

RINTASYÖVÄN VALTAKUNNALLINEN DIAGNOSTIIKKA- JA HOITOSUOSITUS

2018



Suomen Rintasyöpäryhmä ry
Finnish Breast Cancer Group

SISÄLLYSLUETTELO

Työryhmä.....	5
Rintasyövän yleisyys, ennuste, riskitekijät ja ehkäisy.....	6
Heikki Joensuu	
Rintasyövän diagnostiikka.....	10
Mazen Sudah, Katja Hukkinen	
Patologian alan tutkimukset.....	16
Päivi Heikkilä, Vesa Kärjä	
Primaari kirurginen hoito.....	23
Tiina Jahkola, Sarianna Joukainen, Marjut Leidenius	
Imusolmukelevinneisyyden selvittäminen ja kainalon imusolmukemetastaasien leikkaushoito.....	31
Marjut Leidenius	
Rintasyövän postoperatiivinen sädehoito	36
Leila Vaalavirta, Tanja Skyttä	
Neoadjuvanttihoito.....	40
Päivi Auvinen	
Rintasyövän liitännäislääkehoito	43
Riikka Huovinen, Minna Tanner	
Luustolääkkeet liitännäishoidossa.....	49
Leena Vehmanen	
Tulehduksellinen eli inflammatorinen rintasyöpä.....	52
Päivi Auvinen	
Paikallisesti uusiutuneen rintasyövän hoito.....	53
Päivi Auvinen	
Liitännäislääkehoito DCIS- ja LCIS- muutoksissa.....	55
Arja Jukkola	

Levinneen rintasyövän hormonaalinen hoito	56
Riikka Huovinen	
Levinneen rintasyövän solunsalpaajahoito	59
Johanna Mattson	
HER2-positiivisen levinneen rintasyövän hoito.....	63
Minna Tanner	
Levinneen rintasyövän palliatiivinen hoito	65
Maria Tengström, Marjut Leidenius, Outi Lahdenperä	
Luustolääkitys levinneessä rintasyövässä.....	69
Leena Vehmanen	
Perinnöllinen rintasyöpä	71
Peeter Karihtala, Kristiina Aittomäki, Minna Pöyhönen	
Miesten rintasyöpä.....	75
Johanna Mattson	
Rintasyöpäpotilaan seuranta liitännäishoitojen jälkeen.....	77
Riikka Huovinen	
Rintasyöpä ja raskaus	81
Riikka Huovinen	
Rintasyöpäpotilaan hormonikorvaushoito ja vaihdevuosisoireiden hoito	85
Arja Jukkola-Vuorinen	



Suomen Rintasyöpäryhmä ry
Finnish Breast Cancer Group

TYÖRYHMÄ

Kristiina Aittomäki, dosentti, erikoislääkäri, HUS, Kliinisen genetiikan yksikkö

Päivi Auvinen, dosentti, erikoislääkäri, KYS, Syöpäkeskus

Päivi Heikkilä, dosentti, erikoislääkäri, HYKS, Patologian yksikkö

Katja Hukkinen, LT, erikoislääkäri, HUS, Kuvantaminen

Riikka Huovinen, dosentti, erikoislääkäri, TYKS, Syöpäklinikka

Tiina Jahkola, dosentti, erikoislääkäri, HYKS, Plastiikkakirurgian klinikka

Heikki Joensuu, professori, HYKS, Syöpäkeskus

Sarianna Joukainen, erikoislääkäri, KYS, Kirurgian klinikka

Arja Jukkola-Vuorinen, dosentti, erikoislääkäri, OYS, Syöpätautien klinikka

Peeter Karihtala, dosentti, erikoislääkäri, OYS, Syöpätautien klinikka

Vesa Kärjä, dosentti, erikoislääkäri, Patologian yksikkö, KYS

Outi Lahdenperä, dosentti, erikoislääkäri, TYKS, Syöpäklinikka

Marjut Leidenius, dosentti, erikoislääkäri, HYKS, Rintarauhaskirurgian yksikkö

Johanna Mattson, dosentti, erikoislääkäri, HYKS, Syöpäkeskus

Minna Pöyhönen, dosentti, erikoislääkäri, HUS, Kliinisen genetiikan yksikkö

Mazen Sudah, LT, erikoislääkäri, KYS, Radiologian osasto

Tanja Skyttä, LT, erikoislääkäri, TAYS, Syöpätautien klinikka

Minna Tanner, dosentti, erikoislääkäri, TAYS, Syöpätautien klinikka

Maria Tengström, LT, erikoislääkäri, KYS, Syöpäkeskus

Leila Vaalavirta, dosentti, erikoislääkäri, HYKS, Syöpäkeskus

Leena Vehmanen, LT, erikoislääkäri, HYKS, Syöpäkeskus

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 noin 5 000 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 rintasyöpäpotilailla 91 %, ja 10-vuotiselossaololuku 85 %. Ikävakioitu kuolleisuus on vähitellen pienentynyt 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. www.cancer.fi/syoparekisteri 2017
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.

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.

Vaihdevuosisoireiden 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 rintasyöpärisiä 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 elinaikainen ilmaantuvuus lisääntyy noin kymmenellä tapauksella 1 000 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 mastopa-

tiaan liittyy lievästi suurentunut rintasyöpävaara. Rinnan atyyppiseen duktaaliseen hyperplasiaan (ADH) liittyvä suhteellinen riski on jopa nelinkertainen. Myös lobulaariseseen 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 normaali-painoa.

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 kokonaisuolleisuutta, ja niiden käyttöön liittyy haittavaikutuksia ja kustannuksia. Esimerkiksi IBIS I-tutkimuksessa, missä 7154 suuren rintasyöpärisikin naista satunnaistettiin (1:1) saamaan joko tamoksifeenia tai lumetta viiden 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, et al. Breast cancer chemoprevention: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst* 2015;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;383:1041-8.
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;16:67-75

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. Jos kaikki kolmoisdiagnostiikan osat viittaavat hyvänlaatuiseen muutokseen, voidaan muutosta seurata.

Mammografia ja rintojen ultraäänitutkimus

Ensisijainen kuvantamismenetelmä rintaoireiden tai löydösten arvioinnissa on mammografia. Nuorilla, alle 30-vuotiailla naisilla 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 samalla potilaskäynnillä, ja käynnin lopussa kertoa potilaalle niiden tulokset.

Maligniteettia epäiltäessä ja ennen syöpäleikkausta tulee kaikille potilaille tehdä täydellinen mammografia lisäprojektioineen, tarvittaessa spottisuurenuskuvin. Tämän lisäksi tehdään täydentävä ultraäänitutkimus, jolloin voidaan ottaa paksuneulanäytteitä. 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 kainaloiden 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-ultraäänitutkimus
- Epäily inflammatorisesta karsinoomasta: rinnan turvotus (appelsiini-iho), punoitus ilman kliinisiä mastiittioireita: Kiireellinen lähete, tutkimukset rinta-yksikössä 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, noin 1 kk antibiootihoidon 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 seurantaa
- 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. 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 mammo-
grafiaohjatusti stereotaktisesti. Mikrokaliumuutoksista otetun stereotaktisen biopsian diagnostinen osuvuus on parempi 10–11G:n neulalla tehdyllä vakuumiaspiraatibiopsiatekniikalla (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 perkutaanisoin menetelmin kuvantaohjatusti.

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

Imusolmukkeen neulanäyte otetaan ennen rintasyövän leikkausta ja/tai ennen neoadjuvanttihoitoa, mikäli imusolmukkeen kuorikerroksessa on yli 2.5 paksuuntuma tai morfologia on epäilyttävä. Morfologia on epäilyttävä seuraavissa tapauksissa: lobuloitunut kuorikerros, dislokoitunut tai hävinnyt hilum, kuorikerroksen fokaalinen eksentrisen tai konsentrisen yli 2 mm paksuuntuma.

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 ultraääni- tai magneettikuvausohjatusti. 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 hyväksytyt käyttöaiheet ovat:

- 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.
- Magneettikuvaukseurantaa suositellaan potilaille, joilla on korkea rintasyöpäriski (elinikäinen sairastumisriski yli 30 %), esim: BRCA1/2-geenimutaation kantajat ja BRCA1/2-kantajan ensimmäisen asteen testaamattomat sukulaiset, Li-Fraumenin 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.
- Kainalometastasointi, jos primääri rintatuumori on tuntematon
- Tuumorin vasteen arviointi neoadjuvanttihoidolle

Erikoistilanteet rintadiagnostiikassa

- Suurentuneeseen rintasyöpävaaraan viittaavat riskileesiot (lobulaarinen neoplasia, papillooma, radial scar, atyyppinen duktaalinen hyperplasia) sekä kaikki muutokset, joiden biopsiassa on atypiaa, poistetaan kirurgisesti, jolloin varmistetaan, ettei muutos ole kuitenkin syöpä. Lobulaarisessa, erityisesti pleomorfisessa neoplasiassa voidaan harkita preoperatiivista magneettikuvausta, joka voi antaa viitteen mahdollisesti taustalla olevasta invasiivisesta karsinoomasta.
- Patologisen rintaeritteen perustutkimukset ovat anamneesin, inspektion ja palpaation lisäksi mammografia ja ultraäänitutkimus, ja tarpeen mukaan spottisuurennuskuvat retroareolaaritalasta. 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. Fibroadenoomaa voi olla vaikeaa erottaa phyllodes tuumorista 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. Komplexikysta, jossa on paksu väliseinä ($\geq 0,5$ mm), tai solidia komponenttia sisältävä kysta biopsoidaan / lähetetään rintakirurgin arvioon. Nämä joko poistetaan perkutaanisesti tai kirurgisesti, tai niistä otetaan perkutaanisesti histologiset

näytteet klipsimerkkauvalmiudessa 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 seuranta magneettikuvauksella ei ole perusteltua. Magneettikuvausta voidaan harkita, jos rinta oireilee, epäillään silikoniproteesin ruptuuraa tai jos rinnassa on kolmoisdiagnostiikan perusteella epäselviä löydöksiä. Ruptuuraa epäiltäessä magneettikuvauksessa käytetään silikoni-implantin 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. Review.

PATOLOGIAN ALAN TUTKIMUKSET

Päivi Heikkilä, 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 karsinoma on kolmoisnegatiivinen, jos nuorella potilaalla on erilaistumisasteeltaan gradus 3 karsinoma tai jos leikkauspreparaatista löytyvän karsinoman morfologia poikkeavaa selvästi biopsiasta. Värjäykset uusitaan myös, jos kyseessä on residiivikarsinoma 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 formalinifiksaation 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. Sytokeratiinivärjäyksestä on apua metastaasien löytämisessä etenkin lobulaarisessa karsinoomassa.

Leikkauspreparaatin käsittely

Leikkausresekaatti tuodaan patologian laboratorioon tuoreena suunnat merkitynä langoin, klipsein tai piirroksella. Patologi mittaa resekaatin ja maalaa resek-

tiopinnot eri väreillä, minkä jälkeen resekaatti viillellään fiksaation nopeuttamiseksi. Kasvaimen koko mitataan (mm) samoin kuin etäisyydet sivuresektio-pintoihin (mm). Fiksaation jälkeen patologi ottaa edustavat näytteet, joiden ottopaikat dokumentoidaan piirrookseen 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 lokalisatio ja laajuus, tuumorien multifokaalisuus ja lokalisatio). 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 myoepitelialisoluovasta-aineita. Mikroinvaasion (alle 1 mm) määrittämisessä syvemmät leikkeet ja myoepiteelin markerit ovat suositeltavia.

- Invasiivinen duktaalinen karsinooma on yleisin rintasyövän alatyyppeistä (70–80 % invasiivisista syövästä).
- 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-cadherin värjäys, joka on useimmiten negatiivinen lobulaarisessa karsinoomassa.

- Tubulaarisessa, kribriformisessa 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.
- Nannin Pagetin tauti luokitellaan erikseen. Histologisesti siinä todetaan intraepidermaalisia 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 = patologisanatomisesti varmistettu

pTX Primaarikasvaimen kokoa ei ole voitu määrittää

pT0 Ei viitteitä primaarikasvaimesta

pTis Karsinooma on situ

pTis (DCIS) Duktaalinen in situ -karsinooma

pTis (LCIS) Lobulaarinen 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 1 mm 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 pNO(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 yksittäisiä tai muutaman solun rykelmässä, jonka koko ei ylitä 0,2 mm, tai metastaattisten 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 kinalon imusolmukemetastasoinnin yhteydessä, tai etäpesäkkeitä yli 3 kinaloimusolmukkeessa, 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 alatyyppiin: luminal A, luminal B, kolmoisnegatiivinen (triple negatiivinen/basal like) ja HER2-positiivinen. Tämä luokitus on saatu geeniprofilianalyseistä. 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. Duktaalaisia 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 hormoni-reseptoreita (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, halkaisija mitataan makroskooppisesti.
- Imusolmukemetastaasien määrä ilmoitetaan osuutena histologisesti tutkittujen imusolmukkeiden kokonaismäärästä (metastasoituneet/kokonaismäärä). HE-värijäys 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 proliferaatioantigeenivärijäykset (ER, PR, Ki67), ja raportoi tuloksen positiivisesti värjäytyneiden tumien prosenttiosuutena. ER- ja PR-värijäyksissä 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 -hybridisaatiomenetelmällä.

- 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.

Kirjallisuutta

1. European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition, European Communities 2006;257–309.
2. WHO classification of tumours of the breast, fourth edition 2012.
3. Cuzick J, Dowsett M, Pinedo 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;29:4273–81.
4. TNM Classification of malignant tumours. Eighth edition. Wiley Blackwell, Oxford UK 2017.

PRIMAARI KIRURGINEN HOITO

Tiina Jahkola, Sarianna Joukainen, Marjut Leidenius

Tavoitteet

Rintasyövän kirurgisen hoidon päämääränä on poistaa rinnasta kasvain riittävän tervekudosemarginaalein ja kainalosta mahdolliset etäpesäkkeet. Leikkauksella pyritään minimoimaan kasvaimen uusiutumisen riski 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 karsinoma, DCIS ja Pagetin tauti

Säästävän leikkauksen tarkoituksena on poistaa kasvain tai kasvaimet puhtain marginaalein.

Sädehoito vähentää paikallista uusiutumisen riskiä jäljelle jääneessä rauhaskudoksessa, ja se 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 jälkikorjauksen tarve sädehoidettuun rintaan olisi mahdollisimman vähäinen. Tarvittaessa hyödynnetään muotoa korjaavia tekniikoita (onkoplastinen rintarauaskirurgia).

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

Säästävä leikkaus on mahdollista toteuttaa onkoplastisen kirurgian tekniikoita hyödyntämällä suuriin 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 tahdistin sädekentässä, jonka paikkaa ei voi siirtää
 - joskus myös tietyt autoimmuunisairaudet esim. skleroderma
 - raskaus, jos sädehoito jouduttaisiin antamaan raskauden aikana

Joskus iäkkäälle potilaalle voidaan tehdä rintaa säästävä 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 tervekkudsmarginaaliin (ks. myös leikkausmarginaalit). DCIS:n ympärille suositellaan makroskooppisesti vielä laajemmat tervekkudsmarginaalit (1–2 cm), koska in situ -kasvutapa etenee usein katkonaisesti tiehytuustoa pitkin ja muutosalueen laajuus ei aina selviä kuvantamistutkimuksissa.

Resektio suositellaan tehtäväksi pääsääntöisesti läpi rauhaskudoksen, mutta vasta voidaan poiketa, jos makroskooppiset marginaalit syvyysuunnassa saadaan joka tapauksessa reiluksi (yli 1 cm). Resektion toteutustapa tulee kirjata leikkauskerptomukseen 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.

Ihoiillon 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 toi-

vuttua hoidoista (myöhäisrekonstruktio). Välittömien korjausten yhteydessä ihoa poistetaan sen verran kuin syövän turvallinen poisto edellyttää (SSM = skin sparing mastectomy, NSM = nipple sparing mastectomy). Jos rekonstruktiosta 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 kudosmuutoksia
- rintaa on sen kudusrakenteen 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 uusiutumiseksi, 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 uusiutumisriskiin vaikuttavat tekijät (kasvaimen suuri koko, laaja DCIS ja potilaan nuori ikä) sekä potilaan mielipide.

Mikäli säästävän leikkauksen jälkeen todetaan, että kasvain on poistettu riittämättömin tervekudsmarginaalein, 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. 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;366:2087–106.
2. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, Harris J and the Biedenkopf Expert Panel Members. Logoregional Treatment of primary breast cancer. Consensus recommendations from an international expert panel. *Cancer* 2010;116;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;17:1375–91.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;41:162–77.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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;378;1707–16.

- 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;37:25–31.

Rintarekonstruktio

Mastektomiapäätöksen yhteydessä tulee aina harkita mahdollisuutta rintarekonstruktioon. Kaikilla rinnanpoistopotilailla tulisi olla mahdollisuus keskustella rintarekonstruktioista ja sen ajoituksesta. Rekonstruktiosuunnitelma tulee kirjata sairaukertomukseen 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 vaaranna.

Välitöntä rekonstruktioita ei suositella, jos potilaalla on:

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

Rinnan rekonstruktio menetelmät

Rekonstruktio menetelmä valitaan yksilöllisesti huomioiden potilaan toivomusten

lisäksi ruumiinrakenne, ihon ja ihonalaisrasvan kunto ja määrä, perussairaudet, haavan 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, pakarat) 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. Kudostenvenytinproteesi 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 esivenytyä. Sädehoidon kudosvaikutukset haittaavat rasvan tarttumista. Yllämainitut menetelmät voivat toimia rinnan säästävien resektioiden jälkeisten koko- ja muoto-ongelmien korjauksessa.

Paikallisia kuduskielekkeitä voidaan hyödyntää myös laajojen kudospuutosten paikkaamiseen 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 myöhäisrekonstruktiolle on aikaisintaan 6–12 kk liitännäishoitojen päättymisestä, jolloin kudokset ja potilas ovat toipuneet aiemmasta leikkauksesta ja annetuista liitännäishoidoista.

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

Jos potilaan rintasyöpään liittyy korkea uusiutumisriski, kannattaa harkita syövän levinneisyyden selvittämistä, jotta rekonstruktioleikkausta 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: 240–56.
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;33:1142–5.
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 kainalon imusolmukkeisiin on tärkeä rintasyövän ennustetekijä, joskin yksittäisten kasvainsolujen (isolated tumour cells, ITC) merkitys ennusteeseen on kiistanalainen.

Kainalon ultraäänitutkimuksen sensitiivisyys on noin 75–80 %, ja se on suositeltava tehtäväksi ennen kirurgista stagingia. Mikäli ultraäänitutkimuksessa todetaan epäilyttäviä solmukkeita, tulee ne biopsoida joko ohutneulalla tai paksuneulalla.

Vartijasolmukebiopsia

Vartijasolmukebiopsian indikaatiot invasiivisessa syövässä

Mikäli kainalossa ei ole todettu metastasointia, suositellaan kainalon imusolmukkeiden tilan selvittämistä vartijasolmukebiopsialla. Vartijasolmukebiopsian jälkeinen sairastavuus on vähäisempää verrattuna kainaloevakuaatioon. Kainalometastasointi negatiivisen vartijasolmukebiopsian jälkeen on harvinaista, yleensä 1 % tai vähemmän viiden vuoden seurannassa. Raskaana olevalle potilaalle vartijasolmukebiopsian voi tehdä, mutta sinistä väriä ei tule käyttää anafylaksiariskin takia.

Vartijasolmukebiopsia voidaan tehdä myös neoadjuvanttihoidon jälkeen, mikäli kuvantamisessa kainalossa 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 karsinooma on todettu kirurgisessa biopsiassa ja solunsaapaajahoito 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 hän saa rinnan sädehoidon ja endokriinista hoitoa.

DCIS ja Pagetin tauti

Puhdas DCIS ei metastasoi kinalon 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 vartijasolmukebiopsia 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 epäillään invaasiota.

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

Vartijasolmukebiopsia potilaalla, jolla leikkauksen jälkeinen paikallinen uusiutuma

Jos syöpä uusiutuu säästävasti leikatussa rinnassa ja kainalo on evakuoitu säästävän leikkauksen yhteydessä, on vartijasolmukebiopsia tarpeeton. Kainaloevakuaation täydellisyys voidaan tarkastaa mastektomian yhteydessä.

Jos taas potilaalle on tehty pelkästään vartijasolmukebiopsia eikä siinä metastaointia todettu, voidaan potilaalle tehdä uusi vartijasolmukebiopsia. Menetelmä vaikuttaa turvalliselta, joskin näytöt sen hyödyistä ja haitoista ovat vähäiset, johtuen potilasryhmän harvinaisuudesta. Toisaalta ei ole minkäänlaista näyttöä siitä, että nämä potilaat hyötyisivät kainaloevakuaatiosta.

Parasternaalinen vartijasolmukebiopsia

Rintasyövässä vartijasolmuke voi sijaita myös kinalon ulkopuolella, tavallisimmin parasternaalisesti. Parasternaalinen vartijasolmukebiopsia on levinneisyystutkimus, joka parhaimmillaan paljastaa metastaaseja 1% potilaista, joilla kinalometastasoin-

tia ei ole todettu. Toimenpide saattaa siten vaikuttaa liitännäishoitoihin, mutta sen vaikutus potilaan eloonjäämisennusteeseen on tuntematon. Mikäli parasternaali-alueella visualisoituu vartijasolmuke, eikä sitä ole poistettu, voidaan parasternaali-alueen sädehoitoa harkita.

Vartijasolmukebiopsian menetelmät

Vartijasolmukebiopsiassa on perinteisesti suositeltu käytettäväksi ns. kolmois-menetelmää eli imusolmukekartoitusta, käsikäyttöistä gammadetektoria ja sinistä väriainetta tulosten optimoimiseksi. Sinisen värin käyttöön liittyy vakavia, joskin harvinaisia allergisia reaktioita. Sinisen värin käyttö voidaan myös harkita tapauskoh- taisesti. Sininen väri on kuitenkin kontraindisoitu, jos potilas on raskaana. Jos sinistä väriä käytetään ainoana menetelmänä, vartijasolmukkeiden paikantaminen epäon- nistuu useammin ja myös väriä negatiivisia saattaa olla enemmän. Tästä syystä var- tijasolmukkeiden paikantaminen gammadetektorilla on olennaista.

Kainaloevakuaatio

Kainaloevakuaatiolla on edelleen merkittävä rooli potilailla, joilla ennen leikkausta on todettu kainalometastasointi, joilla vartijasolmukebiopsia ei tule kyseeseen tai joilla se epäonnistuu. Viime aikoihin asti evakuaatio on ollut rutiinihoito, jos kainalo- lon vartijasolmukkeessa todetaan metastasointi. Viimeaikaiset satunnaistetut tutki- mukset ovat kuitenkin kyseenalaistaneet kainaloevakuaation hyödyn näillä potilailla.

Kainaloevakuaatiosta luopuminen potilailla, joilla vartijasolmukelöydös on ITC, mikrometastaasi tai makrometastaasi

Mikäli vartijasolmukkeen löydös on mikrometastaasi tai ITC, ei kainaloevakuaa- tiosta ole osoitettu olevan hyötyä. Siksi kainaloevakuaatiota ei näissä tapauksissa suositella, joskin se voidaan poikkeuksellisesti tehdä, esimerkiksi moniammatillisen kokouksen suosituksesta esimerkiksi kookkaan primaarituumorin takia.

Mikäli vartijasolmukkeen löydös on makrometastaasi, hoitona on joko kainalo-

evakuaatio tai kainalon sädehoito. Sädehoitoon liittyvä lymfödeemariski on vähäisempi verrattuna kainaloevakuaatioon. Koska AMAROS-tutkimuksen seuranta-aika on vielä liian lyhyt ajatellen tautivapaata eloonjäämistä, ei rutiininomaista kainaloevakuaatiosta luopumista makrometastaasipotilailla suositella.

Jos evakuaatiosta luovutaan, voidaan jäännöstaudin riskiä arvioida hyödyntäen ennustemalleja eli ”nomogrammeja”. Ennustemallien varmuus kuitenkin riippuu sekä potilasaineistosta että vartijasolmukkeen tutkimisessa käytävistä histopatologian menetelmistä. Tästä syystä ennustemalli tulisi validoida omassa aineistossa ennen käyttöönottoa. Lisäksi ennustemallit ennustavat ainoastaan jäännöstaudin riskiä, mutta ei sen vaikutusta eloonjäämiseen.

Kainaloevakuaation laajuus

Kainaloevakuaatio käsittää tasot I ja II. Myös III tason solmukkeet poistetaan, mikäli kainalossa todetaan selvästi metastaasisuspekteja solmukkeita. Kaikki metastaasisuspektit 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.

Kirjallisuutta

1. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, ym. Biedenkopf Expert Panel Members. Locoregional 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):918-26.
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, Zurrada S, ym. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013 Apr;14(4):297-305.
5. Meretoja TJ, Leidenius MH, Heikkilä PS, ym. International multicenter tool to predict the risk of nonsentinel node metastases in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Dec 19;104(24):1888-96.

RINTASYÖVÄN POSTOPERATIIVINEN SÄDEHOITO

Leila Vaalavirta, 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) hormonipositiivinen 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.

Imusolmukealueiden sädehoito

Kainalon, soliskuopan ja parasternaaliketjun imusolmukealueet hoidetaan, jos kainalon imusolmukkeissa on todettu metastaaseja. Hoitoalue on kuitenkin suunniteltava yksilöllisesti huomioiden kasvaimen koko, biologia, sijainti, kainalometaastaasiin määrä ja leikkaustapa. Korkean riskin potilaille suositellaan kaikkien alueiden hoitamista, pienemmän riskin potilailla saattaa pelkkä kainalon alueen hoitaminen tangentialisin kentin riittää. Kirurgisen kainaloevakuaation väheneminen luo haasteita myös sädehoitoalueen suunnitteluun. Mikrometastaasiin ja ITC:n osalta hoitosuosituksia ovat toistaiseksi vakiintumattomia. Tervekudostoleranssi 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 liittäishormonihoidosta (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, et al. 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;378:1707–16.
2. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C et al. 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;383(9935):2127-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8.
3. Matuschek C, Bölke E, Hausmann J, Mohrmann S et al. 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. doi: 10.1186/s13014-017-0796-x.
4. Havilland J, Owen J et al. 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;14:1086-94.
5. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J et al. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31145-5.
6. Kindts I, Laenen A, Depuydt T, Weltens C. Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 6;11:CD011987. doi: 10.1002/14651858.CD011987.pub2.
7. Garg PK, Jakhetiya A, Pandey R, Chishi N, Pandey D Adjuvant radiotherapy versus observation following lumpectomy in ductal carcinoma in-situ: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J.* 2017 Aug 22. doi: 10.1111/tbj.12889. [Epub ahead of print]

NEOADJUVANTTIHOITO

Päivi Auvinen

Neoadjuvanttihoidossa onkologiset hoidot aloitetaan jo ennen leikkausta. Neoadjuvanttihoito on teholtaan yhtä hyvää hoitoa kuin adjuvanttihoito. Neoadjuvanttihoitoa käytetään erityisesti potilaille, joiden tauti on edennyt paikallisesti joko rinnan tai kainalon alueella tai joilla on inflammatorinen rintasyöpä. Neoadjuvanttihoitoa voidaan harkita käytettävän potilaille, joiden kasvain on niin suuri, ettei säästävä leikkaus tule kyseeseen ilman kasvaimen pientämistä.

Ennen neoadjuvanttihoidon aloitusta selvitetään kasvaimen koko mammografialla ja rintojen ultraäänitutkimuksella. Tarvittaessa tehdään rintojen magneettikuvaus. Kainalolevinneisyys selvitetään ultraäänitutkimuksen yhteydessä. Jos todetaan epäilyttäviä imusolmukkeita, varmistetaan löydös ohutneula- tai paksuneulanäytteellä. Rintasyöpäkuudesta otetusta paksuneulanäytteestä määritetään kasvaimen histologia, gradus, estrogeeni- ja progesteronireseptoripitoisuus, HER2 ja proliferaatio esim. Ki67-värjäyksellä. Hoidettaessa potilaita, joilla on paikallisesti edennyt tauti, on suositeltavaa selvittää myös taudin laajempi levinneisyys vartalon tietokonetomografiatutkimuksella ja luuston gammakuvauksella.

Hoito aloitetaan yleensä antrasykliini- ja/tai taksaanipohjaisilla hoidoilla, esim. dosetakseli x 3–4 ja sen jälkeen CEF x 3–4. Taksaania ja antrasykliiniä on myös annosteltu yhtä aikaa, esim. dosetakseli-epirubisiiniyhdistelmä x 6–8. Potilaalle pyritään antamaan kaikki 6–8 solunsalpaajahoitokuuria ennen leikkausta. Hoitovastetta seurataan kliinisesti joka hoitokerralla ja erityisesti paikallisesti edenneissä tapauksissa radiologisilla tutkimuksilla, kuten ultraäänitutkimuksella tai magneettikuvauksella. Lähte kirurgialle tehdään toiseksi viimeisen hoidon yhteydessä, jolloin leikkaus ehditään ajoittaa n. 3 viikon päähän viimeisestä solunsalpaajahoidosta.

Kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavia potilaita voidaan hoitaa edellä mainituilla solunsalpaajahoidoilla, mutta platinapohjaisilla hoidoilla lienee suurempi mahdollisuus saavuttaa täydellinen hoitovaste etenkin potilailla, joilla on BRCA1 tai BRCA2 geenimutaatio. Yhtenä preoperatiivisena hoitovaihtoehtona on karboplatiini-paklitakseliyhdistelmä x 3–4, jonka jälkeen annetaan doksorubisiini-syklofosfamiidiyhdistelmä x 3–4. Paklitakselin annos on 80 mg/m² viikoittain (x 12). Karboplatiinin annos on AUC 5–6 kolmen viikon välein (x 4) tai AUC 1.5 viikoittain (x 12). Doksorubi-

siinin annos on 60 mg/m² ja syklofosfamidin 600 mg/m². AC hoidossa perinteisesti syklin kesto on 3 viikkoa, mutta jos potilaan yleistila sallii, hoito voidaan antaa 2 viikon välein kasvutekijän turvin, mikä parantanee hoitotulosta.

HER2-positiivisen rintasyövän neoadjuvanttihoitossa taksaanin kanssa samanaikaisesti aloitetaan trastutsumabi. Mikäli kyseessä on inflammatorinen, inoperaabeli tai muuten paikallisesti edennyt varhaisvaiheen HER2-positiivinen rintasyöpä, voidaan dosetakseli-trastutsumabiyhdistelmään lisätä pertutsumabi. Pertutsumabin käyttö perustuu tutkimukseen, jossa HER2-reseptorin kaksoissalpauksella, trastutsumabin ja pertutsumabin yhdistelmällä yhdessä dosetakselin kanssa saavutettiin paikallisesti edenneessä ja levinneen vaiheen rintasyövässä elinaikaetu. Taksaanihoitojen jälkeen annettavien antrasykliinipohjaisten hoitojen, esim. CEF x 3–4, aikana ei suositella annettavaksi samanaikaisesti trastutsumabia sydäntoksisuuden vuoksi. Mikäli potilas ei kestä antrasykliinipohjaista hoitoa, voidaan anti-HER2-hoito antaa karboplatiini- paklitakselyhdistelmän kanssa (6–9 sykliä). Postoperatiivisesti annetaan trastutsumabia 3 viikon välein siten, että trastutsumabihoidon kokonaispituus on yksi vuosi, mikäli potilaan kunto ja sydämen toiminta sen sallii.

Mahdollisen leikkauksen jälkeen sädehoito annetaan samoilla indikaatioilla ja samaan tapaan kuin adjuvanttihoitossa. Arvio hoidon tarpeellisuudesta ja laajuudesta tehdään rintasyövän lähtötilanteen levinneisyyden mukaan. Sädehoito voidaan antaa myös, mikäli kasvain ei ole leikattavissa.

Potilaille, joilla on HER2-negatiivinen kasvain ja leikkauspreparaatissa todetaan jäännöskasvainta, voidaan sädehoidon jälkeen jatkaa lääkehoitoa kapesitabiinilla 6–8 sykliä. Kapesitabiinin annos on 1250 mg/m² kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan, sykli kolme viikkoa.

Potilaille, joilla on hormonireseptoriposiitivinen kasvain, annetaan hormonaalinen hoito normaaliin tapaan. Iäkkäillä potilailla, joiden kasvain on hormonireseptoriposiitivinen ja HER2-negatiivinen ja kasvaimen proliferaatio (esim. Ki67%) on alhainen, voidaan neoadjuvanttihoito aloittaa suoraan hormonaalisella hoidolla. Hormonaalisen hoidon teho voi tulla hyvin hitaasti kuukausien kuluessa, mutta toisaalta hyvä vaste voi kestää vuosia.

Kirjallisuutta

1. Swain SM, Baselga J, Kim SB. et al. (CLEOPATRA Study Group). Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:724-734.
2. Petrelli F1, Coinu A, Borgonovo K, et al. 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.
3. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2:1477-1486.
4. Masuda N, Lee S, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376:2147-2159.

RINTASYÖVÄN LIITÄNNÄISLÄÄKEHOITO

Riikka Huovinen, Minna Tanner

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

Liitännäislääkehoidon indikaatio on vähintään 10 % uusiutumiskirous 10 seuranta-vuoden aikana. Potilaan ikä, muut sairaudet ja yleiskunto otetaan huomioon har-kittaessa solunsalpaajahoitoa ja trastutsumabihoitoa. Solunsalpaajahoito vähentää uusiutumiskirousta kaikissa biologisissa alaryhmissä, mutta haittavaikutukset rajoittavat sen käyttöä iäkkäämmillä ja monisairailta. Hormonaalinen liitännäishoito on lähes aina toteutettavissa. Liitännäishoidot pyritään aloittamaan 4–6 viikon kuluttua operatiosta.

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 menopaussistatusten 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 kinalon imusolmukkeisiin on N2–3 (kinalossa ≥ 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 uusiutumiseriski (low risk)

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

- Ei liitännäislääkkeitä tai hormonaalinen hoito 5 vuotta

B. Keskiparha uusiutumiseriski (intermediate risk)

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

- Hormonaalinen hoito 5 vuotta

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

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

C. Korkea uusiutumiseriski (high risk)

Ikä < 35v, kaikki T2–4, kaikki N+,

kaikki HER2-positiiviset paitsi pT1aN0, kaikki kolmoisnegatiiviset

(ER 0 % PR 0 % HER2 negatiivinen) paitsi pT1aN0

- Solunsalpaajahoito, ja hormonaalinen hoito jos ER ≥ 1 %
- HER2-positiiviset: trastutsumabi yhdistettynä solunsalpaajahoitoon
- lääkät: solunsalpaajahoito ja hormonaalinen hoito tai vain hormonaalinen hoito jos hormonireseptoriposiitiivinen

Solunsalpaajahoito

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

Hoitovaihtoehtoja:

- Dosetakseli x 3 + CEF75 x 3: dosetakseli 80 mg/m² x 3, 3 vk välein + CEF75 x 3, 3 vk välein
- CEF75: syklofosfamidi 600 mg/m², epirubisiini 75 mg/m², fluorourasiili 600 mg/m², 3 vk välein
- CEF60: syklofosfamidi 600 mg/m², epirubisiini 60 mg/m², fluorourasiili 600 mg/m², 3 vk välein (matalampi epirubisiiniannos; ikä, infektoriski)
- CMF: syklofosfamidi 600 mg/m², metotreksaatti 40 mg/m², fluorourasiili 600 mg/m², 3 vk välein (vähemmän vakavia haittoja)
- 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 CEF75 x 3. Antrasykliinihoidon (epirubisiinin) aikana trastutsumabi tauotetaan. Trastutsumabi aloitetaan uudelleen 3 vk kuluttua viimeisestä CEF-hoidosta ja annetaan x 14 (yhteensä yksi vuosi)

- T1b ja T1c N0-asteisen HER2-positiivisen, matalan uusiutumiskisrin rintasyövän hoidossa voidaan trastutsumabia käyttää yhdistettynä paklitakseliin, jonka jälkeen trastutsumabia jatketaan yhteensä vuoden ajan (ks. Tolaney ym). Hoito soveltuu myös iäkkäämmille potilaille, joille doketakselia ei voida käyttää.
- Trastutsumabi voidaan antaa myös ihonalaisesti (sc) 3 vk välein.
- Jos potilaalle ei voi antaa taksaania, annetaan muu solunsalpaajahoito (esim. CEF x 6) ensin, jonka jälkeen trastutsumabi 3 vk välein x 17.

Trastutsumabia voidaan antaa samanaikaisesti sädehoidon ja hormonaalisen hoidon aikana. Vuoden pituisen trastutsumabihoidon 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.

Menopausistatus määrytyy ennen solunsalpaajahoitoa 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 uusiutumiskisri, jos tamoksifeenista ei ole ollut merkittäviä haittoja.

Tehokkain premenopausaalisen potilaan 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 lapa-roskooppinen ooforektomia. Lääkkeellisen munasarjasuppression voi aloittaa joko solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen. Hyvin nuorilla (alle 35-vuotiailla) potilailla ei solunsalpaajahoido eikä lääkkeellinen supressio LHRH analogilla riitä 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

- Aromataasainestäjä (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 -> aromataasainestäjä 5 vuotta (yhteensä 10 vuotta)
- Tamoksifeeni 10 vuotta

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

Hormonaalisen liittämissiirron valintaan vaikuttavat lääkkeiden potentiaaliset haitat: tamoksifeenilla laskimotukokset (kontraindikaatio) ja endometriumsyöpä, aromataasinestäjillä osteoporoosi ja nivelvaivat. Kaikki aiheuttavat vaihdevuosi-oireita. Hormonaalinen lääke voidaan tarvittaessa vaihtaa toiseen ilman tautotusta.

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; 28:1700-12.
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;27:5685–5692.
3. Francis P, Regan M, Fleming G, ym. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:436-46.
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;386:1341-52.
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

Solunsalpaajien aikaistama menopaussi, munasarjasuppressio hormonihoidon osana ja aromataasinestäjät aiheuttavat luuntiheyden laskua ja osteoporoosia. Bisfosfonaatteja ja denosumabia käytetään osteoporoosin hoidossa, ja niillä voi olla vaikutusta myös rintasyövän paranemisennusteeseen.

Meta-analyysin mukaan bisfosfonaatit vähentävät luustometastasointia (absoluuttinen hyöty 2,2 %) ja rintasyöpäkuolleisuutta (absoluuttinen hyöty 3,3 %) postmenopausaalisilla naisilla. Hoidosta hyötyvät lähinnä 55-vuotiaat tai sitä vanhemmat potilaat. Premenopausaalisille naisille bisfosfonaateista ei ole hyötyä. Denosumabi puolittaa aromataasinestäjien aikaisen murtumariskin ja vaikutusta syövän paranemisennusteeseen tutkitaan.

Paras tutkimusnäyttö on tsoledronihaposta annoksella 4 mg puolivuositain 3–5 vuoden hoitajaksona. Tsoledronihappoa voi harkita erityisesti suuren uusimisriskin (N2-3 tai T3-4) 55-vuotiaille tai sitä vanhemmille postmenopausaalisille potilaille, joiden liitännäishoitona käytetään sekä solunsalpaajia että aromataasinestäjiä.

Leukaluukuolion riski puolivuositaisen tsoledronihapon yhteydessä on 0.7–0.8 %. Osteoporoosin hoidossa käytettävä tsoledronihappo annoksella 5 mg kerran vuodessa aiheuttaa leukanekroosia vain aniharvoin.

Tsoledronihapon ensimmäisen infuusion jälkeen jopa kolmannekselle potilaista tulee akuutin faasin oireita kuten kuumetta ja kipuja. Muita mahdollisia haittoja ovat hypokalsemia, munuais- ja silmäongelmat sekä reisiluun kaulan epätyypilliset murtumat.

Hampaanpoisto luustolääkityksen aikana moninkertaistaa leukaluukuolion riskin, joten hampaiden tulee olla hoidetut jo ennen tsoledronihapon aloitusta. Munuaisfunktio ja veren kalsiumtaso tarkistetaan ennen tsoledronihappoinfuusioita. Mahdollinen hypokalsemia korjataan ja kalsiumin sekä D-vitamiinin saannista huolehditaan.

Luuntiheysmittausta harkitaan, jos viiden vuoden aromataasinestäjähoiton lisäksi todetaan ≥ 1 tai sekventiellin hormonihoidon lisäksi ≥ 2 seuraavista riskitekijöistä:

ikä 65 vuotta tai enemmän, nivelreuma, kortisonilääkitys, pienienerginen murtuma, vanhemman lonkka/nikamamurtuma, tupakointi ja BMI 20 tai matalampi. Premenopausaalisen sairastuneen luuntiheyden seuranta suositellaan, jos hormonihoitossa käytetään LHRH-analogia tai menopaussi muutoin varhaistuu alle 45 vuoden ikään.

Kaikille liitännäishoitoa saaville suositellaan liikuntaa, savuttomuutta sekä riittävää kalsiumin (1000 mg/vrk) ja D-vitamiinin (10–20 ug/vrk) saantia. Postmenopausaalisien naisten osteoporoosia voi hoitaa p.o. alendronaattilla 70 mg viikoittain, i.v. tsoledronihapolla 5 mg kerran vuodessa tai s.c. denosumabilla 60 mg kahdesti vuodessa. Pitkän aromataasinestäjähoidon yhteydessä lääkitystä voi harkita jo luuntiheysarvolla T-score \leq -2 tai sairastetun pienienerginen murtuman pohjalta.

Koska suurin osa murtumista sattuu muille kuin osteoporoosipotilaille, luuntiheysmittauksen ohessa tai sijasta läikehoitopäätösten tueksi on ehdotettu FRAX (Fracture Risk Assessment Tool)-laskuria. FRAX-riskitekijälaskurista ei ole toistaiseksi näyttöä rintasyöpähoitojen yhteydessä.

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;386:1353–61.
2. Curigliano R, Winer E, Gnant M, ym. 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;28:1700–1712.
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.
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;7:1-12.
5. Osteoporoosi (online). Käypä hoito-suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Endokrinologiyhdistyksen ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2017.

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 diagnosoitiin päästään ottamalla ihosta biopsioita.

Tulehduksellisen rintasyövän hoito ja edeltävät tutkimukset toteutetaan samoin periaattein kuin neoadjuvanttihoitossa. Ennen hoidon aloittamista on suositeltavaa ottaa valokuva rinnasta seurantaan varten. Sairauden aggressiivisesta luonteesta johtuen käytetään yhdistelmäsolunsalpaajahaitoja. 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;15:1-7.

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 pehmytkuduskiekkkeitä 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.

Solunsalpaajahoito on hyödyllinen erityisesti potilaille, 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 hormonireseptoriposiitiivinen.

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;15:156-163.
2. NCCN Guidelines Version 2/2017. Chemotherapy regimens for recurrent or metastatic breast cancer. 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 aromataasainestäjää 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;103:478–487.
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* 2010;12(1):21–29.

LEVINNEEN RINTASYÖVÄN HORMONAALINEN HOITO

Riikka Huovinen

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, metastasien pieneneminen, elämänlaadun koheneminen ja potilaan elinajan pidentyminen. Keskimääräinen syövän etenemättömyysaika ensi vaiheen hoidolla on n. 12 kk.

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

Yleisimmät metastaasialueet ovat luusto, keuhkot, ylävartalon imusolmukealueet, iho, maksa ja aivot. Levinneisyystutkimuksina tehdään keuhkokuvaus ja maksan ultraäänitutkimus tai vartalon tietokonetomografia ja luuston gammakuvaus.

Hormonireseptoriposiitiivisessa rintasyövässä hormonaalinen hoito on ensisijainen lääkehoito, ellei levinnyt syöpä ole edennyt nopeasti, eikä potilaalla ole välittömästi henkeä uhkaavia etäpesäkkeitä.

Postmenopausaalisilla potilailla ensilinjan hoito on ei-steroidaalinen aromataasienestäjä, joko anastrotsoli tai letrotsoli. Toisen ja kolmannen linjan hoitoja ovat antiestrogeenit tamoksifeeni tai toremifeeni, steroidaalinen aromataasienestäjä eksemestaani, puhdas antiestrogeeni fulvestranti tai progestiini medroksiprogesteroniasetaatti. Hormonaalisen hoidon ja solunsalpaajahoidon samanaikainen käyttö ei tuo merkittävää lisähyötyä, vaan lisää haittavaikutuksia. Potilas voi saada ensilinjassa hormonaalista hoitoa, taudin edetessä solunsalpaajahoidoa, jota jatketaan niin kauan kunnes haittavaikutukset lisääntyvät tai syöpä lähtee uudelleen etenemään, ja sen jälkeen taas hormonaalista hoitoa. Jos syöpä on edennyt tietyn hormonaal-

lisen 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.

Premenopausaalisen potilaan hoitovaihtoehtoja ovat munasarjasuppressio ja tamoksifeeni. Tamoksifeenin ja munasarjasuppression yhdistäminen on tehokkaampi hoito kuin kumpikaan yksinään levinneen rintasyövän ensilinjan hoitona premenopausaalaisella potilaalla. Kun potilas on pysyvässä postmenopausaalisessa tilassa, voidaan käyttää myös aromataasineestäjiä, fulvestranttia tai medroksiprogesteroni-asetaattia.

Solunsalpaajahoito aiheuttaa potilaan iästä riippuen munasarjasuppression ja sammuttaa kuukautiskierron. Kuukautisten poisjääminen voi olla tilapäistä, eikä ole taepysyvistä menopausista. Luotettava munasarjasuppressio ja postmenopausaalinen tila saadaan ainoastaan munasarjojen poistoleikkauksella tai munasarjojen sädehoidolla. Tilapäisenä munasarjasuppressiona voidaan käyttää LHRH-analogia (gosereliinia tai leuproreliinia).

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

Biologisten syöpälääkkeiden ja hormonaalisten hoitojen yhdistelmistä on menossa useita kliinisiä tutkimuksia. Hormonaalisen rintasyöpälääkkeen yhdistämisen joko mTOR-inhibiittoriin everolimuusiin tai CDK4/6 inhibiittoriin palbosiklibiin, ribosiklibiin tai abemasiklibiin on todettu pidentävän syövän etenemättömyysaikaa useilla kuukausilla verrattuna pelkkään hormonaaliseen hoitoon. Toistaiseksi ei ole tarkentunut sopivaa prediktiivistä tekijää, jonka avulla voitaisiin valita tietyistä yhdistelmistä eniten hyötyvät potilaat. Em. lääkkeet ovat suun kautta otettavia, ja niitä pidetään kevyempinä verrattuna solunsalpaajahoitoihin.

mTOR inhibiittori everolimuusi on Suomessa saanut erityiskorvattavuuden hormonireseptoriposiitivisen, HER2-negatiivisen, edenneen rintasyövän hoitoon yhdessä eksemestaanin kanssa postmenopausaalisilla naisilla, joilla ei ole oireista

viskeraalista sairautta ja joiden tauti uusiutuu tai etenee, kun heitä on hoidettu ei-steroidaalisella aromataasin estäjällä. Selektiivisiä CDK4/6 inhibiittoreita on tutkittu faasin III tutkimuksissa metastaattisen hormonireseptoripositiivisen, HER2-negatiivisen rintasyövän hoidossa yhdistettynä hormonaalisiin hoitoihin kuten aromataasinestäjiin tai fulvestranttiin. Suun kautta annosteltavat palbosiklibi, ribosiklibi ja abemasiklibi ovat FDA:n hyväksymiä CDK4/6 inhibiittoreita levinneen rintasyövän hoitoon. Tähänastisissa tutkimuksissa syövän etenemättömyysaika on ollut yhdistelmähoidolla ensi linjan hoidossa n. 10 kk pidempi ja toisen linjan hoidossa 4–6 kk pidempi verrattuna pelkkään hormonaaliseen hoitoon. Suomessa myyntiluvan on saanut toistaiseksi ainoastaan palbosiklibi, joka on tarkoitettu hormonireseptoripositiivisen ja HER2-negatiivisen paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän hoitoon yhdessä aromataasinestäjän kanssa tai yhdessä fulvestrantin kanssa, jos potilas on saanut aiemmin hormonaalista hoitoa. Pre- tai perimenopausaalisilla potilailla hormonaalinen hoito on yhdistettävä LHRH-analogin kanssa. Palbosiklibillä ei ole toistaiseksi korvattavuutta.

Kirjallisuutta

1. Cardoso F, Costa A, Senkus E, ym. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC3). *Ann Oncol* 2017;28:16-33.
2. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, ym. Fulvestrant 500mg versus anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Dec 17;388(10063):2997-3005
3. Barrios C, Forbes JF, Jonat W, ym. The sequential use of endocrine treatment for advanced breast cancer: where are we? *Ann Oncol*. 2012 Jun;23(6):1378–86.
4. Kwapisz D. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: palbosiclib, ribosiclib, and abemaciclib. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Nov;166(1):41-54.

LEVINNEEN RINTASYÖVÄN SOLUNSALPAAJAHOITO

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 paksu-neulabiopsian 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.

Hoido 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 tärkeitä 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 solunsalpaajahoidoja 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.

Hormonireseptorinegatiivista tautia hoidetaan solunsalpaajilla. HER2-positiivisen taudin solunsalpaaja- tai hormonihoitoon yhdistetään anti-HER2-lääkitys (ks. HER2-positiivisen levinneen rintasyövän hoito).

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 yhdistelmähoitossa hankalampia. Yksittäisten aineiden sekventiellillä käytöllä saavutetaan yhtä pitkä elinaika kuin yhdistelmähoitolla. Kolmannen linjan solunsalpaajahoidoita 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 solunsalpaajahoidoita 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. Hormonireseptoriposiitiivisen rintasyövän hoidossa hormonaalista hoitoa ja solunsalpaajahoidoita voidaan käyttää sekventiellisesti. Aiemmin tehonnut solunsalpaajahoidoita voidaan aloittaa uudestaan hoitotaun 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 doksorubisiini-syklofosfamidi (AC) tai potilaalle kevyempänä vaihtoehtona viikko-doksorubisiini tai viikko-epirubisiini
- Kapesitabiini yksittäisaineena tai yhdistelmähoitossa esimerkiksi dosetakselin tai vinorelbiinin kanssa
- Eribuliini
- Vinorelbiini tai vinorelbiinipohjainen yhdistelmähoito kuten vinorelbiini-metotreksaatti-fluorourasiili (VMF)
- Gemsitabiini yhdistettynä esimerkiksi paklitakseliini, karboplatiiniin tai siplatiiniin

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 antrasykliiniansiirtojen 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.

Kolmoisnegatiivisten syöpien solunsalpaajahoidon valinta ei poikkea muiden alatyyppeiden hoidon valinnasta. BRCA1/2-geenivirheen kantajilla ensilinjan hoidossa karboplatiinilla saadaan dosetakselia enemmän vasteita. BRCA1/2-geenimutaation kantajilla voidaan ensimmäisen linjan hoitona käyttää karboplatiinia sisältävää hoitoa, kuten karboplatiini-taksaaniyhdistelmää. PARP-inhibiittoreita tutkitaan BRCA ½ mutatoituneiden tuumoreiden hoidossa. Bevasitumabin hyöty suhteessa haittoihin on keskimäärin vähäinen, minkä vuoksi sitä ei suositella levinneen rintasyövän hoitoon kliinisten lääketutkimusten ulkopuolella.

Levinneen rintasyövän hoidossa on tärkeitä kartoittaa potilaan taudista aiheutuvat oireet ja määrätä niihin tarvittaessa syöpäspesifisen lääkehoidon lisäksi myös tehokas oirelääkitys, ja harkita paikallishoitoa kuten kipsusädehoitoa 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, Neuberger 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;21:588-92.
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;12:1053-61.
4. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, ym. The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer S3-01. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium 2014.
5. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, ym. Phase III Open-Label Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline and a Taxane. *J Clin Oncol* 2015;33:594-601.

HER2-POSITIIVISEN LEVINNEEN RINTASYÖVÄN HOITO

Minna Tanner

HER2-positiivisen levinneen rintasyövän ensilinjan hoito toteutetaan ensisijaisesti doketakselin, trastutsumabin ja pertutsumabin yhdistelmällä. Mikäli potilas ei siedä doketakselia, hoito voidaan toteuttaa myös jonkun muun taksaanin tai vinorelbiinin kanssa.

Trastutsumabia (ja pertutsumabia) käytetään ylläpitohoitona solunsalpaajahoidon jälkeen progressioon asti, ellei hoitoa jouduta haittojen vuoksi keskeyttämään aikaisemmin. Tähän voidaan yhdistää myös hormonaalinen hoito, mutta trastutsumabia (ja pertutsumabia) yksinään tai trastutsumabin (ja pertutsumabin) ja hormonaalisen lääkkeen yhdistelmää ei suositella ilman edeltävää solunsalpaajahoidoa.

Mikäli potilas ei sovellu solunsalpaajahoitoon, voidaan valita hoidoksi lapatinibin ja hormonaalisen lääkkeen (letrotsolin tai fulvestrantin) yhdistelmä, jos syöpä on myös hormonireseptoriposiitiivinen. Pertutsumabin ja trastutsumabin yhdistelmän paremmuudesta trastutsumabiin verrattuna ei ole osoitusta ensilinjan jälkeen. Tapauskohtaisesti voidaan harkita pertutsumabin ja trastutsumabin yhdistelmää esimerkiksi kapesitabiinin kanssa potilailla, jotka eivät ole saaneet ensimmäisessä linjassa kaksoisvasta-ainehoidoa.

Trastutsumabi-emptansiini (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. antrasykliineillä) tai HER2-lääkkeellä, jota ei ole aikaisemmassa vaiheessa käytetty. Antrasykliinejä, varsinkaan doksorubisiinia ei suositella yhdistettäväksi trastutsumabiin levinneessä taudissa sydänsivuvaikutusten vuoksi. 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. trastut-

sumabilla 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 välein kuitenkin siten, että ensimmäisen vuoden ajan LVEF kontrolloidaan tiheämmin sydänhaittojen varhaiseksi havaitsemiseksi.

Kirjallisuutta

1. Baselga J, Cortés J, Kim SB, ym. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. CLEOPATRA Study 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, González-Martín 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 Tengström, Marjut Leidenius, Outi Lahdenperä

Palliatiivinen sädehoito

Palliatiivista sädehoitoa voidaan antaa lievittämään oireita seuraavissa tilanteissa:

- luustoetäpesäkkeet (erityisesti kipujen ja murtumavaaran vähentämiseksi)
- luusto- ja keskushermostoetäpesäkkeiden postoperatiivinen sädehoito
- oireiset pehmytkudosetäpesäkkeet
- 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 leikkauksekelpoisuuden 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 suotuisa 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 2–3 aivoetäpesäkettä, voidaan harkita resektiota tai stereotaktista sädehoitoa. Postoperatiivinen kokoaivosädehoito pidentää tauditonta aikaa. Kun aivoetäpesäkkeitä on yli 3, on standardihoitona kokoaivosädehoito.

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 solunsalpaajahoitoa. Harvoissa tapauksissa voi harkita koko kraniospinaalialueen sädehoitoa. Myös syövän systeemihoidon 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.

Palliatiiviseen 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 radikaliteetin 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. Askitesnesteen 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. Trials for Bone Metastases: A Systematic Review. *J Clin Oncol* 2007;25:1423–36.
2. May N, Tsao M, Rades D, ym. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2012;2:210–25.
3. Eija Kalso. Syöpäkivun lääkehoito. Lääkärin 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;16(13):1380-8.

LUUSTOLÄÄKITYS LEVINNEESSÄ RINTASYÖVÄSSÄ

Leena Vehmanen

Luustoon levinneessä rintasyövässä käytetään tukihoidona osteoklastiaktiivisuutta hillitseviä bisfosfonaatteja tai RANK-ligandia estävää denosumabia. Luustolääkkeet vähentävät haitallisten luutapahtumien kuten patologisen murtuman, medulla-kompression tai hyperkalsemian riskiä sekä palliatiivisen sädehoidon ja kirurgian tarvetta.

Bisfosfonaateista paras teho on suonensisäisellä tsoledronihapolla, joka annoksella 4 mg 3–4 viikon välein lähes puolittaa luukomplikaation riskin. Peroraalisista bisfosfonaateista ibandronaatti vähentää luustotapahtumia lähes tsoledronihapon veroisesti, mutta klodronaatin teho on vaatimattomampi. Ibandronaattia käytetään annoksella 50 mg x 1 ja klodronaattia 1600 mg x 1 aamuisin.

Ihonalaisesti annosteltava denosumabi 120 mg kerran kuussa vähentää luustotapahtumien riskiä tehokkaimmin. Yli 2 000 rintasyöpäpotilaan tutkimuksessa luukomplikaatioita ilmeni 31 %:lla denosumabin ja 36 %:lla tsoledronihapon aikana (absoluuttinen hyöty 5 %).

Vaikein luustolääkkeiden pitkäaikaishaitta on leukaluukuolio (ONJ = osteonecrosis of the jaw). Kuukausittaisella denosumabilla hoidetuilla rintasyöpäpotilailla leukaluukuolion riski ylittää 5 % jo muutamassa vuodessa. Peroraalisten bisfosfonaattien yhteydessä ONJ on harvinainen. Leukaluukuolio jää hoidosta huolimatta krooniseksi yli puolella potilaista. Denosumabin aiheuttama leukaluukuolio näyttää paranevan useammin kuin tsoledronihappoon liittyvä.

Luustolääkkeillä ei ole vaikutusta levinneen syövän ennusteeseen, joten hoidon haittoihin tulee kiinnittää huomiota. Pienialaisessa skleroottisessa metastasoinnissa voidaan tilannetta alkuun seurata tai aloittaa peroraalinen bisfosfonaatti. Laajan lyttisen metastasoinnin yhteydessä denosumabi tai tsoledronihappo pienentävät murtumariskiä tehokkaimmin.

Tsoledronihappo on yhtä tehokasta yhden ja kolmen kuukauden välein annosteltuna. Harvemmillä annostelulla leukanekroosin riski puolittuu. Denosumabin indikaation mukainen annosväli on neljä viikkoa. Leukanekroosiriskin vuoksi denosumabinkin annosvälin pidentämistä voi harkita, vaikka harvennettua annostelua vasta tutkitaan.

Potilas ohjataan hammaslääkärin arvioon ennen luustolääkkeen aloitusta. Hampaanpoisto luustolääkkeen aikana monikymmenkertaistaa ONJ-riskin. Hampaanpoiston yhteydessä luustolääke tauotetaan mahdollisuuksien mukaan 2–3 kuukautta ennen ja jälkeen toimenpiteen.

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.

Kirjallisuutta

1. Wong M, Stockler M ja Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012.
2. Palmieri C, Fullarton J ja Brown J. Comparative efficacy of bisphosphonates in metastatic breast and prostate cancer and multiple myeloma: a mixed-treatment meta-analysis. Clin Cancer Res 2013;19:1-10.
3. Martin M, Bell R, Bourgeois H, ym. Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. Clin Cancer Res 2012;18:4841-4849.
4. Stopeck A, Fizazi K, Body J, ym. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. Support Care Cancer 2016;24:447–455.
5. Lipton A, Steger G, Figueroa J, ym. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. J Clin Oncol 2007;25:4431-4437.

PERINNÖLLINEN RINTASYÖPÄ

Peeter Karihtala, Kristiina Aittomäki, Minna Pöyhönen

Jopa 10 % rintasyövistä arvioidaan johtuvan perinnöllisistä yksittäisen geenin mutaatioista. Alle 35-vuotiailla rintasyöpäpotilailla näiden mutaatioiden esiintyvyyden 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-mutaation kantajilla elinikäinen rintasyövän riski on 44–78 % ja BRCA2-mutaation kantajilla 31–69 %. BRCA-geenivirheen kantajuus ei todennäköisesti ole merkittävä rintasyövän ennusteellinen tekijä paikallisuusiutumien tai elinajan suhteen. BRCA1-mutaation kantajilla munasarjasyövän elinikäinen riski on noin 25–50 %, ja BRCA2-mutaation kantajilla vastaavasti noin 10–20 %. 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 läheisyyden syöpäanamneesiin.

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

- Vähintään kolme rintasyöpä- ja/tai munasarjasyöpää läheisyydessä, joista ainakin yksi tullut alle 50-vuotiaana
- Kaksi rintasyöpää läheisyydessä, molemmat tulleet alle 50-vuotiaana
- Rintasyöpä alle 40-vuotiaana
- Rinta- ja munasarjasyöpä samalla potilaalla
- Miehen rintasyöpä
- Alle 50-vuotiaana bilateraalinen 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 puoleen, toisaalta bilateraalisella 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 40 ikävuoden jälkeen, kun perheenlisäystä 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.

Onkologinen hoito ei eroa sporadisen rintasyövän hoidosta. Lähinnä prekliiniset ja retrospektiiviset tutkimukset viittaavat BRCA-kantajien rintasyöpien mahdolliseen herkkyyteen platinaryhmän solunsalpaajille, mutta aiheutta ei ole vielä riittävästi tutkittu. Preventiivisen hoidon, esimerkiksi tamoksifeenin hyödyistä kuolleisuuden vähentämiseen ei ole näyttöä perinnöllisen rintasyöpäalttiuden yhteydessä.

Perinnöllisen rintasyövän seuranta

Perinnöllisen rintasyövän seurannasta ei ole juurikaan näyttöön perustuvaa tietoa. Tehostettua seurantaa kuitenkin 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 yhteydessä kohonneeseen syöpäriskiin tässä ikäryhmässä. Li-Fraumenin oireyhtymää sairastaville ei suositella koskaan mammografiatutkimusta. Magneettikuvauksia suositellaan yli 60-vuotiaille tehtäväksi vain radiologin harkinnan mukaan. BRCA-mutaatioposiitivisilla 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 CA-12-5 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.

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 aiheellista niin kauan kuin potilaan yleinen terveydentila säilyy hyvänä. Molempien rintojen riskiä vähentävän mastektomian jälkeen rutiininomainen seuranta rintasyövän osalta ei kuitenkaan ole aiheellista.

Kirjallisuutta

1. Mavaddat N, Peock S, Frost D ym. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer inst.* 2013;105(11):812–22.
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;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;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;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 rintasyöväälle ovat geneettiset tekijät, aiempi sädehoito rintakehällä 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 alkoholinkäytön, 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 rintasyöväet 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 voidaan myös tehdä säästävä leikkaus yhdistettynä sädehoitoon. Säästävään leikkaukseen eivät kuitenkaan sovi sentraaliset nänniä infiltroivat tuumorit tai kooltaan pieni rinta. Kainalokirurgia toteutetaan samojen peruseriaatteiden mukaisesti kuin naisilla eli tehdään vartijaimusolmuke-tutkimus ja tarvittaessa kainaloevakuaatio.

Sädehoito suunnitellaan ja toteutetaan samojen periaatteiden mukaan kuin naisilla. Liitännäisolunsaalpaajahoidon 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 laskimotukosriskiä.

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 hormonireseptori-positiivisen rintasyövän ensisijainen hormonihoito levinneessäkin taudissa. Mikäli syöpä on edennyt tamoksifeenihoidon aikana, voi hoidoksi käynnistää aromataasinestäjän ja LHRH-analogin yhdistelmähoidon. Muita hormonaalisia hoitovaihtoehtoja, joista on julkaistu pieniä potilassarjoja, ovat fulvestrantti, antiandrogeni 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 Can Res Treat* 2015;151 (1):141 – 147.
3. Zagouri F, Sergentanis T, Chrysikos D, ym. Fulvestrant and male breast cancer: a pooled analysis. *Breast Can Res Treat* 2015;149 (1):269 – 275.
4. Di Lauro L, Barba, M, Pizzuti L, ym. Androgen receptor and antiandrogen therapy in male breast cancer. *Cancer Letters* 2015;368:20-25.
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;17:620-2

RINTASYÖPÄPOTILAAN 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 lääkärillä, 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. Solunsalpaajahoidoja tai vasemmanpuoleisen rinnan

sädehoitoa saaneilla kiinnitetään huomiota kardiologisten myöhäishaittojen mahdollisuuteen, ja potilas ohjataan herkästi kardiologiisiin tutkimuksiin.

Seurantakäyntejä jatketaan 1–2 vuoden välein 5–10 vuoden ajan hoidon päätymisen jälkeen niin kauan kuin hormonaalinen liitännäishoito 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 rintasyöpäriskiä liittävien 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 ennenaikainen menopaussi, hormonaalisten liitännäislääkkeiden haittavaikutukset, vaihdevuosisoireet, leikkausalueen kipu ja kiristys, leikatun puolen yläraajan turvotus, väsymys, depressio, osteoporoosi ja huoli syövän uusiutumiseriskistä. Potilaat ovat usein hyvin huolissaan leikkausalueen tuntemuksista, mitkä kuitenkin vain hyvin harvoin ovat merkinä rintasyövän uusiutumisesta. Säästävästi leikatussa rinnassa voi palpoitua arpikyhmyjä tai rasvanekroosikyhmyjä, joiden luonne selviää mammografialla ja ultraäänitutkimuksella ja radiologin harkinnan mukaan otetulla paksuneulanäytteellä.

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

Kainaloevakuation 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 endometriumin paksuuntumista ja altistaa endometriumkarsinomalle. Hoito voi myös 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. Elekttiivisen 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. Aromataasinestäjät 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. Seurantäkäynnillä tai potilaan hakeutuessa uusien vaivojen, varsinkin uudentyyppisten kipujen takia lääkäriin on otettava huomioon potilaan rintasyövän kliinispatologiset ennustetekijät, jotka voivat viitata korkeaan uusiutumariskiin. Hormonireseptoriposiitiviseen rintasyöpään liittyy pitkäaikaisuusiutumariski.

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. www.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;24:848–55.
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 fertiilitettä. Solunsalpaajahoito aiheuttavat progressiivisen annosriippuvaisen munasarjojen follikkeleiden ja granulosasolujen depleetion, josta seuraa oligo- tai amenorea. Tilapäinen tai pysyvä amenorea riippuu hoidon pituudesta ja intensiteetistä ja potilaan iästä. Suurin munasarjasupressioriski liittyy syklofosfamidiin ja kohtalainen riski antrasykliineihin ja taksaaneihin. CEF-solunsalpaajahoido aiheuttaa amenorean yli 40-vuotiailla 71–96 %:lle ja alle 40-vuotiailla 10–61 %:lle. Kaikki solunsalpaajat ovat teratogeenisiä. Solunsalpaajahoidojen 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 solunsalpaajahoidojen yhdistelmään liittyy sekundaarimaligniteettiriski, mutta se on hyvin vähäinen. Tyypillisiä sekundaarimaligniteetteja ovat AML, keuhkosityöpä ja sarkooma.

Yhä useammin tulee tilanteita, joissa rintasyövän sairastanut nainen toivoo lasta. Ensiraskaus on väestössä siirtymässä vanhemmalle iälle, ja 15 % rintasyövistä 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 sytostaattihoitoa, ja se, että itsensä terveeksi tuntevat uskaltavat yrittää raskautta (healthy mother effect).

Elinajan ennuste on kuitenkin syövän takia keskimääräistä huonompi kuin taustavaestöllä. 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 äi-

dillä. Naisilla, joilla oli neljän vuoden viive rintasyövästä synnytykseen, oli parempi ennuste kuin niillä, joilla viive oli 1–2 vuotta. Kuolleisuus oli kuitenkin taustaväestön verrattuna seitsenkertainen tässäkin ryhmässä.

Lapsen riski raskauskomplikaatioihin kuten keisarinleikkaukseen, ennenaikaisuuteen, pienipainoisuuteen 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 solunsalpaajahaittoja). Informaatio annetaan mielellään jo ennen kirurgista hoitoa, jotta mahdolliset liitännäishoidot eivät viivästyisi, mikäli päädytään hedelmällisyshoitoihin. 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 tähtäviä 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. Pre-menopausaalisilla rintasyöpäpotilailla hormonaalisena liitännäishoitona käytetty

tamoksifeeni kehitettiin aluksi infertiliiteetilaakkeeksi. Tamoksifeeni voi aiheuttaa amenoreaa, mutta kuukautiset voivat jatkuakin ja raskaus voi alkaa, joten ehkäisystä on huolehdittava tamoksifeenihoiton aikana. Jos potilas haluaa suunnitella raskauden yrittämistä, lopetetaan tamoksifeeni neljä viikkoa ennen ehkäisystä luopumista. Eläinkokeissa tamoksifeeni on aiheuttanut genitaalianomaliaita. 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 kinalon imusolmukkeisiin. ER on negatiivinen ja HER2 positiivinen useammin kuin muissa rintasyövässä.

Hoito suunnitellaan moniammatillisesti (onkologi, kirurgi, gynekologi). Spontaaniabortin riski on suurin ennen 12. raskausviikkoa. Rintaleikkaus voidaan tehdä koska tahansa. Rinnan poistoleikkaus ja kinaloevakuatio on suositeltavin operatio. 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 raskauden aikaisista 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

maligniteettirisiki, infertiliteetti, psyykinen ja fyysinen retardaatio, elinvauriot ja muu mutageenisuus.

Solunsalpaajahoidon 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 metyyliiprednisonia. 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 Sep 7. pii: mdv374. [Epub ahead of print].
2. Gentilina O, Masullo M, Rotmensz N, ym. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *EJSO* 2005;31:232–236.
3. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K. Breast Carcinoma during Pregnancy. *International Recommendations from an Expert Meeting. Cancer* 2006;106:237–46.
4. Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in Premenopausal Women After Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *JCO* 2006;24:5769–5779.
5. Verkooijen HM, Lim GH, Czene K, ym. Effect of childbirth after treatment on long-term survival from breast cancer. *British Journal of Surgery* 2010;97:1253–1259.

RINTASYÖPOTILAAN 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.

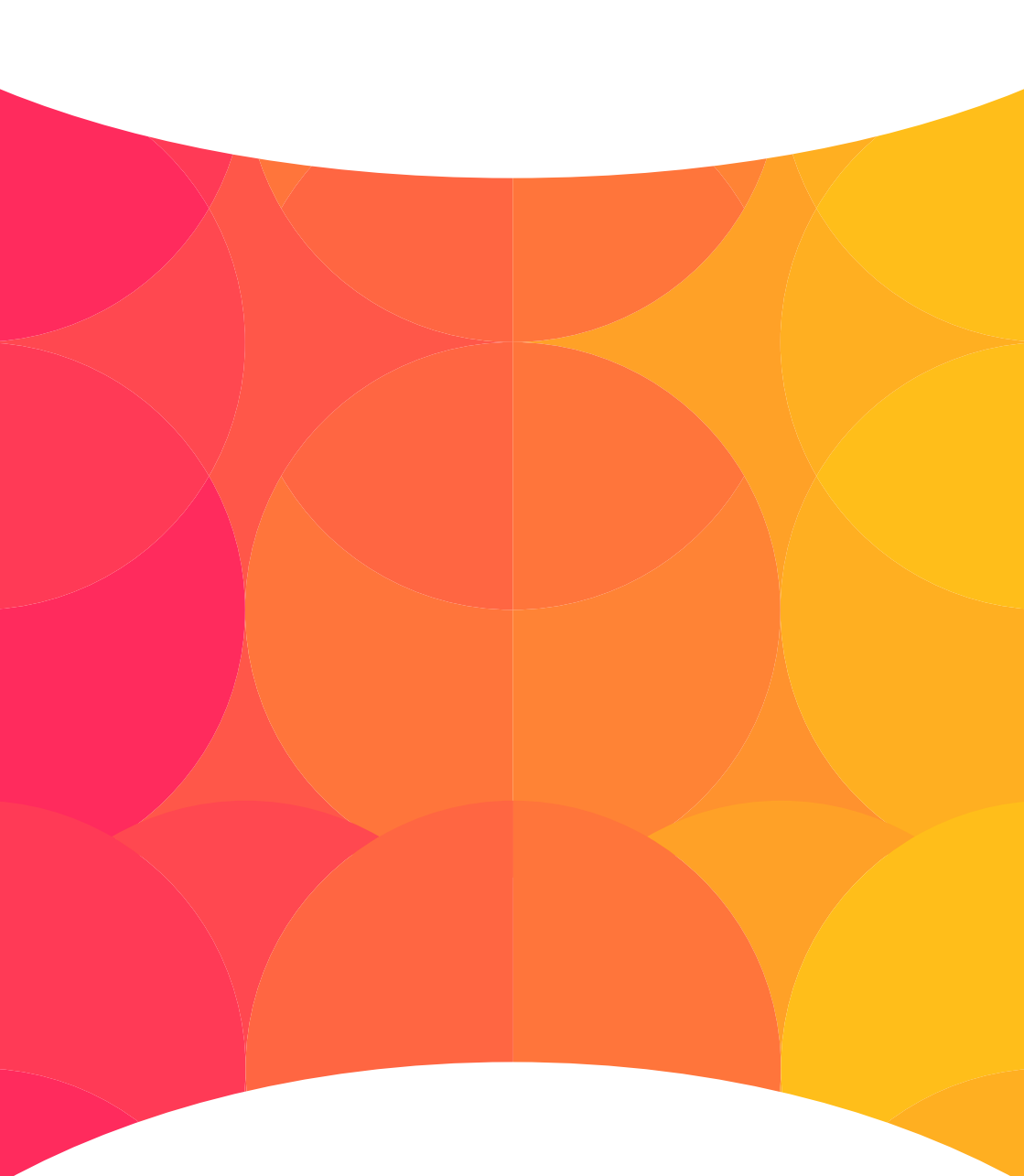
Hikoiluun ja kuumiin aaltoiin voidaan käyttää ergotamiinitartraattia (Bellergalia) tai venlafaksiinia. Venlafaksiini voidaan aloittaa 37,5 mg vuorokausiannoksella ja tarvittaessa nostaa viikon kuluttua annokseen 75 mg vuorokaudessa. Myös muut SSRI-lääkkeet ovat sallittuja myös tamoksifeenin aikana. Vaste 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 ajanakin voidaan käyttää vaginaalista estriolia. Jos aromataasineestäjähoitoon 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 vaihdevuosisiläkkeenä) 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;104:517-27.
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. In *J Cancer* 2010;126(2):483-9.



Hoitosuosituksen julkaisua tukee FICAN South, Hyks, HUS.
Julkaisun taitto ja ulkoasu Mainostoimisto Reflex Oy.