kuitenkaan ole aiheellista.

Kirjallisuutta:

1. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, ym. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416.
2. Li X, You R, Wang X ym. Effectiveness of prophylactic surgeries in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis and systematic review. *Clin Cancer Res*. 2016 Aug 1;22(15):3971-81.
3. Rebbeck TR, Kau ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Jan 21;101(2):80-7.
4. Warner E, Plewes DB, Hill KA, ym. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA*. 2004 Sep 15;292(11):1317-25.
5. Bevers TB, Ward JH, Arun BK, ym. Breast cancer risk reduction, version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 Jul;13(7):880-915.

MIESTEN RINTASYÖPÄ

JOHANNA MATTSON

Riskitekijöitä miehen rintasyövälle ovat geneettiset tekijät, aiempi sädehoito rintakehälle ja korkea estrogeeni-androgeeni-suhde. Suomalaisista miesrintasyöpäpotilaista 8 %:lla on BRCA-2 mutaatio. Jos sukuanamneesi on positiivinen, löytyy BRCA-2 mutaatio 44 %:lla. Myös CHEK-2 geenimutaatio ja Klinefelterin syndrooma lisäävät miehen riskiä sairastua rintasyöpään. Miehen elimistössä voi syntyä korkea estrogeeni/androgeeni -suhde ylipainon, runsaan alkoholin käytön, maksakirroosin ja eturauhassyövän estrogeenihoidon seurauksena.

Oireena on kyhmy rinnassa tai nännin sisään vetäytyminen. Kyhmy miehen rinnassa pitää aina tutkia. Rinnan ultraäänitutkimus ja paksuneulabiopsia ovat ensisijaiset tutkimukset.

Taudin harvinaisuuden vuoksi hoitokäytännöt perustuvat pieniin retrospektiivisiin aineistoihin. Miesten rintasyöpää hoidetaan samoin periaattein kuin naisten rintasyöpää. Miesten rintasyövä ovat yleensä ER positiivisia. Noin 10-15 %:ssa kasvaimista esiintyy HER2-geenimonistuma.

Miehen rinnan pienen koon vuoksi kirurgisena hoitomuotona on yleensä modifioitu radikaali mastektomia. Miehellä voi myös tehdä säästävän leikkauksen yhdistettynä sädehoitoon. Säästävään leikkaukseen eivät kuitenkaan sovi sentraaliset nänniä infiltroivat tuumorit tai kooltaan pieni rinta. Kainalokirurgia toteutetaan samojen peruseriaatteiden mukaisesti kuin naisilla eli tehdään vartijaimusolmuketutkimus ja tarvittaessa kainaloevakuaatio.

Sädehoito suunnitellaan ja toteutetaan samojen periaatteiden mukaan kuin naisilla. Liitännäisolunsalpaajahoidon indikaatiot ja hoidon valinta ovat samat kuin naisilla. HER2-positiivisen syövän hoitoon liitetään trastutsumabi. Ensisijaisena hormonaalisena liitännäishoitona on tamoksifeeni 5 vuoden ajan. Miehillä tamoksifeenin haittavaikutuksina esiintyy libidon laskua, impotenssia, kuumia aaltoja, mielialan vaihtelua ja laskimotukosriski.

Aromataasinestäjät ovat miehillä kokeellista hoitoa. Raportteja on julkaistu pienistä potilassarjoista tai yksittäisistä potilaista levinneen rintasyövän hoidossa. Aromataasinestäjiä voidaan käyttää, jos tamoksifeeni on kontraindisoitu. Miehillä 20 % estrogeenista muodostuu kiveksissä, mikä pitää ottaa huomioon hoidossa niin, että aromataasinestäjähoitoon liitetään LHRH-analogi.

Miehen rintasyövän ennuste on aktiivisten hoitojen myötä parantunut ja on sama kuin vastaavan kasvaimen levinneisyyden ja bioprofiilin omaavilla naisilla, mikäli potilas saa vastaavat hoidot. Hoitojen jälkeinen seuranta toteutetaan kuten naisilla.

Rintasyöpään sairastunut mies pitää aina lähettää perinnöllisyyspoliklinikan konsultaatioon.

Levinneen rintasyövän hoito miehillä suunnitellaan ja toteutetaan kuten naisilla lukuun ottamatta hormonaalista hoitoa. Tamoksifeeni on miehen hormonireseptoriposiitiivisen rintasyövän ensisijainen hormonihoito levinneessäkin taudissa. Mikäli syöpä on edennyt tamoksifeenihoidon aikana, voi hoidoksi käynnistää aromataasinstäjän ja LHRH-analogin yhdistelmähoidon. Muita hormonaalisia hoitovaihtoehtoja, joista on julkaistu pieniä potilassarjoja, ovat fulvestrantti, antiandrogeeni ja LHRH-analogi.

Kirjallisuutta:

1. Mattson J ja Vehmanen L. Miehen rintasyöpä. [Duodecim. 2016;132\(7\):627-31.](#)
2. Zagouri F, Sergentanis T, Azim H Jr, ym. Aromatase inhibitors in male breast cancer: a pooled analysis. [Breast Cancer Res Treat. 2015 May;151\(1\):141-7.](#)
3. Zagouri F, Sergentanis T, Chrysikos D, ym. Fulvestrant and male breast cancer: a pooled analysis. [Breast Cancer Res Treat. 2015 Jan;149\(1\):269-75.](#)
4. Di Lauro L, Barba, M, Pizzuti L, ym. Androgen receptor and antiandrogen therapy in male breast cancer. [Cancer Lett. 2015 Nov 1;368\(1\):20-25.](#)
5. Hallamies S, Pelttari L, Poikonen-Saksela P, ym. CHEK2 c.1100delC mutation is associated with an increased risk for male breast cancer in Finnish patient population. [BMC Cancer. 2017 Sep 5;17\(1\):620.](#)



RINTASYÖPÖPOTILAAN SEURANTA LIITÄNNÄISHOITOJEN JÄLKEEN

RIIKKA HUOVINEN

SEURANNAN TARKOITUS

Seurannan tarkoituksena on varmistaa potilaan toipuminen leikkaus- säde- ja solunsalpaajahoidoista ja huolehtia hormonaalisesta liitännäishoidosta. Seurannan alkuvaiheessa potilas tarvitsee tietoa ja tukea omaan yksilölliseen tilanteeseensa. Seurannan tarkoituksena on todeta mahdollinen rintasyövän paikallinen uusiutuminen tai toisen rinnan uusi syöpä varhaisvaiheessa, koska nämä uusiutumatyypit voidaan hoitaa kuratiivisesti. Toisen rinnan syöpävaara säilyy potilaalla loppuiän.

SEURANNAN TOTEUTUS

Potilaalle laaditaan seurantasuunnitelma, joka kirjataan sairauskertomukseen hoidon päättyessä tai jo hoitojen aikana. Potilas voi olla seurannassa yhtä turvallisesti perusterveydenhuollossa kuin erikoissairaanhoidossa.

Säde- tai solunsalpaajahoidon päättyessä tai hormonaalisen liitännäishoidon aloituksen yhteydessä järjestetään käynti erikoissairaanhoidon lääkäriin, jolloin potilaalle kerrataan seurantasuunnitelma. Vastaanotolla varmistetaan, että potilas ymmärtää seurannan tarkoituksen ja tietää, mihin hän voi ottaa yhteyttä seurantakäyntien välillä. Iäkkäiden ja muistihäiriöistä kärsivien potilaiden kohdalla informaatio annetaan potilaan läheisille tai hoitopaikkaan.

Syöpätautien yksikössä voi seurannassa olevia potilaita varten olla rintasyöpäsairaanhoitaja, oirepoliklinikka tai mobiilipalvelu. Potilas voidaan tarvittaessa ohjata kuntoutusohjaajalle, sosiaalityöntekijälle tai alueellisen syöpäyhdistyksen toimintaan. Potilasta kannustetaan terveisiin elämäntapoihin.

Seurantakäynnillä varmistetaan potilaan toipuminen solunsalpaaja- ja sädehoidosta ja hormonaalisen lääkkeen sopivuus. Kontrollikäynnillä tehdään kliininen tutkimus ja palpoidaan

rinnat, leikkausalue ja ylävartalon imusolmukealueet ja tarkistetaan, ettei arpien kiristys haittaa yläraajan liikkeitä. Tarvittaessa arvioidaan fyysisen ja psyykkisen kuntoutuksen tarve.

Seurantakäyntejä jatketaan 1-2 vuoden välein 5-10 vuoden ajan hoidon päättymisen jälkeen niin kauan kuin hormonaalinen liittänoishoito on käytössä, joko erikoissairaanhoidossa tai erikoissairaanhoidon ohjeiden mukaan perusterveydenhuollossa. Hyväennusteisen rintasyövän seurannassa tarvitaan 5 vuoden jälkeen ainoastaan rintakuvausseuranta.

RINTAKUVAUSSEURANTA


Mammografia otetaan 1–2 vuoden välein riippuen potilaan iästä, taudin uusiutumisriskistä ja rintasyövän leikkaustavasta. Jos rinta on poistettu, kohdistuu kuvausseuranta seulontatyyppisesti kontralateraalirintaan. Säästävän leikkauksen jälkeen otetaan mammografia aluksi vuoden välein 3-5 vuoden ajan, myöhemmin 2 vuoden välein. Rintojen ultraäänitutkimus tehdään radiologin harkinnan mukaan. Alle 50-vuotiaille suositellaan mammografiaa vuosittain riippumatta rintasyövän leikkaustavasta. 50-69-vuotiaat potilaat kutsutaan seulontamammografiaan 2 vuoden välein, mikä useimmille riittää rintakuvausseurannaksi. Muun ikäiset potilaat voivat pyytää lähetteen mammografiaan terveyskeskuksesta. Jos molemmat rinnat on poistettu, ei rintakuvausseurantaa tarvita. Magneettikuvausseurantaa suositellaan ainoastaan BRCA1 ja BRCA2 tai muutamien muiden rintasyöpäriskin liittyvien geenivirheiden kantajille tai radiologin harkinnan mukaan. Rinnan poiston jälkeen tehtyä rekonstruktiorintaa ei pääsääntöisesti tarvitse seurannassa kuvata.

Kun rintasyövän hoidosta on kulunut 10 vuotta, on rintasyövän paikallisuusiutumavaara hyvin vähäinen. Toisen rinnan syöpävaaran johdosta mammografiaseurantaa suositellaan jatkettavaksi 2 vuoden välein niin kauan kuin yleinen terveydentila pysyy hyvänä, n. 80 ikävuoteen saakka.

MUUT TUTKIMUKSET SEURANNAN AIKANA

Oireettomalle potilaalle ei ole syytä tehdä laajoja laboratorio- tai kuvantamistutkimuksia.

Kasvainmerkkiaineita, kuten Ca15-3, Ca12-5 ja CEA ei käytetä varhaisvaiheen rintasyövän primaarihoidon yhteydessä eikä seurannassa.



Seurannassa ei tarvita yleensä verikokeita. Verikokeita (pvk, trom, AFOS, ALAT, krea) voidaan kuitenkin katsoa tarpeelliseksi kontrolloida vuosittain 4–5 vuoden ajan primaarihoidon jälkeen, jos potilaalla on käytössä hormonaalinen liitännäislääkehoito, tai hyvin korkea uusiutumiseriski. Kun hormonaalinen liitännäishoito on päättynyt, ei verikokeita tarvita.

HOITOJEN JÄLKEISIÄ ONGELMIA

Ensimmäisten vuosien aikana hoitojen jälkeen esiin tulevia ongelmia ovat hormonaalisen tilanteen muutokset hoitojen takia, kuten enneaikainen menopaussi, hormonaalisten liitännäislääkkeiden haittavaikutukset, vaihdevuosisoireet, leikkausalueen kipu ja kiristys, leikatun puolen yläraajan turvotus, väsymys, depressio, osteoporoosi ja huoli syövän uusiutumiserkeistä. Potilaat ovat usein hyvin huolissaan leikkausalueen tuntemuksista, mitkä kuitenkin vain hyvin harvoin ovat merkinä rintasyövän uusiutumisesta. Säästävasti leikatussa rinnassa voi palpoitua arpikyhmyjä tai rasvanekroosikyhmyjä, joiden luonne selviää mammografiolla ja ultraäänitutkimuksella ja radiologin harkinnan mukaan otetulla paksuneulanäytteellä.

Rinnan poistoleikkauksen jälkeen potilas saa ostopalveluosoituksen rintaproteesia varten kirurgian yksiköstä. Jatkossa potilas pyytää ostopalveluosoituksen uudesta rintaproteesista omasta terveyskeskuksesta. Proteesi on tärkeä osa kuntoutusta ja auttaa ylläpitämään vartalon ryhtiä.

Kainaloevakuaation jälkeiseen yläraajan lymfödeemaan auttaa omatoiminen säännöllinen venyttely, fysioterapeutin yksilöllisesti mittaama tukihaha ja lymfaterapia, josta saatava apu tosin on lyhytaikainen ilman jatkuvaa tukihahan käyttöä.

Tamoksifeenihoito saattaa aiheuttaa kohdun endometriumien paksuuntumista ja altistaa endometriumkarsinomalle, ja aiheuttaa premenopausaalisille munasarjakystia. Postmenopausaalinen verinen vuoto edellyttää gynekologista tutkimusta. Gynekologinen seuranta toteutetaan gynekologin harkinnan mukaan. Tamoksifeeni altistaa laskimotukoksille suurin piirtein samassa suhteessa kuin vaihdevuosien hormonikorvaushoito. Elektiivisen leikkauksen yhteydessä tamoksifeeni tauotetaan 4 viikkoa ennen leikkausta.

Aromataasinestäjät aiheuttavat usein nivelten turvotusta, nivelkipuja ja jäykkyyttä, mikä on vaaratonta, mutta voi huomattavasti vaikeuttaa jokapäiväistä elämää. Hormonaalisen lääkkeen vaihto tamoksifeeniin tai toiseen aromataasinestäjään voi helpottaa oireita. Aromataasiestäjät altistavat osteoporoosille.

RINTASYÖVÄN UUSIUTUMINEN TAI SEN EPÄILY

Rintasyövän ennuste on tilastollisesti hyvä, jos potilas on saanut kaikki suunnitellut liitännäishoidot. Suomessa 85% rintasyöpäpotilaista on elossa 10 vuoden kuluttua diagnoosista. Seurantakäynnillä tai potilaan hakeutuessa uusien vaivojen, varsinkin uudentyyppisten kipujen takia lääkäriin on otettava huomioon potilaan rintasyövän klinispatologiset ennustetekijät, jotka voivat viitata korkeaan uusiutumariskiin. Hormonireseptoriposiitiviseen rintasyöpään liittyy pitkäaikaisuusitumariski.

Jos epäillään rintasyövän uusiutumista leikkausalueella tai toisessa rinnassa, lähetetään potilas radiologille mammografiaan ja ultraäänitutkimukseen ja paksuneulanäytteen ottoon. Jos löydös on patologinen, tehdään lähete rintakirurgille. Jos epäillään etäpesäkkeitä, voi potilaan lähettää tutkittavaksi syöpätautien yksikköön. Luustometastaasit ovat yleisimpiä metastaaseja. Kipu on yleisin ensioire.

Kirjallisuutta:

1. Suomen Syöpärekisteri. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/>
2. Mattson J, Auvinen P, Bärlund M, Jukkola-Vuorinen A. Rintasyöpäpotilaan seuranta. *Duodecim* 2016;132(24):2317-20
3. Grunfeld E, Levine MN, Julian JA, ym. Randomized trial of long-term follow-up for early-stage breast cancer: a comparison of family physician versus specialist care. *J Clin Oncol.* 2006 Feb 20;24(6):848-55.
4. Aebi S, Davidson T, Gruber G, ym. ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011 Sep;22 Suppl 6:vi12-24.
5. <http://www.cancercontrol.eu/guide-landing-page>

RINTASYÖPÄ JA RASKAUS

RIIKKA HUOVINEN

RASKAUS SAIRASTETUN RINTASYÖVÄN JÄLKEEN

Rintasyövän liitännäishoidot saattavat huonontaa fertilitettä. Solunsalpaajahoidot aiheuttavat progressiivisen annosriippuvaisen munasarjojen follikkeleiden ja granulosaosolujen depleetion, josta seuraa oligo- tai amenorrea. Tilapäinen tai pysyvä amenorrea riippuu hoidon pituudesta ja intensiteetistä ja potilaan iästä. Suurin munasarjasupressioriski liittyy syklofosfamidiin ja kohtalainen riski antrasykliineihin ja taksaaneihin. CEF-solunsalpaajahoito aiheuttaa amenorrean yli 40-vuotiailla 71–96 %:lle ja alle 40-vuotiailla 10–61 %:lle. Kaikki solunsalpaajat ovat teratogeenisiä. Solunsalpaajahoitojen teratogeenisuusriskin voidaan katsoa jatkuvan 6–24 kk hoidon päättymisestä riippuen hoidosta.

Jos potilas suunnittelee raskautta rintasyövän hoidon jälkeen, on joskus syytä ottaa huomioon hoitojen mahdolliset vakavat pitkäaikaishaitat ja jälkitilat. Antrasykliinit, trastutsumabi ja sydämen sädehoito voivat aiheuttaa kardiomyopatiaa, mikä tosin on harvinaista. Rintasyövän säde- ja solunsalpaajahoitojen yhdistelmään liittyy sekundaarimaligniteettiriski, mutta se on hyvin vähäinen. Tyypillisiä sekundaarimaligniteetteja ovat AML, keuhkosyöpä ja sarkooma.

Yhä useammin tulee tilanteita, joissa rintasyövän sairastanut nainen toivoo lasta. Ensiraskaus on väestössä siirtymässä vanhemmalle iälle, ja 15 % rintasyöivistä todetaan alle 45-vuotiailla, joten lapsettomia rintasyöpäpotilaita on enemmän kuin aiemmin. Missään seurantatutkimuksessa ei ole todettu raskauden huonontavan rintasyövän ennustetta. Monissa tutkimuksissa on rintasyövän jälkeen synnyttäneillä ollut parempi rintasyövän ennuste kuin muilla rintasyöpäpotilailla. Taustalla vaikuttaa se, että hyvän ennusteen potilaat eivät tarvitse sytostaattihoidoa, ja se, että itsensä terveeksi tuntevat uskaltavat yrittää raskautta (healthy mother effect). Elinajan ennuste on kuitenkin syövän takia keskimääräistä huonompi kuin taustaväestöllä. Laajan kohorttitutkimuksen mukaan 15 % rintasyövän sairastaneista äideistä ei nähnyt lapsensa 15-vuotissyntymäpäivää. Mitä pidempi aika rintasyövän hoidoista oli kulunut ennen synnytystä, sen parempi ennuste sekä lapsella että äidillä. Naisilla, joilla oli neljän vuoden viive rintasyövästä

synnytykseen, oli parempi ennuste kuin niillä, joilla viive oli 1–2 vuotta. Kuolleisuus oli kuitenkin taustaväestöön verrattuna seitsenkertainen tässäkin ryhmässä.

Lapsen riski raskauskomplikaatioihin kuten keisarinleikkaukseen, enneaikaisuuteen, pienipainaisuuteen ja epämuodostumiin saattaa olla kohonnut rintasyövän hoidon jälkeen.


FERTILITEETTINEUVONTA ENNEN RINTASYÖPÄHOITOJA JA HOITOJEN JÄLKEEN

Fertiili-ikäisten naisten kohdalla huomioidaan perhesuunnittelu ennen syövän hoitojen alkua ennen kuin peruuttamattomia asioita tehdään (vrt. miehillä sperman pakastus ennen solunsalpaajahoitoja). Informaatio annetaan mielellään jo ennen kirurgista hoitoa, jotta mahdolliset liitännäishoidot eivät viivästyisi, mikäli päädytään hedelmällisyyshoitoihin. Vaikka hoito toteutettaisiinkin tavanomaiseen tapaan, on potilaan informointi silti tarpeen ennen hoitojen aloitusta. Alle 30-vuotiaalla kuuden solunsalpaajasyklin hoito ei yleensä huononna fertiliteettiä, mutta fertiliteetin menettämisen riski lisääntyy iän mukana. LHRH-analogin käyttö solunsalpaajahoidon aikana saattaa suojata munasarjoja ja auttaa fertiliteetin säilyttämisessä. Fertiliteetin säilyttämiseen tähtääviä toimenpiteitä (esim. alkionpakastus) voidaan harkita yhteistyössä asiaan perehtyneen naistenklinikan yksikön kanssa.

Potilaalla ja hänen puolisoillaan on oikeus itse päättää raskauden yrittämisestä hoitojen jälkeen. Hoitava lääkäri voi antaa tietoa potilaan rintasyövän tilastollisesta ennusteesta ja annettujen hoitojen vaikutuksista. Lääkäri tukee potilasta hänen päätöksessään ja huolehtii potilaasta raskauden aikana ja sen jälkeen.

VAHINGOSSA RASKAAKSI RINTASYÖPÄHOITOJEN AIKANA

Jos potilas tulee vahingossa raskaaksi hoidon aikana tai sen jälkeen, lopetetaan heti haitalliset lääkitykset. Sen jälkeen pysähdytään miettimään tilannetta rauhassa ja järjestetään konsultaatiokäynti rintasyövän hoitoon perehtyneelle onkologille ja gynekologille, minkä jälkeen potilas päättää suhtautumisestaan raskauteen. Premenopausaalisilla rintasyöpäpotilailla hormonaalisena liitännäishoitona käytetty tamoksifeeni kehitettiin aluksi infertiliteettilääkkeeksi. Tamoksifeeni voi aiheuttaa amenorreaa, mutta kuukautiset voivat jatkuakin ja raskaus voi alkaa, joten



ehkäisystä on huolehdittava tamoksifeenihoitoa aikana. Jos potilas haluaa suunnitella raskauden yrittämistä, lopetetaan tamoksifeeni neljä viikkoa ennen ehkäisystä luopumista. Eläinkokeissa tamoksifeeni on aiheuttanut genitaalisanomaliaita. Retrospektiiviseen aineistoon perustuvan tiedon perusteella raskautta voi kuitenkin jatkaa.

RASKAUDEN AIKANA TODETTU RINTASYÖPÄ

Rintasyövän diagnostiikka raskauden aikana on tavanomaista vaativampaa rintarauhaskudoksen ödeeman vuoksi. Tilanteen harvinaisuuden johdosta diagnoosi usein viivästyy. Rintojen ultraäänitutkimus on ensisijainen kuvantamistutkimus ja raskauden aikanakin haitaton. Mammografia voidaan tehdä, kun vatsan alue suojataan. Gadolinium-tehosteista magneettikuvausta vältetään raskauden aikana. Paksuneulabiopsian otto on diagnostiikassa usein välttämätön, joskin harvoja raportteja maitofistelitapauksista esitetty.

Raskauden aikana todetut tuumorit ovat usein yli 20 mm kokoisia ja metastasoineet kainalon imusolmukkeisiin. ER on negatiivinen ja HER2 positiivinen useammin kuin muissa rintasyövissä.

Hoito suunnitellaan moniammatillisesti (onkologi, kirurgi, gynekologi). Spontaaniabortin riski on suurin ennen 12. raskausviikkoa. Rintaleikkaus voidaan tehdä koska tahansa. Rinnan poistoleikkaus ja kainaloevakuaatio on suositeltavin operaatio. Vartijaimusolmukebiopsia voidaan tehdä, mutta siniväriä ei suositella. Sädehoidon ajankohta voidaan siirtää synnytyksen jälkeen.

Satunnaistettujen tutkimusten puuttuessa on tukeuduttava tapauselostuksiin ja kohorttitutkimuksiin solunsalpaajien käytöstä raskauden aikana. Esim. lymfoomien raskaudenaikaisista solunsalpaajahoidoista saatuja tietoja voidaan myös soveltaa. Julkaisut käsittävät raportteja pienistä potilassarjoista, joissa on käytetty esim. FAC-yhdistelmää tai paklitakselia. Näiden perusteella antrasykliineja ja syklofosfamidia voidaan käyttää raskauden aikanakin. Trastusumabia ei käytetä raskauden aikana, vaan sen aloitus siirretään synnytyksen jälkeen. Solunsalpaajahoidon aiheuttamat välittömät riskit sikiölle ovat abortti, ennenaikainen synnytys, kasvun hidastuminen ja pienipainoisuus. Myöhäisriskejä voivat olla maligniteettiriski, infertilititeetti, psyykinen ja fyysinen retardaatio, elinvauriot ja muu mutageenisuus.

Solunsalpaajahoiton ajoitus on kuitenkin ratkaiseva. Solunsalpaajahoito voidaan suhteellisen turvallisesti toteuttaa raskausviikoilla 20–35. Sikiön organogeneesi on valmis 16. raskausviikkoon mennessä. Ennen tätä ajankohtaa solunsalpaajahoitoja ei pidä antaa. Solunsalpaajahoito pitää keskeyttää 35. raskausviikolla tai 3 viikkoa ennen synnytystä. Sikiön kannalta suurin riski on ennenaikaisuus, joten pitää pyrkiä täysiaikaiseen, vähintään 35 viikkoa kestäneeseen raskauteen. Solunsalpaajahoidon tukihoidoina voidaan käyttää ondansteronia, loratsepaamia ja metyyliprednisonia. Hormonaalista hoitoa ei voida käyttää raskauden aikana, joten se käynnistetään synnytyksen jälkeen. Imetys ei tässä tapauksessa ole mahdollista.

Kirjallisuutta:

1. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, ym. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Ann Oncol.* 2015 Dec;26(12):2408-19.
2. Gentilina O, Masullo M, Rotmenszc N, ym. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol.* 2005 Apr;31(3):232-6.
3. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K. Breast Carcinoma during Pregnancy. International Recommendations from an Expert Meeting. *Cancer.* 2006 Jan 15;106(2):237-46.
4. Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in Premenopausal Women After Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Dec 20;24(36):5769-79.
5. Verkooijen HM, Lim GH, Czene K, ym. Effect of childbirth after treatment on long-term survival from breast cancer. *Br J Surg.* 2010 Aug;97(8):1253-9.

RINTASYÖPÄPOTILAAN HORMONIKORVAUSHOITO JA VAIHDEVUOSIOIREIDEN HOITO

ARJA JUKKOLA-VUORINEN

Vaihdevuosisoireiden hoitoon käytettyjä yhdistelmähormonihoitoja (estrogeeni-progestiini-yhdistelmä) tai pelkkää estrogeenihoitoa ei suositella rintasyöpöpotilaille suun kautta, geeleinä tai voiteena. Erityisesti yhdistelmävalmisteiden tiedetään lisäävän rintasyöpäriskiä varsinkin yli viisi vuotta käytettynä. Ehkäisytabletteja ei myöskään suositella käytettäväksi.

Hikoiluun ja kuumiin aaltoiin voidaan käyttää ergotamiinitartraattia (Bellergalia) tai venlafaksiinia. Venlafaksiini voidaan aloittaa 37,5 mg vuorokausiannoksella ja tarvittaessa nostaa viikon kuluttua annokseen 75 mg vuorokaudessa. Myös muut SSRI-lääkkeet ovat sallittuja myös tamoksifeenin aikana. Vaste saadaan yleensä 4 viikossa. Jos vastetta ei saavuteta, voidaan kokeilla gapapentiinia (900 mg/vrk).

Vaginaalisena paikallishoitona voidaan käyttää estriolia pahan atrofisen vaginiitin estämiseksi. Tamoksifeenilla on estrogeeni-vaikutusta vaginaan, joka estää osittain oireita. Tamoksifeenihoidon aikanakin voidaan käyttää vaginaalista estriolia. Jos aromataasinestäjähoidon aikana potilaalla on vaikeita limakalvo-oireita, suositellaan ensisijaisesti lääkkeen vaihtamista tamoksifeeniin. Muita vaginiitin hoitoon käytettäviä estrogeenittomia valmisteita voidaan käyttää ilman rajoitteita kaikilla potilailla.

Hormonikierukan käyttöä ei suositella postmenopausaalisilla naisilla (toimii silloin vaihdevuosilääkkeenä) ja premenopausaalisilla naisilla näyttö on epäselvä ja varsinkin jos käytetään hoidollisena, tulisi antaa käyttöä.

Kirjallisuutta:

1. Chlebowski RT, Anderson GT. Changing concepts: Menopausal hormone therapy and breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Apr 4;104(7):517-27.

2. Soini T, Hurskainen R, ym. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: a nationwide cohort study. [Acta Oncol 2016;55\(2\):188-192.](#)
3. Lyytinen H,K, Dyba T, ym. A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: Intrauterine system carries a risk as well. [Int J Cancer. 2010 Jan 15;126\(2\):483-9.](#)



Taitto ja ulkoasu M Sudah