

# NEWS

No 1/23

SUOMEN RINTASYÖPÄRYHMÄ RY | FINNISH BREAST CANCER GROUP

Toimituksen terveiset MAARIT BÄRLUND	2
Uusien lääkkeiden käyttöönotto. Monipolvinen prosessi ja tulevaisuuden näkymiä JOHANNA MATTSON	3
HER2 positiiviset ja kolmoisnegatiiviset rintasyövät seulontaikäisillä naisilla. Epidemiologiaa ja radiologiaa JOHANNA ALANKO	5
Uusi vartijaimusolmuketutkimus (re-sentinel biopsy) - onko toimenpiteestä hyötyä ja vaikuttaako se ennusteeseen? MALIN SUND	7
Farmakogenetiikka rintasyöpälääkkeiden valinnassa ALEKSI TORNIO	10
Korkean uusimisriskin hormonireseptoripositiivisen rintasyövän abemasiklibi-liitän- näishoidon toteutuksessa parhaat tulokset sairaanhoitajan ja onkologin yhteistyöllä MAARIT BÄRLUND JA LEENA TIAINEN	12
Kolmoisnegatiivisen rintasyövän lääkehoito PÄIVI AUVINEN	15
Kongressiraportti ESMO 2022 kongressista. PEETER KARIHTALA	19
Kongressikalenteri	21
Väitös: Digital Histopathology of Cancer HENRIK HELIN	22
Väitös: Kohti tarkempaa rintasyövändiagnostiikkaa ALEKSANDR ISTOMIN	24
Väitös: Prognostic factors of pT1 breast cancer JENNI LIIKANEN	25
Väitös: Rintasyövän uudet ennustetekijät ja erialaryhmien pitkäaikaisennuste. ANNIINA JÄÄSKELÄINEN	27
Väitös: Rinnan poistoleikkauksen turvallisuus rintasyöpäpotilailla ANSELM TAMMINEN	28
Väitös: Surgical treatment of breast cancer and patient reported outcomes - Special emphasis on health-related quality of life and the cost of care MERVI RAUTALIN	29
Väitös: Tulehdus ja sokeriaineenvaihdunta rintasyövässä SATU TIAINEN	30

# Toimituksen terveiset

**K**oronapandemian aikana useat lääketieteelliset koulutukset ja kongressit peruttiin. Myös Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n News-lehden toimitus jäi tauolle. Nyt on palattu uuteen normaalin. Tänä keväänä rintasyöpäryhmän kevätkokouksessa oli ilahduttavan runsas osallistumisjoukko. Hyvänä asiana pandemian myötä kokouksiin tuli osallistumisvaihtoehtoksi etäosallistuminen, joka mahdollistaa koulutukseen osallistumisen laajemmin erilaisissa elämäntilanteissa.

Viimeisen vuosikymmenen aikana rintasyövän diagnostiikka ja hoito ovat kehittyneet vauhdilla kohti yksilöllisempää rintasyövän hoitoa. Yksi asia ei ole muuttunut: Moniammatillisuus, joka on yhä keskeisempi osa sekä diagnostiikkaa että hoitoa. Moniammatillisuuden tärkeyden on Suomessa kansallises-tikin herätty. Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen toimenpidekoodiston uusi toimenpidekoodi, WZC15 Syöpäpotilaan hoidon suunnittelu (Multidisciplinary team meeting eli MDT) mahdollistaa rintasyövän MDT-kokousten seuraamisen kansallisesti osana rintasyövänhoidon laatua. Vaikuttavuusseura ry taas palkitsi valtakunnallisella Vuoden vaikuttavuusteko-palkinnolla Taysin rintasyöpätiimin MDT-kokouksen vaikuttavuuden parantamiseksi tehdyn kehitystyön toimintakulttuuri kategoriassa.

Iloksemme News-lehden uusi toimituskunta on myös moniammatillinen. Hiljattain rintasyöpäkirurgian turvallisuudesta väitellyt yleiskirurgian erikoislääkäri Anselm Tamminen Tyksistä seuraa tieteellisiä tutkimuksia kirurgin silmin ja radiologian erikoislääkäri Annukka Salminen Taysin MDT-toiminnassa rutinoitunein radiologi silmin. Onkologin näkökulmasta tutkimuksia seuraa päätoimittajan lisäksi HUS tutkimusjohtaja, professori Peeter Karihtala.

Naistentautien ja synnytysten sekä lisääntymislääketieteen erikoislääkäri LT, dosentti Hanna Savolainen-Peltonen Suomen johtavana vaihdevuositutkijana seuraa tutkimusmaailmaa gynekologisin silmin. Uuden toimituskunnan ensimmäisenä tehtävänä seuraavan News-numero koostaminen on käynnistynyt. Jos mieleesi tulee aiheita, joita toivoisit News-lehden sisältävän, laita viestiä toimituskuntaan.

Newsin tavoitteena on edelleen tarjoilla helposti lähestyttävässä muodossa ajankohtaisia artikkeleita Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n jäsenille, rintasyövän diagnostiikan ja hoidon ammattilaisille. Hyvä sponsoriyhteistyö on mahdollistanut Suomen rintasyöpäryhmän ry:n kevät- ja syyskoulutuspäivät sekä News-lehden julkaisun. Poikkeuksellisesti tämä koronapandemian jälkeinen ensimmäinen News-lehti päätettiin julkaista ilman sponsorointia tavoitteena tiedottaa laajasti Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n aktiivisesta toiminnasta. Liittymällä Rintasyöpäryhmän jäseneksi, saat jatkossakin käsiisi ajan hengessä eteenpäin menevän News-lehden.

# Uusien lääkkeiden käyttöönotto. Monipolvinen prosessi ja tulevaisuuden näkymiä

JOHANNA MATTSON

toimialajohtaja, lääketieteen  
tohtori, kliinisen onkologian

dosentti, HYKS, Syöpäkeskus  
ja Helsingin yliopisto

**U**udet syöpälääkkeet saavat myyntilupansa keskitetyssä myyntilupamenettelyssä, jota Euroopan lääkevirasto EMA (European Medicines Agency) koordinoi, jolloin uuden alkuperäislääkkeen myyntilupa tulee samanaikaisesti voimaan kaikissa EU:n jäsenvaltioissa. Myyntilupa perustuu tieteellisesti arvioituun hyöty-haittasuhteeseen ja sitä arvioidaan tapauskohtaisesti potilasryhmän, sairauden ja lääkkeen haittavaikutusprofiiliin perusteella. Myyntilupakäsittely ei ota kantaa taloudellisiin näkökohtiin, vaan niiden osalta ratkaisun tekevät ja korvattavuuspäätöksistä vastaavat kunkin maan viranomaiset.

EMA:lla on mahdollisuus käsitellä uusi hakemus nopeutetusti ns. fast track -käsittelynä, joka kestää korkeintaan 150 päivää. EMA voi myös päätyä antamaan valmisteelle ehdollisen myyntiluvan, jolloin lääkealan yrityksen pitää tuottaa lisää tuloksia valmisteiden myöhempään jatkoarviointiin.

Suomessa on kaksikanavainen uusien lääkkeiden käyttöönotto. Avohoidon lääkkeiden osalta myyntiluvan haltija hakee lääkevalmisteelle korvattavuuden ja kohtuullisen tukkuhinnan vahvistamisen, josta Hila tekee päätöksen 180 päivän sisällä. Päätöksen teon tueksi Hila voi pyytää Hilan asiantuntijaryhmältä tai/ja Kelalta lausunnon

Sairaalassa annosteltavien uusien syöpälääkkeiden osalta polku on mutkikkaampi. Fimea yleensä ottaa ne arvioitavakseen, minkä jälkeen Palko laatii niistä suosituksen. Tämän jälkeen käynnistyvät sairaalalääkkeen sopimusneuvot-

telut, minkä jälkeen johtajaylilääkäreistä koostuva Kansallinen Lääkeneuvottelukunta hyväksyy mahdollisen sopimuksen. Lopuksi kunkin sairaalan viranhaltijat päättävät lääkkeen käyttöönotosta. Monissa sairaaloissa edellytetään lisäksi kyseisen sairaalan vastuulääkäreiden edeltävää miniHTA-arviointia.

Fimea ei yleensä ota arvioitavakseen aiemmin käytössä olleiden valmisteiden uusia käyttöaiheita, jolloin arviointi siirtyy FinCCHTA:n johdolla joko arviointiyliilääkäreiden verkoston tai jonkin yliopistosairaalan kliinisen lääkearviointiryhmän käsiteltäväksi.

Professori Heikki Ruskoahon laatima selvitys Lääkekorvausjärjestelmän kehittäminen julkaistiin vuonna 2018. Raportissa hän toteaa, että arviointitoiminta on pirstaleista ja sen edellyttämät henkilöstöresurssit on hajautettu eri organisaatioihin. Eri lääkeryhmien arvioinnissa käytetyt menettelytavat ja prosessit eroavat toisistaan. Johtopäätöksissä todettiin, että avoimuuden reseptilääkkeiden ja sairaalalääkkeiden hoidollisen arvon arviointitoiminta ja päätöksenteko olisi tarkoituksenmukaista yhdistää yhteen yksikköön.

Esimerkiksi Trastutsumabi-deruksitekaanin osalta EMA myönsi 1/2021 nopeutetun ehdollisen myyntiluvan, minkä jälkeen Fimean uuden sairaalalääkkeen arvio valmistui 6/2021. Palko ilmoitti 11/2021 valmisteiden kuuluvan palvelualikoimaan, jos listahintaan saadaan neuvoteltua merkittävä hinnanalennus ottamatta kuitenkaan kantaa siihen, minkä suuruinen hinnanalennus olisi merkittävä. HUS-Apteekki neuvotteli keskitetysti hinnasta, jonka Kansallinen lääkeneuvottelukunta hyväksyi 3/2022. »

Tämän jälkeen kaikissa sairaaloissa tehtiin vielä erilliset käyttöönottopäätökset.

Siinä missä avohoidon lääkkeiden arviointi on hyvin ennakoitavissa kuuden kuukauden aikarajoineen, on arviointiprosessi sairaalassa annosteltavien uusien lääkkeiden osalta vaikeasti ennakoitava ilman tavoiteaikaa.

Olisiko Fimean ja Palkon arviointien yhteinen aikataulu ja mahdollisten päällekkäisyyksien karsiminen mahdollista? Olisiko tulevaisuudessa mahdollista tehdä avohoidon ja sairaalalääkkeiden arvioinnit ja päätökset yhdessä yksikössä? Tai kenties siirtyä jonakin päivänä yksikanavaiseen rahoitusmalliin, mikä helpottaisi sekä kotona että sairaalassa annosteltavien yhdistelmähoitojen arviointia. Voisiko Kansalliselle päätöksenteolle olla myös nopeutettu fast track-kaista kuten EMA:lla?

Syövänhoito tähtää Suomessa viiveettömään diagnoosiin ja hoitoon. Myös uusien lääkkeiden arviointiin tarvitaan aikarajoja, jotta hoitokäytäntöjä muuttavat lääkkeet saadaan viiveettä käyttöön. Uusien lääkehoitojen arviointiprosessin tulee olla aikataulultaan ennustettava, parhaaseen mahdol-

liseen asiantuntemukseen perustuva sekä vaikuttavuustietoa hyödyntävä. Arkivaikuttavuusdatan avulla pystytään varmistamaan, että hoitotulokset vastaavat myyntilupaan johtaneita hoitotuloksia, ja sitä pitäisi hyödyntää nykyistä tehokkaammin. HUSin koordinoimassa EU-rahoitteisessa Oncovalue-hankkeessa pyritään edistämään syöpäsairaaloiden kyvykkyyttä automatisoida reaaliaikaisen arkivaikutavuusdatan keruu ja analytiikka osaksi potilashoitoa.

Loppuvuodesta 2021 hyväksytty EU:n HTA-asetuksen soveltaminen alkaa lääkkeiden osalta vuonna 2025, jolloin EU:ssa aletaan mm. tuottaa yhteisiä kliinisiä arviointiraportteja uusista lääkkeistä ja terveydenhuollon laitteista. Tällä tulee olemaan vaikutuksia uusien lääkkeiden arviointiprosessin HTA-arviointiin, mutta jatkossakin taloudellisista ratkaisuisista ja korvauspäätöksistä vastaavat kunkin maan viranomaiset. Toivottavasti hintaneuvottelut ja käyttöönottopäätökset tehtäisiin jatkossa myös sairaalassa annosteltavien lääkehoitojen osalta kansallisesti keskitetysti, jolloin lupaus yhdenvertaisesta syövänhoidosta parhaiten toteutuisi.

# HER2 positiiviset ja kolmoisnegatiiviset rintasyövät seulontaikäisillä naisilla. Epidemiologiaa ja radiologiaa

**Y**li 50-vuotiaiden naisten rintasyö-  
vistä HER2-positiivisia (HER2+)  
on noin 13 % ja kolmoisnegatiivisia (TN) noin 6–7 %. Niitä pidetään yleisesti aggressiivisina ja nopeasti kasvavina rintasyöpinä.

Rintasyöpäseulonalla pyritään löytämään syöpä ennen kuin se aiheuttaa oireita ja on levinnyt rinnan ulkopuolelle. Seulonnan on todettu alentavan kuolleisuutta ja mahdollistavan useammin kevyemmät syöpähoidot kuin oireiden vuoksi löytyneissä tapauksissa. Varhaisemmin diagnosoidut rintasyövät ovat tavallisesti pienempiä ja niistä löytyy vähemmän etäpesäkkeitä kainalosta kuin oireisina löytyneissä (lead time).

Seulonnessa löytyneistä syövästä suuri osa on hyvin erilaistuneita, hormoniposiitivisia, HER2 -negatiivisia ja niillä on matala proliferaatioaktiivisuus (Ki67%). Mitä hitaammin syöpä kasvaa sitä pidempi on aika, jolloin se voidaan diagnosoida kuvantamalla ennen oireita verrattuna nopeasti kasvaviin syöpiin, jotka voivat kasvaa seulontojen välissä kyhmyinä tuntuviksi syöviksi (length bias). Kuitenkin tutkimuksessamme tamperelaisten 50-69-vuotiaiden naisten vuosina 2006-2014 diagnosoiduista HER2+ (59%) ja TN (58%) rintasyövästä suurin osa diagnosoitiin seulonnassa (1).

Aineistossamme seulonnassa löytyneistä 572 rintasyövästä 10 % oli HER2+. Aineistomme pienuuden vuoksi emme eritelleet näitä syöpiä hormoneireseptoristatuksen mukaan. Seulontojen välissä syöpiä löytyi 170, niistä 15 % oli HER2+. Seulontaan

osallistumattomien naisten (pinnarit) rintasyöpiä oli 81, niistä 16 % oli HER2+. Emme sisällyttäneet tutkimukseemme in-situ vaiheen syöpiä, ja kun osa HER2+ rintasyövästä todennäköisesti löytyy seulonnassa jo DCIS-vaiheessa (mikrokalkit), tämä voi selittää seulonnassa löytyneiden HER2+-rintasyöpien osuuden pienuutta.

Seulonnessa löytyneet HER2+ rintasyövät olivat pienempiä ja useammin kainalonegatiivisia kuin välisyövät tai pinnareilta löytyneet rintasyövät. TN rintasyöpien osuus seulonnassa löytyneistä syövästä oli 5 %, välisyövästä 7 % ja pinnareilta löytyneistä 11 %. TN-rintasyövät löytyivät usein alle 2 senttisinä kaikissa ryhmissä, vaikka neljällä prosentilla seulonnassa löytyneistäkin todettiin etäpesäkkeinen tauti (välisyövästä 9 %, pinnareiden syövästä 22 %). Välisyövässä on ymmärrettävää, että aggressiivisten syöpien osuus korostuu nopean etenemisen vuoksi. Aggressiivisten syöpien suurempi osuus pinnareilla voi viitata siihen, että hitaammin kasvavat syövät tulevat oireisina esiin vasta seulontaikää vanhemmilla naisilla, mutta TN syöpien suurempi osuus näillä naisilla herättää myös kysymyksen, muuttuuko hormoneireseptoristatus diagnoosin viivästyessä. Kahdeksan vuoden mediaaniseurannan aikana seulonnassa havaittujen HER2+ ja TN rintasyöpien levinneen taudin esiintyvyys oli vähäisempi kuin välisyöpien ja pinnareilla esiintyvien syöpien keskuudessa (ikävakioitu HR = 0,16, 95 %:n luottamusväli 0,03–0,81 ja HR = 0,09, 95 %:n luottamusväli 0,01–0,79). Seulonnan väliin jättäneillä näiden rintasyöpien levinneen taudin esiintyvyys oli suurempi kuin seulontaan osallistuneilla oli sitten kyse seulonnassa »

tai seulontojen välissä löydettyistä rintasyövistä (ikäkorjattu HR = 2,52, 95 %:n luottamusväli 0,63–10,11 ja HR = 5,30, 95 % 1,16–24,29).

HER2+ rintasyöpä esiintyy mammografiakuivissa usein lineaarisina tai hentoina pleomorfisina mikrokalkkeina joko ilman pesäkettä tai pesäkkeen kanssa. Ulkomuodoltaan se on epäilyttävä eikä usein löydy tarkkarajaisen muutoksen taustalta. Erittäin tiivis rauhaskudos syöpärinnassa lisää HER2-positiivisuuden mahdollisuutta (2). TN rintasyöpä esiintyy usein pyöreänä tai soikeana pesäkkeenä. Näissä syövässä pesäkkeen reunat ovat harvoin spikulaiset toisin kuin hormoniposiitivisissa rintasyövässä (3). Pääsääntöisesti rintasyöpien mammografialöydökset ovat samankaltaisia seulonnassa ja välisyöpinä löytyneissä (4). Espanjalaisten tutkimuksessa 45,8 % TN välisyövästä esiintyi vähemmän tiiviissä rinnoissa (<25 % tiiviyttä) (4). Meidän aineistomme julkaisemattomissa havainnoissa löydös oli saman suuntaisen ja lisäksi seulonnassa TN rintasyöväät löytyivät vielä useammin (90 %) vähemmän tiiviistä rinnoista. Espanjalaisten tutkimuksessa seulonnassa löytyneistä HER2- ja hormonireseptoriposiitivisista rintasyöväistä yli puolet esiintyi joko pelkästään mikrokalkkeina (41,7 %) tai mikrokalkkeja sisältävänä pesäkkeenä (15 %) ja seulonnassa löytyneet HER2+ ja hormonireseptorinegatiiviset in situ syöväät löytyivät kaikki mikrokalkkeina. HER2- ja hormonireseptoriposiitivisissa rintasyövässä mikrokalkkien osuus heidän aineistossaan ei ollut yhtä merkittävä. Todellisissa HER2+ ja hormonireseptorinegatiivisissä välisyövässä mikrokalkkeja esiintyi heidän aineistossaan vähemmän, kun taas välisyövässä, jossa seulontalöydös oli tulkittu virheellisesti negatiiviseksi, tai välisyövässä, joissa jälkikäteen seulontakuivassa oli havaittavissa syövän paikalla alkavia muutoksia, mikrokalkkien osuus oli suurempi.

Olen analysoinut meidän aineistomme seulontasyöpien ja välisyöpien mammografiakuivat vuosilta 2008–2014, tuloksia ei ole vielä julkaistu. Aineistossamme seulontasyöväät esiintyivät mammografiakuivissa usein pesäkkeinä, joissa oli välisyöpiä useammin spikulaiset reunat ja mikrokalkkeja. Myös pelkkinä mikrokalkkeina esiintyviä invasiivisia syöpiä oli seulontasyövässä enemmän kuin välisyöpiä. Noin neljännes välisyöväistä ei näkynyt mammogra-

fiakuvassa ollenkaan vaan diagnosoitiin useimmiten ultraäänellä naisen löydettyä itse kyhmyn rinnastaan. Seulonnassa löytyneissä HER2+ rintasyövässä nähtiin useammin spikuloita ja mikrokalkkeja kuin HER2+ välisyövässä. Kaikki mikrokalkkia sisältävät seulontaan osallistuneiden HER2+ rintasyöväät oli aineistossamme diagnosoitu seulonnassa. Myös espanjalaisten tutkimuksessa todellisissa välisyövässä esiintyvien mikrokalkkien osuus oli pienempi. Nämä havainnot tukevat oletusta, että HER2+ rintasyöpä kehittyi usein DCIS-muutosten kautta. Voisiko kuitenkin olla välisyöpinä useammin esiintyvä vielä aggressiivisempi HER2+ rintasyöpämuoto, jossa ei välttämättä DCIS-vaihetta olisikaan? Aineistossamme iso osa TN syövästä näkyi mammografiakuvassa pesäkkeenä ilman spikuloita tai mikrokalkkeja riippumatta siitä, olivatko ne diagnosoitu seulonnassa tai seulontojen välillä.

## Yhteenveto

Suurin osa seulontaikäisten naisten HER2-positiivisista ja kolmoisnegatiivisista rintasyöväistä on mahdollista löytää seulonnassa. Silloin niiden ennuste on hyvä. Seulonnalla on mahdollista löytää varsinkin mikrokalkkia sisältävät HER2+ rintasyöväät. Kolmoisnegatiivisten rintasyöpien löytymistä seulonnassa helpottaa niiden esiintyminen usein läpikuultavissa rinnoissa.

## KIRJALLISUUTTA

1. Alanko J, Tanner M, Vanninen R, ym. Triple-negative and HER2-positive breast cancers found by mammography screening show excellent prognosis. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 May;187(1):267-274.
2. Elias SG, Adams A, Wisner DJ, ym. Imaging features of HER2 overexpression in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Aug;23(8):1464-83.
3. Boisserie-Lacroix M, Macgrogan G, Debled M, ym. Triple-negative breast cancers: associations between imaging and pathological findings for triple-negative tumors compared with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor-2-negative breast cancers. *Oncologist.* 2013;18(7):802-11.
4. Baré M, Torá N, Salas D, ym. Mammographic and clinical characteristics of different phenotypes of screen-detected and interval breast cancers in a nationwide screening program. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Nov;154(2):403-15.

# Uusi vartijaimusolmuketutkimus (re-sentinel biopsy) – onko toimenpiteestä hyötyä ja vaikuttaako se ennusteeseen?

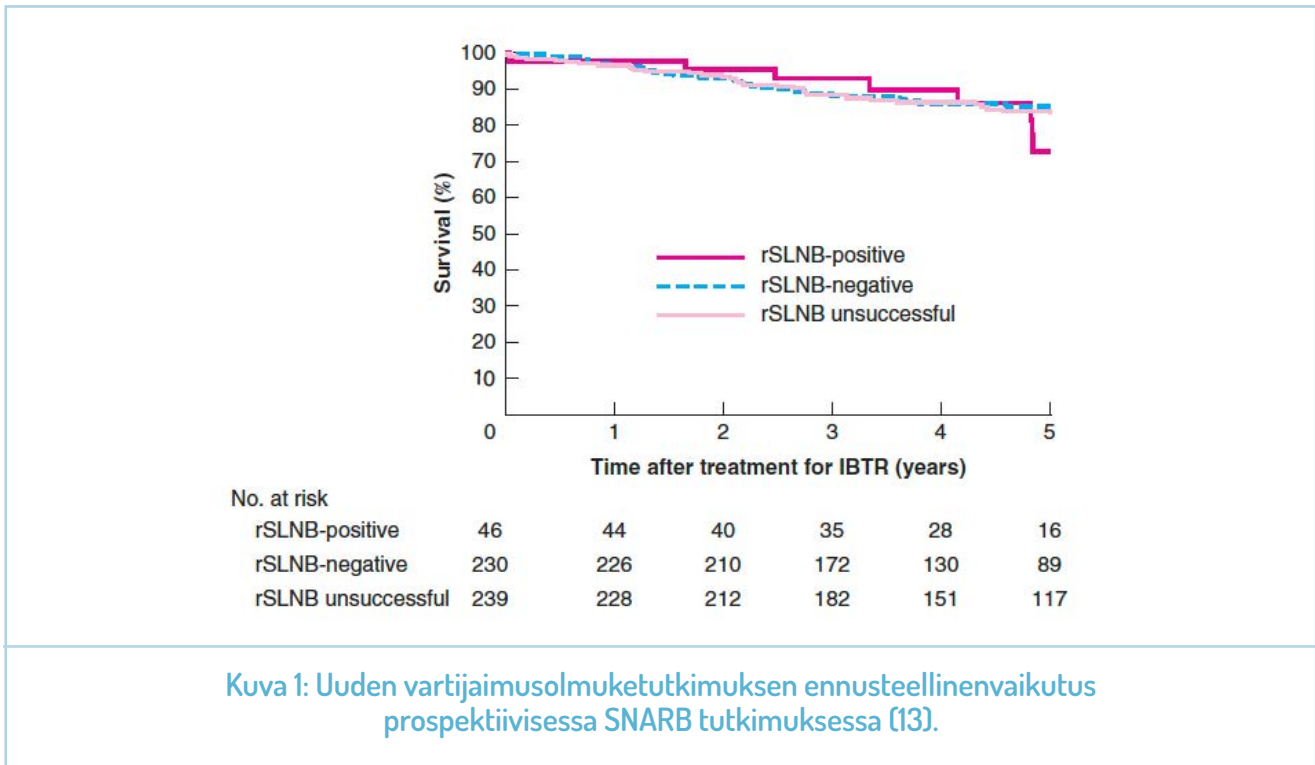
**K**ainalokirurgia on viimeisten vuosien aikana läpikäynyt suuria muutoksia ja elämme kirurgisen de-eskalaation aikakautta. Vielä 1990-luvun alkupuolella kainalokirurgian perustoimenpide rintasyövässä oli kainalon imusolmukkeiden poisto eli kainaloevakuaatio, joka tehtiin kaikille potilaille riippumatta siitä, mikä oli potilaan kliininen kainalostatus. Kirurgia yhdistettynä sekä sädehoitoon että liitännäissyöpälääkehoitoon lisää kainalokomplikaatioiden riskiä. Elämänlaatua heikentävä lymfedeema onkin ollut monille rintasyöpäpotilaille laajan kainalokirurgian seuraus.

Vartijaimusolmuketutkimus mahdollisti kainalostatuksen (N0 vai N+) tarkan arvioimisen ja on huomattavasti vähentänyt kainalokirurgiaan liittyvää morbiditeettiä. Vartijaimusolmuketutkimuksesta tuli nopeasti ensisijainen menetelmä varhaisen rintasyövän ennusteen ja levinneisyyden arvioinnissa (1). Aluksi vartijaimusolmuke lähetettiin aina jääleiketutkimukseen ja jos syöpäsolukkoa havaittiin, edettiin suoraan kainaloevakuaatioon samassa leikkauksessa. Kuitenkin usein vartijaimusolmuke jäi ainoaksi syöpäsolukkoa sisältäväksi imusolmukkeeksi eikä evakuaatiolla ollut täten hoidollista vaikutusta. 2010-luvulla useat satunnaistetut tutkimukset vahvistivat, että evakuaatio ei pelkän vartijaimusolmukkeen etäpesäkkeen yhteydessä parantanut potilaan ennustetta (2-5). Vartijaimusolmukkeessa esiintyvä etäpesäke vaikuttaa nykyään lähinnä liitännäishoitojen valintaan ja suunnitteluun. Modernissa rintasyöpäkirurgiassa kainaloevakuaatio on hoidollinen vain, kun levinneisyyttä diagnosoitkellään on laajasti ja/tai kun kainalossa vielä esiliitännäishoidon jälkeen esiintyy syöpäsolukkoa

(6). Seuraava de-eskalaatio liittyykin tähän ryhmään eli jos lähtötilanteessa kainalopositiivinen tauti (N+) konvertoituu kainalonegatiiviseksi (ypN0), niin potilaan voi säästää evakuaatiolta ja siirtyä ns. kohdenettuun imusolmukepoistoon (eng. targeted axillary dissection eli TAD). Tuolloin syöpäsoluja sisältävä imusolmuke merkitään ennen esiliitännäishoitoa ja leikkauksen aikana poistetaan vartijaimusolmuke sekä merkitty solmuke (7).

Miten tulee toimia tilanteessa, jos potilaalle on aikaisemmin tehty kainalokirurginen toimenpide rintasyövän vuoksi ja hän saa uuden syövän samaan rintaan? Tehdäänkö uusi vartijaimusolmuketutkimus vai suoraan evakuaatio, jos sitä ei aikaisemmin ole tehty? Mikäli potilaalla on kliinisesti tai kuvantamisen perusteella epäily kainalon imusolmukkeiden etäpesäkkeistä, tulee se biopsialla histologisesti vahvistaa. Etäpesäkkeelliset imusolmukkeet tulee leikkauksen aikana poistaa. Kainaloevakuaatio tehdään potilaille, joille sitä ei aikaisemmin ole tehty. Mikäli evakuaatio on jo kerran tehty, tulee alueelle ilmaantuneet etäpesäkkeelliset imusolmukkeet poistaa rintaleikkauksen yhteydessä.

Miten tulee sitten toimia tilanteessa, jossa ei kuvantamisen perusteella ole kainalon imusolmukkeissa syöpään viittaavaa, mutta tauti on uusiutunut rinnassa? Tämän uuden ryhmän potilaita alkoi ilmaantua 2000-luvulla, kun vartijaimusolmuketutkimus otettiin käyttöön. Useat retrospektiiviset tutkimukset osoittivat, että uuden vartijaimusolmuketutkimuksen pystyy tekemään, vaikkakin oikean vartijan löytymiseen liittyy enemmän teknisiä ongelmia eli ns. identifikaatio osuus (eng. identification rate) on matalampi (60-80%), verrattaessa primäärin vartijaimusolmuketutkimukseen (8-10). Tämä johtuu sekä »



Kuva 1: Uuden vartijaimusolmuketutkimuksen ennusteellinenvaikutus prospektiivisessä SNARB tutkimuksessa (13).

aikaisemman kirurgiaan liittyvästä arpeutumisesta kinalon alueella että aikaisempien liittämissiirtojen kuten esim. sädehoidon vaikutuksesta imutietehyisiin. Ns. aberantteja imutietehyitä esiintyy ja vartijaimusolmuke saattaa esim. sijaitakin kontralateraaliossa kinalossa (11). Näihin teknisiin ongelmiin liittyy myös kuvattu korkeampi väärin negatiivisten osuus (eng. false negative rate) kuin primääriin vartijaimusolmuketutkimuksen yhteydessä (10).

Miten uusi vartijaimusolmuketutkimus sitten vaikuttaa potilaan ennusteeseen ja hoidon suunnitteluun? Jos vartijaimusolmuketta ei löydy, täytyykö edetä evakuaatioon, ja hyväksyä siihen liittyvä morbiditeetti? Aiheesta on tehty useita retrospektiivisiä tutkimuksia ja muutama prospektiivinen. Edellä mainittuja tutkimuksia on myös koottu systemaattisiin katsauksiin ja meta-analyysiin, ja näistä saatu jonkin verran eriäviä tuloksia toimenpiteen ennusteellisesta arvosta (10, 12). Urgan et al. julkaisivat jo vuonna 2016 retrospektiivisen tutkimuksen tulokset prospektiivisesti kerätystä materiaalista, jossa toimenpiteen ennusteellista arvoa kyseenalaistettiin (9). Tutkimukseen sisältyi 83 potilasta, joilla todettiin rintasyöpä uusiutuma, ja ensimmäisen leikkauksen

yhteydessä oli tehty vain vartijaimusolmuketutkimus kinaloon. Uusintaleikkauksen yhteydessä 47 potilaalle tehtiin uusi vartijaimusolmuketutkimus ja 36 potilaalle ei tehty kinalotoimenpidettä lainkaan. Paikallisia kinalouusiutumia esiintyi jälkimmäisessä ryhmässä jonkin verran enemmän (5.9% vs. 2.1%), mutta eroja distantin levinneisyyden tai rintasyöpäkuolleisuuden suhteen ei ollut (9).

Alankomaissa on koottu kansallinen prospektiivinen monikeskus SNARB (Sentinel Node and Recurrent Breast Cancer) kohortti (13, 14). SNARB-ryhmä on julkaissut monia tutkimuksia eri aspekteista uuteen vartijaimusolmuketutkimukseen liittyen (13-16). Uuden vartijaimusolmuketutkimuksen ennusteellista arvoa arvioivan analyysiin sisältyi 515 potilasta (13). Heistä puolelle oli tehty evakuaatio ensimmäisen rintasyövän yhteydessä (n=278; 54%), pelkkä vartijaimusolmuketutkimus 39.4% (n= 203) ja lopuille ei kinalokirurgiaa lainkaan (n=34; 6.6%). Uuden vartijan löytyminen epäonnistui kohtalaisen usein (n=239; 46.4%), ja osuus oli suurempi aikaisemman evakuaation (66,5%) kuin pelkän aikaisemman vartijaimusolmuketutkimuksen jälkeen (31%). Vajaalla neljänneksellä (n=126; 24.5%) vartijaimusolmuke löytyi poikkeavalta alueella eli aberanttien »



tiehyeiden johdosta. Lopullisena kainalokirurgiana oli evakuaatio 20.1% (n=104), pelkkä uusi vartijaimusolmuketutkimus 45% (n=232) ja epäonnistunut uusi vartijaimusolmuketutkimus 34.8% (n=179). Huomattakoon, että neljännekselle (n=60; 25.1%) evakuaatio oli siis tehty epäonnistuneen uuden vartijaimusolmukkeen löytämisen johdosta. Kun katsottiin ennustetta suhteessa siihen, mikä kirurginen lopputulos oli uuden vartijaimusolmukkeen löytämisen suhteen, ei eroja ryhmien välillä ollut (Kuva 1).

Saman tuloksen osoitti myös monimuuttuja analyysi, jossa solunsalpaajahoidolla oli merkittävä ennustetta parantava vaikutus, mutta uudella vartijaimusolmukkeella ei ollut vaikutusta, riippumatta siitä, oliko uusi vartijaimusolmuke negatiivinen, positiivinen tai sitä ei löytynyt lainkaan. Muita ennustetta huonontavia tekijöitä olivat nopea taudin uusiutuminen (alle 2 vuotta), kolmoisnegatiivinen rintasyöpä ja myös uusiutuman suuri koko (> 2 cm) diagnoosihetkellä (13).

Suomen rintasyöpäryhmä poisti rintasyövän hoitosuosituksen uuden vartijaimusolmuketutkimus suosituksen rintasyöpä uusiutuman yhteydessä vastikään. Kuten yllä kuvattu, toimenpiteellä ei ole ennusteellista arvoa, vaan tärkeämpää on kuvantaminen, mahdollisten siinä löytyvien etäpesäkkeiden poisto sekä liitännäishoidot. Uusi vartijaimusolmuketutkimus toimenpiteenä saattaa myös johtaa turhiin kainaloevakuaatioihin ja täten huonontaa potilaiden elämänlaatua.

## KIRJALLISUUTTA

1. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U, Consensus Conference C. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19–22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer*. 2002;94(10):2542–51.
2. 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;15(12):1303–10.
3. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, ym. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):297–305.
4. Galimberti V, Cole BF, Viale G, ym. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1385–93.
5. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, ym. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama*. 2011;305(6):569–75.
6. Cocco D, Shah C, Wei W, ym. Axillary lymph node dissection can be omitted in patients with limited clinically node-positive breast cancer: a National Cancer Database analysis. *Br J Surg*. 2022;109(12):1293–9.
7. Banys-Paluchowski M, de Boniface J. Axillary staging in node-positive breast cancer converting to node negativity through neoadjuvant chemotherapy: Current evidence and perspectives. *Scand J Surg*. 2023;14574969221145892.
8. Port ER, Fey J, Gemignani ML, ym. Reoperative sentinel lymph node biopsy: a new option for patients with primary or locally recurrent breast carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2002;195(2):167–72.
9. Ugras S, Matsen C, Eaton A, ym. Reoperative Sentinel Lymph Node Biopsy is Feasible for Locally Recurrent Breast Cancer, But is it Worthwhile? *Ann Surg Oncol*. 2016;23(3):744–8.
10. Yoon CI, Ahn SG, Kim D, ym. Repeat Sentinel Lymph Node Biopsy for Ipsilateral Breast Tumor Recurrence After Breast Conserving Surgery With Sentinel Lymph Node Biopsy: Pooled Analysis Using Data From a Systematic Review and Two Institutions. *Front Oncol*. 2020;10:518568.
11. Sato A, Sakai T, Iwase T, ym. Altered lymphatic drainage patterns in reoperative sentinel lymph node biopsy for ipsilateral breast tumor recurrence. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):159.
12. Poodt IGM, Vugts G, Schipper RJ, ym. Repeat Sentinel Lymph Node Biopsy for Ipsilateral Breast Tumor Recurrence: A Systematic Review of the Results and Impact on Prognosis. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(5):1329–39.
13. Poodt IGM, Vugts G, Schipper RJ, ym. Prognostic impact of repeat sentinel lymph node biopsy in patients with ipsilateral breast tumour recurrence. *Br J Surg*. 2019;106(5):574–85.
14. Vugts G, Maaskant-Braat AJ, Voogd AC, ym. Repeat sentinel node biopsy should be considered in patients with locally recurrent breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;153(3):549–56.
15. Poodt IGM, Walstra C, Vugts G, ym. Low Risk of Development of a Regional Recurrence After an Unsuccessful Repeat Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Ipsilateral Breast Tumor Recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(8):2417–27.
16. Poodt IGM, Schipper RJ, de Greef BTA, ym. Screening for distant metastases in patients with ipsilateral breast tumor recurrence: the impact of different imaging modalities on distant recurrence-free interval. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;175(2):419–28.

# Farmakogenetiikka rintasyöpälääkkeiden valinnassa

ALEKSI TORNIO

Kliinisen farmakologian  
ylilääkäri, Tyks  
Apulaisprofessori, Biolääketieteen  
laitos, Turun yliopisto

**F**armakogenetiikka käsittelee perimän vaikutusta lääkehoitojen tehoon ja haittavaikutusriskiin. Perinnölliset tekijät voivat vaikuttaa lääkevasteeseen käytännössä neljällä eri tavalla, vaikuttamalla lääkeaineiden farmakokinetiikkaan, vaikuttamalla lääkeaineiden farmakologiseen vaikutukseen eli farmakodynamiikkaan, altistamalla immunologiselta pohjalta kehittyville haittavaikutuksille tai vaikuttamalla hoidettavien sairauksien riskiin tai etenemiseen. Merkittävä osa kliinisesti merkittävästä farmakogeneettisestä vaihtelusta liittyy farmakokinetiikkaan liittyviin geeneihin. Rintasyövän hoidossa käytetyistä lääkkeistä tamoksifeeniin ja fluoropyrimidiiniryhmän solunsalpaajiin liittyy perinnöllistä vaihtelua, jolla on merkitystä lääkkeen tai annoksen valintaan. Kliinisessä käytössä farmakogeneettisiä tutkimuksia tehdään enenevässä määrin paneelitutkimuksina, jolloin yhden geenin sijasta tutkitaan joukko farmakogeneettisesti merkittäviä geenejä. Rintasyöpää sairastavilla potilailla on usein käytössä myös muita lääkkeitä, joihin perimällä voi olla vaikutusta. Syöpäsairauksien hoidossa käytetyt täsmälääkkeet, joiden valinta perustuu syövän perinnöllisiin ominaisuuksiin, kuten HER2 geenimonistuman yhteydessä käytettävät vasta-aineet, on rajattu tämän kirjoituksen ulkopuolelle.

## Fluoropyrimidiinit

Fluoropyrimidiinit (5-fluorourasiili, kapesitabiini ja tegafuuri) metaboloituvat inaktiiviksi metaboliiteiksi dihydropyrimidiinidehydrogenaasi-entsyymien (DPD) välityksellä. DPD:tä koodaavaan DPYD

geeniin liittyy kliinisesti merkittävää vaihtelua, joka voi johtaa heikentyneeseen tai kokonaan puuttuvaan DPD-aktiivisuuteen. Kun potilaille, joilla on alentunut DPD-aktiivisuus, annostellaan fluoropyrimidiiniä normaaliannoksin, riski vakaville ja hengenvaarallisille haittavaikutuksille kasvaa merkittävästi. Vuonna 2020 Euroopan lääkevirasto EMA antoi suosituksen, jonka perusteella potilaiden DPD-aktiivisuus tulisi testata ennen fluoropyrimidiinipohjaisen hoidon aloittamista. Suositus on johtanut käytännössä siihen, että Suomessa DPYD-geenitesti on rutiininomaisessa käytössä. Geenitestin tuloksena saadaan aktiivisuuspistemäärä, joka vaihtelee kahden (normaali DPD-aktiivisuus) ja nollan (puuttuva DPD-aktiivisuus). Alentuneen DPD-aktiivisuuden yhteydessä fluoropyrimidiinin aloitusannosta tulee laskea ja puuttuvan DPD-aktiivisuuden yhteydessä fluoropyrimidiiniä ei tulisi käyttää ollenkaan. DPYD geenitestissä analysoidaan tyypillisesti vähintään neljä DPYD-geenin muunnosta: c.1236G>A (HapB3), c.1679T>G (DPYD\*13), c.1905+1G>A (DPYD\*2A) ja c.2846A>T, mikä kattaa tavallisimmat, mutta ei kaikkia harvinaisempia DPD-aktiivisuuteen liittyviä geenimuunnoksia.

## Tamoksifeeni

Tamoksifeeni aktivoituu sytokromi P450 (CYP) 2D6 entsyymien välityksellä aktiiviseksi endoksifeeniksi. CYP2D6 entsyymien aktiivisuus vaihtelee perinnöllisesti erittäin nopeasta (UM; noin 7 % suomalaisista) hitaaseen metaboliaan (PM; noin 3 % suomalaisista). Normaali hitaammilla (IM) ja hitailla metaboloijilla endoksifeenin pitoisuudet jäävät tavallista pienemmäksi, mikä voi johtaa heikentyneeseen te- »

hoon. Normaalia hitaammille ja hitaille CYP2D6-metaboloijille suositellaan tamoksifeenin välttämistä ja vaihtoehtoisen lääkehoidon valitsemista, kuten aromataasiestäjää postmenopausaalisille naisille ja aromataasiestäjää yhdistettynä munasarjojen toiminnan suppressioon premenopausaalisille naisille. Aromataasiestäjän ollessa näillä potilailla vasta-aiheinen, voidaan harkita tamoksifeenia normaalia korkeammalla 40 mg/vrk annoksella. Erityisesti hitailla CYP2D6-metaboloijilla tälläkin annoksella endoksifeenin pitoisuudet jäävät kuitenkin tavanomaista pienemmiksi.

## Kipulääkkeet

Kipulääkkeiden osalta merkittävää vaikutusta on CYP2D6 genotyypillä opioideista kodeiinini ja tramadolini osalta ja CYP2C9 genotyypillä useiden tulehduskipulääkkeiden osalta. Kodeiini ja tramadoli ovat aihiolääkkeitä, jotka aktivoituvat CYP2D6-välitteisen metabolian kautta. Erittäin nopeilla CYP2D6-metaboloijilla niiden vaikutus tehostuu ja haittavaikutusriski kasvaa; hitailla metaboloijilla sen sijaan teho jää usein puutteelliseksi. Kodeiinini ja tramadolini käyttöä on syytä välttää erittäin nopeilla ja hitailla CYP2D6-metaboloijilla. Muista opioideista (kuten oksikodoni) tai muista geeneistä (kuten OPRM1 tai COMT) ei ole tutkimuksissa saatu sen asteista näyttöä, että näiden osalta farmakogeneettisen tiedon hyödyntäminen olisi tarpeen opioideja käytettäessä. CYP2C9 entsyymi osallistuu useiden tulehduskipulääkkeiden, kuten ibuprofeenin, meloksikaamin, piroksikaamin ja selekoksibin, metaboliaan. Normaalia hitaammilla ja hitailla CYP2C9-metaboloijilla niiden annosta tulisi alentaa tai valita kipulääke jonka metabolia ei riipu CYP2C9-aktiivisuudesta.

## Lopuksi

Farmakogeneettisten tutkimusten käyttö on ollut toistaiseksi varsin rajallista, mutta se tulee lähivuosina lisääntymään huomattavasti tutkimustiedon lisääntyessä. Viime vuosina on saatu vakuuttavaa näyttöä farmakogenetiikan hyödyistä lääkehaittojen

vähentämisessä, lääkehoidon tehon lisäämisessä ja kustannusvaikutuksista. Tällöin enenevässä määrin kohdataan potilaita, joille on jo tehty farmakogeneettinen paneelitutkimus. On huomioitavaa, että tehdystä paneelitutkimuksesta on hyötyä sen hetkisen kysymyksenasettelun lisäksi myös jatkossa lääkehoidon suunnittelun tukena. Edellä mainittujen lääkeryhmien lisäksi farmakogenetiikalla merkitystä monien yleisesti käytettyjen lääkkeiden, kuten klopidogreelin, monien masennuslääkkeiden, protonipumpun estäjien ja statiinien, kannalta. Tarkeempia ohjeita tulosten tulkinnasta saa tutkimuksen tehneestä laboratoriosta lausunnon perusteella. Farmakogenetiikkaan liittyvissä kysymyksissä on myös mahdollista konsultoida kliinisen farmakologian yksiköitä HUSissa ja Tyksissä.

## KIRJALLISUUTTA

- Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, ym. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103:210-216
- Crews KR, Monte AA, Huddart R, ym. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110:888-896
- Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar HJ, ym. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103:770-777
- HUS Farmakogenetiikkaopas: <https://www.hus.fi/ammattilaiselle/farmakogenetiikka>
- Saarenheimo J, Wahid N, Tornio A, ym. DPYD-geenitestaus kliinisessä käytössä. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 2021;137:2560-6
- Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, Ym. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet.* 2023;401:347-356
- Tarkiainen K, Lehtisalo M, Niemi M. Geenitestit ja lääkehoito. *Lääkärilehti* 2021;76:56-59
- Terveyskylä, Lääketalo, Kliinisen farmakologian konsultaatiot: <https://www.terveyskyla.fi/laaketalo/ammattilaiset/tietoa-%C3%A4%C3%A4kkeisiin-liittyvist%C3%A4-konsultaatiopalveluista/kliinisen-farmakologian-konsultaatiot>
- Theken KN, Lee CR, Gong L, ym. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108:191-200

# Korkean uusimisriskin hormonireseptoriposiitiivisen rintasyövän abemasiklibi-liitännäishoidon toteutuksessa parhaat tulokset sairaanhoitajan ja onkologin yhteistyöllä

MAARIT BÄRLUND

Syöpätautien erikoislääkäri, LT, dosentti, ylilääkäri, vastuualuejohtaja, Syövänhoidon vastuualue, Tays, Pirkanmaan hyvinvointialue ja Lääketieteen ja Terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto

LEENA TIAINEN

Syöpätautien erikoislääkäri, LT, apulaisyliääkäri, Syövänhoidon vastuualue, Tays, Pirkanmaan hyvinvointialue ja Lääketieteen ja Terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto

**E**nsimmäinen merkittävä edistysaskel korkean uusimisriskin hormonireseptoriposiitiivisten rintasyöpäpotilaiden hoidossa lähes kahteen vuosikymmeneen on abemasiklibin ja hormonihoidon yhdistelmän hyväksyminen rintasyövän liitännäishoitoon. Noin 90 prosenttia kaikista rintasyövistä havaitaan varhaisessa vaiheessa ja 70 prosenttia rintasyövistä on hormonireseptoriposiitiivista ja HER2-negatiivista tyyppiä, ja joista noin 30 prosentilla on suuri riski rintasyövän uusiutumiselle.

Korkean uusimisriskin hormonireseptoriposiitiivisillä HER2-negatiivisilla varhaisvaiheen rintasyöpäpotilailla rintasyövän uusiutuminen, erityisesti uusiutuminen etäpesäkkeisenä, tapahtuu noin 30 % potilaista (1). Korkean uusimisriskin taudiksi voidaan lukea potilaat, joilla on useita imusolmuke-etäpesäkkeitä tai joilla huonosti erilaistuneeseen kasvaimen liittyy vähäisempikin imusolmukelevinisyys.

Hormonaaliseen rintasyöpälääkkeeseen yhdistettävät CDK4/6-estäjät ovat parantaneet levinneen hormonireseptoriposiitiivisen rintasyövän ennustetta viime vuosina. Tämän vuoksi on käynnistetty tutkimukset, parantaako CDK4/6-estäjähoito hormonihoidon yhdistettynä potilaan ennus-

tetta liitännäishoidossa. Parhailtaan on käynnissä neljä satunnaistettua vaiheen 3 tutkimusta CDK4/6-estäjien ja hormonaalisen hoidon yhdistelmästä rintasyövän liitännäishoidossa: PALLAS ja Penelope-B palbosiklibilla, MonarchE abemasiklibilla ja NATALEE ribosiklibilla (2).

**MonarchE-liitännäishoitotutkimus: Abemasiklibin ja hormonihoidon yhdistelmä rintasyövän liitännäishoidossa.**

MonarchE-tutkimuksessa selvitettiin 2 vuoden abemasiklibi-lääkehoidon ja hormonaalisen hoidon yhdistelmän hyötyjä verrattuna tavanomaiseen hormonaaliseen liitännäishoitoon. Tutkimukseen osallistui 5 637 potilasta 38:ssa eri maasta, myös suomalaisia potilaita oli mukana tutkimuksessa. Tutkimuksen päätetapahtumana oli korkean uusiutumISRISKIN syöpää sairastavien potilaiden elossaoloaika ilman invasiivista tautia (invasive disease-free survival, iDFS). Hiljattain julkaistiin tulokset (42 kk mediaani seuranta), joiden mukaan abemasiklibi vähensi invasiivisen taudista vapaan eloonjäämistapahtuman (invasive disease-free survival, iDFS) riskiä 34 prosentilla ja pienensi etäpesäkkeisenä taudin uusiutumISRISKIÄ (distant relapse-free survival, DRFS) 34 prosentilla. MonarchE-tutkimuksen positiivisten tulosten perusteella abemasiklibistä tuli »

ensimmäinen CDK4/6-estäjä, joka maailmanlaajuisesti hyväksyttiin rintasyövänliitännäishoitoon. Vaikka abemasiklibin hyödyt nähtiin monarchE-tutkimuksen varhaisessa analyysissä, nykyinen pidemmän seuranta-ajan analyysi osoittaa abemasiklibin hyödyn jatkuvan ja syvenevän. Siedettävällä turvallisuusprofiililla nämä tulokset vahvistavat entisestään abemasiklibin positiivista hyöty-riskiä. Lisäseurantaa tarvitaan kokonaisuuteen selvittämiseksi. (2, 3)

### Abemasiklibin Kela-korvattavuus

Suomessa abemasiklibille on myönnetty rajoitettu erityiskorvaus 1.4.2023 alkaen varhaisvaiheen rintasyöpään, joka mahdollistaa lääkkeen liittämisen korkean uusimisriskin rintasyöpäpotilaiden liitännäishormonihoitoon (4). Sen korvausoikeus (1515) myönnetään seuraavin edellytyksin: varhaisvaiheen rintasyövässä liitännäishoitoa aikuisille, kun saman puolen kainalossa on todettu vähintään 4 patologista imusolmuketta tai 1–3 patologista imusolmuketta ja primaarikasvaimen koko on  $\geq 5$  cm tai kasvaimen erilaistumisaste on huono (gradus 3).

Liitännäishoidossa korvausoikeus myönnetään määräaikaisena asianmukaisen hoitosuunnitelman edellyttämäksi ajaksi, kuitenkin yhteensä enintään kahdeksi vuodeksi. Tämän vuoksi B-lausuntoa laadittaessa onkologin kannattaa arvioida abemasiklibin aloituksen ajankohta, jotta välttää jatkolähtösuunnitelmien laatimisen tarpeen. CDK4/6-estäjät voivat toimia sädeherkistäjinä ja tämän johdosta abemasiklibi aloitetaan vasta liitännäissädehoidon jälkeen.

### Sairaanhoitaja abemasiklibihoidon toteuttajana

Suun kautta otettavat syöpälääkkeet ovat lisääntyneet, mutta niihinkin liittyy huomattava haittavaikutuspotentiaali. Lieväkin haittavaikutus voi jatkuvana alentaa merkittävästi potilaan elämänlaatua ja johtaa lääkehoidon lopettamiseen. Suun kautta

otettavat syöpälääkkeet vaativat potilailta osaamista lääkkeen haittojen ennaltaehkäisyyn ja hoitoon. Suomessa onkologian yksiköissä on pitkä perinne erityiskoulutettujen sairaanhoitajien, ns. neuvovien sairaanhoitajien, osaamisen hyödyntämisestä suunkautta otettavien syöpälääkkeiden hoidon ohjauksessa ja toteuttamisessa. Tähän tarpeeseen herätettiin aikanaan kapesitabiinisolunsaalpaajan tullessa kliiniseen käyttöön.

Sittemmin sairaanhoitajan antaman ohjauksen tärkeä merkitys suunkautta annosteltavien syöpälääkkeiden hoidon toteutuksessa on todistettu satunnaistetussa saksalaisessa tutkimuksessa. Tutkimuksessa sekä interventioryhmän (n = 111) että normaalin hoitoryhmän (n = 54) potilaat saivat tavanomaista onkologin neuvontaa; lisäksi interventioryhmän potilaat saivat koulutusta syöpälääkehoidon haittojen ennaltaehkäisyyn erityisesti koulutetuilta syöpäsairaanhoitajilta. Tarkkailu-aika oli 3 kuukautta potilasta kohden. Tutkimuksessa interventioryhmän potilaat ilmoittivat vähemmän haittavaikutuksia (ihottumaa, kipua, väsymystä, pahoinvointia ja oksentelua). Normaalin hoitoryhmän potilaat keskeyttivät hoidon useammin ilmoittamatta siitä onkologilleen verrattuna interventioryhmään. Tutkimuksen mukaan potilaat hyötyvät erikoiskoulutettujen syöpäsairaanhoitajien standardidusta ohjauksesta. (5)

Abemasiklibilääkehoitoon liittyy haittoja ja tämän johdosta hoidon aloituksessa potilaan informointi ja koulutus hoitoon liittyvistä haitoista ja annoksen räättelöinnistä on oleellista potilaan sitouttamiseksi hoitoon. Neuvova sairaanhoitaja on tässä avainasemassa toteuttamaan potilaalle koulutuksen hoidon haittojen hoidosta ja motivoimaan hoidon jatkamista haitoista huolimatta. Suurin osa potilaista on motivoituneita hoitoon siihen liittyvistä haitoista huolimatta ja he pysyvät motivoituneina suunnitellun hoidon loppuun asti, koska he ymmärtävät, että tavoitteena on rintasyövästä parantuminen. Abemasiklibihoidon toteutus vaatii myös laboratorioseurantaa, joka on sairaanhoitajan ydinosa-

mista. Onkologin tulee olla helposti sairaanhoitajan konsultoitavissa, mikä mahdollistaa abemasiklibilääkehoidon oikea-aikaiset annosmuutokset potilaan parhaaksi.

### Abemasiklibin tyyppihaittavaikutusten huomiointi liitännäishoidossa

Abemasiklibilääkehoidon tunnettu haittavaikutus on ripuli. Mediaaniaika ripulin ilmaantumiseen on 8 päivää, joten etenkin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana on tärkeää varmistaa potilaalle sujuva yhteys hoitoyksikköön. Potilaalle mahdollisuus ottaa tarvittaessa yhteyttä neuvovaan hoitajaan on merkittävä henkinen tuki hoidon toteutukseen käytännössä. MonarchE-tutkimuksen mukaan suurin osa ripulista esiintyy ensimmäisen kuukauden aikana. Kolmen kuukauden jälkeen ripulia uutena oireena ei enää esiinny. Tämä selittyy sillä, että potilaat oppivat hallitsemaan ripulia käyttämällä loperamidia, ja abemasiklibin annosta on tarvittaessa redusoitu hoidon alussa. Erityisesti potilaiden tiedottaminen ripulin esiintymisestä ja tarvittaessa tehtävistä abemasiklibin annosmuutoksista on kriittistä. Tärkein askel ripulin hallinnassa on ripulilääkitys eli loperamidin käytön ohjaus ensimmäisten löysien ulosteiden ilmaantuessa abemasiklibilääke-ohjeiden mukaisesti. Toinen asia, josta on tärkeää kouluttaa potilaita, on harvinainen interstitiaalisen keuhkosairauden riski. Sitä esiintyy vain muutamalla prosentilla potilaista, ja potilasta on koulutettava tunnistamaan oireet ja ottamaan viivyttämättä yhteyttä hoitoyksikköön.

Abemasiklibiin liittyy myös suurentunut laskimoveritulpan riski, joka on yleisempää tamoksifeenin kanssa. Tamoksifeenin käytön yhteydessä laskimoveritulppia esiintyy 4 prosentilla verrattuna aromataasin estäjien käytön yhteydessä raportoituun 2 %. Tämän perusteella on ehkä hyvä välttää tamoksifeeniä abemasiklibin kanssa ja premenopausaalisille potilaille kannattanee harkita aromataasin estäjän ja munasarjasuppressiolääkityksen yhdistelmää. Laboratorikokeissa havaitut poikkeavuudet hoidetaan ohjeistuksen mukaan joko tauottamalla ja/tai annosta muuttamalla.

### KIRJALLISUUTTA

1. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, ym. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020 Dec 1;38(34):3987-3998.
2. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J ym. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023 Jan;24(1):77-90.
3. Toi M, Boyle F, Im YH, ym. Adjuvant Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy: Efficacy Results in monarchE Cohort 1. *Oncologist*. 2023 Jan 18;28(1):e77-e81.
4. [www.kela.fi/laake1515](http://www.kela.fi/laake1515)
5. Riese C, Weiß B, Borges U Jr, ym. Baumann W. Effectiveness of a standardized patient education program on therapy-related side effects and unplanned therapy interruptions in oral cancer therapy: a cluster-randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2017 Nov;25(11):3475-3483.

# Kolmoisnegatiivisen rintasyövän lääkehoito

ALEKSI TORNIO

Osastonylilääkäri, palvelulinjajohtaja,  
KYS dosentti, Itä-Suomen yliopisto

**K**olmoisnegatiivinen (TN) rintasyöpä on yksi rintasyövän aggressiivisimmista alatyypeistä ja siinä korostuu nuorten potilaiden sekä periytyvää rintasyöpäalttiutta omaavien potilaiden osuus. Se on estrogeenireseptori-, progesteronireseptori- ja HER2-negatiivinen ja siten em. reseptoreihin kohdennetuista lääkeshoidoista ei ole hyötyä TN-rintasyövän hoidossa. Taudin nopea kasvukyky yhdessä vähäisempien hoitovaihtoehtojen kanssa on ollut syynä potilaiden huonompaan ennusteeseen.

## Varhaisvaiheen TN-rintasyövän hoito

Neoadjuvanttihoitoon ja adjuvanttihoitoon välillä ei ole näyttöä kummankaan hoidon paremmuudesta, mutta neoadjuvanttihoitoon näyttöön perustuva mahdollisuus käyttää uusia syöpälääkkeitä, joilla ei ole osoitettu vastaavaa näyttöä liitännäishoidossa. Perinteinen adjuvanttihoito on edelleen hyvä vaihtoehto pienissä, kainalonegatiivisissa TN-rintasyövissä. Myös kookkaampien, puhtaasti medullaarista kasvutapaa omaavien, kainalonegatiivisten TN-rintasyöpien hoidossa perinteinen adjuvanttihoito voi olla perusteltu taudin hyvän ennusteen ja hoidon paremman siedettävyyden vuoksi. Suomen Rintasyöpä Ry:n vetämässä FinXX-tutkimuksessa osoitettiin merkittävä hyöty taudin uusiutumisen estämisessä lisäämällä suonensisäisesti annettavien solunsalpaajahoitojen rinnalle kapesitabiini-solunsalpaaja. Hiljattain on raportoitu alustavaa hyötyä EC/AC-hoidon toteutuksesta 2 viikon välein valkosolukasvutekijän tuella (GIM2-tutkimus).

TN-rintasyövässä jakautumisvaiheessa olevien syöpäsolujen osuus on suuri, ja siksi ennen leikka-

usta aloitettava neoadjuvanttihoito sopii erityisesti TN-rintasyövän hoitoon tarjotessaan mahdollisuuden nopeaan onkologisen lääkehoidon aloitukseen. Paikallisesti edenneen tautitilanteen lisäksi neoadjuvanttihoitoa on suositeltu isoissa tai laajasti kainaloon levinneissä kasvaimissa. TN-rintasyövän hoidossa neoadjuvanttihoito on hyvä vaihtoehto myös yli 2–3 cm kokoisissa kasvaimissa tai kainaloon levinneissä N1 tautitilanteissa. Sitä pienemmissä kasvaimissa pohtisin neoadjuvanttihoitoon vaihtoehtoa vain potilailla, joilla todetaan rinnassa lukuisia erillisiä invasiivisia kasvaimia multisentrisesti usean cm alueella.

TN-rintasyövän neoadjuvanttihoitoon platinapohjaisilla solunsalpaajahoitoilla on vahva näytönaste ja ne muodostavat hoidon rungon. Hyväkuntoisten (ECOG 0-1) potilaiden neoadjuvanttihoitoksi suositellaan karboplatiinin ja taksaanin yhdistelmää 3–4 hoitjakson verran. Hoito voidaan toteuttaa joko viikoittaisilla tai 3 viikon välein annettavilla hoidoin (kts. SRSR:n hoitosuositus). Niiden jälkeen annetaan 3–4 hoitjaksoa EC- tai AC-hoitoa. Potilaille, joilla todetaan neoadjuvanttihoitoon jälkeen invasiivista jäännöskasvainta, voidaan sädehoidon jälkeen antaa 6–8 hoitjaksoa kapesitabiinihoitoa. TN-rintasyövän neoadjuvanttihoitoon käytetyt platinapohjaiset hoidot ovat raskaita hoitokokonaisuuksia, ja ne voivat tyypillisten solunsalpaajahoitoihin liittyvien haittavaikutusten lisäksi aiheuttaa neuropatiaa, munuaisten vajaatoimintaa sekä harvinaisempaa haittavaikutuksena kuulon huonontumista, jopa äkillistä kuulon menetystä.

Immuno-onkologisten lääkkeiden (IO-lääkkeet) eli PD-1/L1 estäjien merkitys TN-rintasyövän neoadjuvanttihoitoon on ajankohtainen asia. Paikallisesti edenneessä, leikkaukseen soveltumattomassa (esim. »

inflammatorinen rintasyöpä) IO-hoidon liittäminen solunsalpaajaan on ollut mahdollista jo aiemminkin. Tuolloin hoito toteutettiin samaan tapaan kuin levinneen TN-rintasyövän ensilinjan hoidossa. Varsinaisista varhaisvaiheen TN-rintasyövän IO-tutkimuksista pembrolitsumabin ja durvalumabin osalta on julkaistu pitkäaikaistulokset.

Keynote522-tutkimuksessa 602 hyväkuntoa (ECOG 0-1), varhaisvaiheen TN-rintasyöpäpotilasta satunnaistettiin 2:1 suhteessa saamaan solunsalpaajahoidon lisäksi joko pembrolitsumabia (PD-1 estäjä) tai plaseboa. Kasvaimen piti olla kooltaan yli 2 cm tai kainaloon levinnyt tautitilanne. Pembrolitsumabi annettiin 3 viikon välein, 8 hoitajaksoa ennen leikkausta ja 9 hoitajaksoa leikkauksen jälkeen. Täydellinen hoitovaste (pCR) todettiin 64.8 %:lla pembrolitsumabi-ryhmässä ja 51.2 %:lla plasebo-ryhmässä (p 0.001). 36 kk seurannan jälkeen 84.5 % vs. 76.8 % potilaista oli tautivapaana pembrolitsumabi-ryhmän eduksi (p 0.001). Merkittävää elinaikaetua ei olla vielä saavutettu (estimoitu OS 89.7 % vs. 86.9%) ja tuloksen kehittymistä seurataan. Hoidosta hyötyivät erityisesti potilaat, joilla neoadjuvanttihoitolla ei saavutettu täydellistä hoitovastetta (pCR). Vakavia haittoja todettiin 34.1 %:lla pembrolitsumabi-ryhmässä vs. 14.1 %:lla plasebo-ryhmässä ja hoito keskeytyi vastaavasti 27.7 %:lla vs. 14.1 %:lla potilaista. Hoitoon liittyvä kuolema todettiin 4 potilaalla pembrolitsumabi-ryhmässä ja 1 potilaalla plasebo-ryhmässä.

Toisessa tutkimuksessa (GeparNUEVO) selvitettiin durvalumabin (PD-L1 estäjä) tehoa TN-rintasyövän neoadjuvanttihoitossa. Kyseessä oli pieni, Saksan rintasyöpäryhmän tekemä tutkimus, jossa 174 potilasta satunnaistettiin saamaan nab-paklitakselin ja EC-hoidon rinnalla PD-L1-estäjä durvalumabia. Mukana oli stage I-III TN-rintasyöpäpotilaita. Durvalumabi-hoito ei jatkunut enää leikkauksen jälkeen adjuvanttivaiheessa. Täydellinen hoitovaste (pCR) todettiin 53,4 %:lla durvalumabi-ryhmässä vs. 44,2 %:lla plasebo-ryhmässä, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkittävä (p=0.287). Reilun 3 vuoden

seurannan jälkeen 91.7 % vs. 78.4 % potilaista oli ilman kaukometastasoitusta (p=0.006) ja 95.2 % vs. 83.5 % elossa (p=0.006), durvalumabia saaneiden eduksi. Vakava haitta todettiin 34.0 %:lla durvalumabi-ryhmässä vs. 33.7 %:lla plasebo-ryhmässä ja hoito keskeytyi vastaavasti 22.7 %:lla vs. 19.8 %:lla potilaista.

TN-rintasyöpä on aggressiivinen rintasyövän alatyyppejä ja erityisesti sen hoidossa on tärkeää pyrkiä parantamaan varhaisvaiheen hoidolla mahdollisimman moni potilaista. Hoitopäätöksessä liittyy IO-lääke mukaan potilaan neoadjuvanttihoitoon pitää huomioda taudin laajuus, potilaan muut sairaudet, mahdolliset IO-hoitoon liittyvät vasta-aiheet sekä potilaan toimintakyky ja oma mielipide.

IO-hoito edellyttää, että potilas on hyväkuntonen (ECOG 0-1) ja hänellä ei ole aktiivista immunosuppressiivista lääkitystä vaativaa autoimmuunitautia. Potilaiden tulee ymmärtää hoitoon liittyvä vakavien haittavaikutusten riski, ja potilaan toimintakyvyn pitää riittää mahdollisten vakavien haittavaikutusten hoitoon. Hoitopäätös tulee tehdä yhdessä potilaan kanssa, huomioden rintasyövän uusiutumisen ja sen mahdollinen pieneminen suhteessa immunologisen lääkkeen käyttöön liittyvään vakavien haittavaikutusten riskiin. IO-lääkkeisiin voi liittyä mikä tahansa immuunivälitteinen haittavaikutus, joista osa jää pysyväksi. Yleisimpiä IO-lääkkeiden aiheuttamia haittavaikutuksia ovat ihottuma, kilpirauhasen vajaatoiminta, diabetes, koliitti, hepatiitti, myosiitti, myokardiitti, lisämunuaisen vajaatoiminta ja pneumoniitti. Kuolemaan johtavan haittavaikutuksen riski on pieni, mutta olemassa.

Käytännössä leikkaukseen soveltuvien TN-rintasyöpäpotilaiden neoadjuvanttivaiheessa on IO-lääkkeistä nykyisin käytettävissä vain pembrolitsumabi. Sillä saatiin enemmän täydellisiä hoitovasteita ja merkittävästi parempi keskimääräinen tautivapa-aika, mutta merkittävää elinaikaetua ei olla vielä saavutettu. Toinen em. lääkkeitä, durvalumabi, ei ole käytettävissä. Se ei saavuttanut edeltävästi asetettua tilastollisesti merkittävää tavoitetta täydellisten »



hoitovasteiden määrän kasvussa, ja tilanne jatkotutkimusten osalta on auki. Durvalumabilla todettiin kuitenkin kliinisesti merkittävä 11,7 % absoluuttinen elinaikahyöty ja sen käyttö olisi kokonais kustannuksiltaan huomattavasti edullisempaa, koska tutkimuksessa IO-lääkkeen käyttö rajautui pelkkään neoadjuvanttivaiheeseen. Kliinikkona mietityttää, johtuvatko erot tutkimustuloksissa sattumasta, erosta tutkimusten koossa vai voiko PD-1-estäjien ja PD-L1-estäjien vaikutusmekanismeissa olla joitain selittäviä tekijöitä?

### Levinneen TN-rintasyövän hoito

Impassion130-tutkimuksessa selvitettiin atetsolitsumabin (PD-L1-estäjä) hyötyä TNBC:n ensilinjan hoidossa. Tutkimuksessa satunnaistettiin 902 levinnyttä tai leikkaukseen soveltumatonta, paikallisesti edennyttä kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavaa potilasta saamaan ensilinjan hoitona nab-paklitakselia yhdistettynä atetsolitsumabiin tai plaseboon. Potilaat olivat yleistilaltaan hyväkuntoisia, ja aiemmin annetun liitännäissolunsalpaajahoidon oli pitänyt päättyä vähintään 12 kk aiemmin. Kliinisesti merkittävä hyöty saatiin PD-L1-positiivisilla potilailla (tuumorikudoksen lymfosyyteistä  $\geq 1$  % PD-L1-positiivisia), joilla keskimääräinen elinaika oli 25.4 kk vs. 17.9 kk, atetsolitsumabia saaneiden eduksi (HR 0.67, 95 % CI 0.53-0.86).

Keynote355-tutkimuksessa tutkittiin pembrolitsumabin (PD-1-estäjä) hyötyä paikallisesti edenneen tai metastaattisen TNBC:n hoidossa. 847 potilaan aineistossa ensilinjan solunsalpaajaan (taksaani- tai platinapohjainen hoito) liitettiin joko pembrolitsumabi tai plasebo. Edeltävän liitännäissolunsalpaajahoidon oli pitänyt päättyä 6 kk aiemmin. Pembrolitsumabin liittäminen hoitoon pidensi PD-L1-positiivisten (CPS $\geq 10$ ) potilaiden keskimääräistä elinaikaa 6.9 kk (23.0 kk vs. 16.1 kk, p=0.0185).

Molemmissa tutkimuksissa IO-lääkkeen lisäämistä saatu elinaikahyöty on kliinisesti merkittävä. Kos-

ka levinneen vaiheen TN-rintasyöpä potilaiden kokonaisennuste on huono, suositellaan IO-lääkkeen lisäämistä hoitoon kolmoisnegatiivista, PD-L1-positiivista levinnyttä tai leikkaukseen soveltumatonta, paikallisesti edennyttä rintasyöpää sairastavilla hyväkuntoisilla potilailla (WHO 0-1), joilla ei ole vasta-aiheita IO-lääkkeelle. Potilaan pitää ymmärtää hoitoon liittyvä vakavien haittavaikutusten riski ja potilaan toimintakyvyn pitää riittää mahdollisten vakavien haittavaikutusten hoitoon.

Sasitutumabi-govitekaani on vasta-aineen ja solunsalpaajan konjugaatti, jossa trofoblasti-2-antigeenin vasta-aine on liitetty linkkerin välityksellä topoisoмераasi-1-inhibiittoriin (irinotekaaniin johdannainen). ASCENT-tutkimuksessa sasitutumabi-govitekaania verrattiin solunsalpaajahoitoon 529 potilaan aineistossa. Potilailla oli levinnyt tai leikkaukseen soveltumaton TN-rintasyöpä, ja he olivat saaneet ainakin kahta aiempaa solunsalpaajahoitoa. Paras hyöty saavutettiin potilailla, joilla ei ollut aivo-metastasioita. Heillä keskimääräinen tautivapaa-aika oli 5.6 kk vs. 1.7 kk (p 0.001) ja keskimääräinen elinaika oli 12.1 kk vs. 6.7 kk (p 0.001), sasitutumabi-govitekaania saaneiden eduksi. Tyypillisimpiä haittavaikutuksia olivat ripuli, pahoinvointi, neutropenia, leukopenia, anemia ja uupumus.

TN-rintasyöpäpotilailla, joilla on todettu ituradan BRCA1- tai BRCA2-mutaatio, on käytettävissä uusina hoitovaihtoehtoina PARP-estäjät olaparibi ja talatsoparibi, joille molemmilla on myönnetty Kelan peruskorvattavuus levinneen taudin hoidossa, mikäli taksaani ja antrasykliini on edeltävästi käytetty tai ne eivät sovellu. Olaparibi on peruskorvattu ensilinjan hoidossa ennen solunsalpaajahoitoja, koska verrattaessa olaparibia ja solunsalpaajahoitoa BRCA-positiivisilla potilailla merkittävin hyöty olaparibista saavutettiin ensilinjan hoidossa, jolloin keskimääräinen elinaika rintasyövän alatyypistä riippumatta oli 22.6 kk vs. 14.7 kk, olaparibin eduksi (HR 0.51, 95 % CI 0.29-0.90). Talatsoparibin peruskorvattavuus levinneen TN-rintasyövän hoidossa ei ole rajattu mihinkään tiettyyn hoitolinjaan. »

## KIRJALLISUUTTA

1. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P, Huovinen R, ym. Adjuvant capecitabine for early breast cancer: 15-year overall survival results from a randomized trial. *J Clin Oncol* 2022; 40: 1051-1058.
2. Matro L, Poggio F, Blondeaux E, ym. Fluorouracil and dose-dense adjuvant chemotherapy in patients with early-stage cancer (GIM2): end-of-study results from a randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 1571-1582.
3. Petrelli F, Coiu A, Borgonovo K, ym. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 144: 223-32.
4. Masuda N, Lee S, Ohtani S, ym. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017; 376: 2147-2159.
5. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, ym. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. (Keynote 522-trial). *N Engl J Med.* 2020; 27: 810-821.
6. Loibl S, Schneeweiss A, Huober J ym. Neoadjuvant durvalumab improves survival in early triple-negative breast cancer independent of pathological complete response. *Ann Oncol* 2022; 33: 1149-1158.
7. Schmid P, Rugo H, Adams S, ym. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (Impassion130): updated efficacy results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 44-59.
8. Cortes J, Rugo H, Cescon D, ym. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2022; 387: 217-226.
9. Bardia A, Hurvitz S, Tolaney S, et al. Sacituzumab-govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1529-1541.
10. Robson M, Tung N, Conte P, ym. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physical's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019; 30: 558-566.
11. Litton J, Hurvitz S, Mina L, ym. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol* 2020; 31: 1526-1535.

# ESMO 2022

PEETER KARIHTALA

tutkimusjohtaja, professori  
HUS Syöpäkeskus

## Tuoko abemasiklibi lisää elossaoloa ER+/HER- -rintasyövän ensilinjassa?

Palbosiklibia, abemasiklibiä ja ribosiklibiä on tutkittu kaikkia melko samankaltaisissa vaiheen III tutkimusasetelmissä etäpesäkkeisessä rintasyövässä. Tutkimukset endokriinisesta hoidosta aiemmin hyötyneillä potilailla ovat aiemmin näyttäneet näiden potilaiden syövän etenemisen riskin tippuvan noin puoleen, kun jokin kolmesta CDK4/6-estäjästä yhdistetään ensilinjassa aromataasinestäjään. Lisäksi ribosiklibillä on pystytty kolmessa erillisessä tutkimuksessa osoittamaan 10-16 kk etu myös kokonaiselossaolon suhteen. Hieman yllättäen ASCO:ssa 2022 raportoitii, ettei vastaavaa kokonaiselosaoloetua voitu kuitenkaan osoittaa palbosiklibillä

Nyt julkaistiin kokonaiselosaoloaikatulokset MONARCH3-tutkimuksesta. Tässä työssä 493 potilasta satunnaistettiin saamaan etäpesäkkeisen rintasyövän ensilinjassa joko aromataasinestäjää tai aromataasinestäjää ja abemasiklibiä. Kokonaiselosaoloaika näytti pitenevän kliinisesti merkittävästi, riskisuhteen ollessa 0,75 (95% luottamusväli 0,58-0,97) ja mediaanielossaoloaikojen abemasiklibiryhmässä 67,1 kk ja vain aromataasinestäjää saaneilla potilailla 54,5. Tulos ei kuitenkaan ollut vielä tilastollisesti aivan merkitsevä. Seuranta tulee vielä kypsyään ja lopulliset kokonaiselosaolotulokset julkaistaan vuonna 2023. On hyvin mahdollista, että tulos kokonaiselosaoloajan pidentymisestä voi kääntyä vielä tilastollisestikin merkitseväksi. Eri valmisteiden vaiheen III tutkimusten tuloksia vertaillaan tulee pitää mielessä, että kaikissa mainituissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma on ollut etenemisvapaa elossaoloaika ja tutkimus-

ten voiman on laskettu riittävän 80-90% todennäköisyydellä kokonaiselosaoloajan paranemisen osoittamiseen. Toisaalta CDK4/6-estäjillä on selkeitä farmakologisia eroja, jotka voivat olla erilaisten tulojen takana. Palbosiklibiä ja ribosiklibiä vertaileva satunnaistettu vaiheen III tutkimus on meneillään.

Uusiakin CDK4/6-estäjiä on pitkällä kehityksessä. ESMOssa julkaistiin tulokset DAWNA-2-tutkimuksesta, jossa dalbisiklibiä ja aromataasinestäjää verrattiin pelkkään aromataasinestäjään satunnaistetussa, lumekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa ensilinjan potilailla. Tulokset dalbisiklibillä olivat hyvin identtiset verrattuna jo käytössä oleviin siklibeihin ja toksisuus vastaavaa kuin palbosiklibillä on raportoitu aiemmin. Dalbisiklibi on saanut 2021 myyntiluvan Kiinassa.

## Miten sositutsumabigovitekaani toimii ER+/HER2- -rintasyövässä?

Sositutsumabigovitekaani (SG) on vasta-ainekonjugaatti, jonka vasta-aineosio kohdistuu transmembraaniseen Trop-2 -proteiiniin. Trop-2 ilmentyy noin 80%:ssa kaikissa rintasyöpätyypeissä ja Trop-2 -vasta-aineeseen on SG-valmisteessa kiinnitetty sytotoksinen SN-38, irinotekaaniin aktiivinen metaboliitti. Aiemmassa ASCENT-tutkimuksessa SG paransi etenemisvapaa aikaa ja kokonaiselosaoloaika kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä, minkä perusteella Euroopan lääkevirasto myönsi valmisteelle käyttöaiheen tuohon rintasyöpätyyppiin.

Nyt raportoitii vaiheen III TROPiCS-02 -tutkimuksen tuloksia. Tässä kaikkien aikojen suurimmassa »

myöhäisen linjan rintasyöpätutkimuksessa oli mukana 543 potilasta, joiden ER-positiivinen, HER2-negatiivinen rintasyöpä oli edennyt mm. aiemman CDK4/6-hoidon aikana ja takana oli 2-4 solunsalpaajahoitolinjaa rintasyövän etäpesäkkeisessä vaiheessa. Potilaat satunnaistettiin saamaan SG:tä (i.v. d1, d8, sykli 21 vrk) tai tutkijan määräämää hoitoa, joka oli yleisimmin eribuliini tai vinorelbiini.

Ensisijainen päätetapahtuma, etenemisvapaa elossaoloaika, parani tilastollisesti merkitsevästi SG-ryhmässä riskisuhteen vähenemän ollessa 0,66 (95% luottamusväli 0,53-0,83). Mediaanissa etenemisvapaa ajassa oli ryhmien välillä 1,5 kk ero. Myös kokonaiskuolleisuutta oli vähemmän SG-ryhmässä (riskisuhde 0,79; 95% luottamusväli 0,65-0,96) ja mediaanisti kokonaiselossaoloaika piteni 3,2 kk. Vaikka vakavia haittatapahtumia olikin enemmän SG-ryhmässä (74% vs. 60%), SG pidensi aikaa elämänlaadun heikkenemiseen.

Julkaistujen tulosten perusteella SG tulenee saamaan myyntiluvan myös ER+/HER2- -rintasyöpään lähitulevaisuudessa. Tutkimuksessa oli screening failureita 30% ja hoitoon liittyy selkeää toksisuutta, kuten neutropeniaa, ripulia ja uupumusta, joten läheskään kaikille hoito ei sovellu. Hoitoalgoritmissa SG mahdollisesti sijoittuu trastutsumabideruksekanin jälkeiseen ajankohtaan, vaikkakaan tätä hoitoa saaneita potilaita TROPiCS-02 -tutkimuksessa ei ollut.

**Selviääkö 5-fluorourasiilin merkitys lopullisesti rintasyövän liitännäishoidossa? Onko 2 viikon hoitajakso tehokkaampi kuin 3 viikon hoitajakso?**

Vaikka Suomessa 5-fluorourasiilin käyttö on rintasyövän liitännäishoidossa vähenemässä, on CEF edelleen joissain yksiköissä käytössä EC-hoidon rinnalla ja toisaalta myös ASCOn hoito-ohjeet pitävät CEF-hoitoa käypänä hoitona. Liitännäishoidossa hoitajakso on useimmiten kolme viikkoa, mutta viitteitä lyhyemmän hoitajakson paremmasta tehosta on esitetty.

Gruppo Italiano Mammela 2 -tutkimuksessa käytettiin 2x2 -satunnaistamista 2091 imusolmukepositiiviselle rintasyöpäpotilaalle, jotka olivat aloittamassa liitännäishoitoa. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko neljä kertaa EC-hoitoa tai CEF-hoitoa, minkä jälkeen tuli vielä paklitakselihoito neljä kertaa. Epirubisiinin annos oli molemmissa hoitokaavioissa 90 mg/m<sup>2</sup>. Kahden viikon syklissä hoitoa saaneilla potilailla oli primaariprofylaksiana käytössä pegfilgrastiimi.

Tämän lisäksi satunnaistaminen tehtiin joko kahden tai kolmen viikon hoitajaksoille. 30%:lla potilaista oli N2-tasoinen metastasointi ja jopa 15%:lla N3-tilanne. Mediaanin seuranta-aika oli huikeat 15,2 vuotta, ensisijaisen päätetapahtuman ollessa progressiivapaa aika ja toissijaisen päätetapahtuman kokonaiselossaoloaika.

Tulokset olivat hyvin selkeät. 5-fluorourasiilin lisääminen hoitoon ei parantunut ennustetta missään suhteessa. Sen sijaan kahden viikon hoitajakso paransi ennustetta: progressiivapaa aika oli 15 vuoden kohdalla parempi verrattuna kolmen viikon hoitajaksoon (61% vs. 52%, riskisuhde 0,77; 95% luottamusväli 0,67-0,89). Kokonaiselossaoloaika parani myös kahden viikon hoitajaksoilla selkeästi: elossa oli kahden viikon hoitajaksoissa ryhmässä 15 vuoden kohdalla 76% potilaista ja kolmen viikon hoitajaksoissa ryhmässä 69% (riskisuhde 0,72; 95% luottamusväli 0,60-0,86). Kun katsottiin erikseen ER-negatiivisia potilaita, kokonaiselossaoloajan absoluuttinen ero ryhmien välillä kasvoi huimaan 12 %-yksikköön.

Yhteenvetona 5-fluorourasiililla ei ole enää asemaa rintasyövän liitännäishoidossa. Kahden viikon hoitajakso oli selvästi parempi kuin kolmen viikon hoitajakso, mutta kuten elossaololuvuistakin voi päätellä, kyseessä oli hyvin suuren uusiutumisen riskin potilaita. Nykyisin merkittävä osa näistä potilaista hoidettaisiin neoadjuvanttihoitolla. Olipa hoito sitten neoadjuvanttihoitoa tai adjuvanttihoitoa, tulokset korostavat kuitenkin riittävän annosintensiteetin merkitystä, joka pitää pyrkiä turvaamaan esim. valkosolukasvutekijöitä käyttämällä.

# KONGRESSIKALENTERI 2023

Koonnut:  
Mika Murto

## ASCO ANNUAL MEETING

2-6.6.2023, Chicago, USA  
[conferences.asco.org/am/attend](https://conferences.asco.org/am/attend)

## ESSO ADVANCED COURSE ON ONCOPLASTIC BREAST SURGERY

15.-17.6.2023, Madrid, Espanja  
[www.essoweb.org/courses/esso-advanced-course-on-oncoplastic-breast-surgery/](https://www.essoweb.org/courses/esso-advanced-course-on-oncoplastic-breast-surgery/)

## ORBS ONCOPLASTIC & RECONSTRUCTIVE BREAST SURGERY MEETING

25.-27.9.2023, Nottingham, Englanti  
[www.orbsmeetings.com/meetings/orbs-2023/](https://www.orbsmeetings.com/meetings/orbs-2023/)

## ESSO ADVANCED COURSE ON BREAST CANCER SURGERY

28.-30.9.2023, Madrid, Espanja  
[www.essoweb.org/courses/esso-advanced-course-on-breast-cancer-surgery/](https://www.essoweb.org/courses/esso-advanced-course-on-breast-cancer-surgery/)

## ESMO CONGRESS

20-24.10.2023, Madrid, Espanja  
[www.esmo.org/meeting-calendar/esmo-congress-2023](https://www.esmo.org/meeting-calendar/esmo-congress-2023)

## ADVANCED BREAST CANCER SEVENTH INTERNATIONAL CONSENSUS CONFERENCE

9-11.11.2023, Lissaboni, Portugali  
[www.abc-lisbon.org/](https://www.abc-lisbon.org/)

## 42ND CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY

25 – 27.10.2022, Florence, Italia  
[www.esso42.org/](https://www.esso42.org/)

## EUROPEAN CANCER SUMMIT

15 – 16.11.23, Bryssel, Belgia  
[www.europeancancer.org/summit](https://www.europeancancer.org/summit)

## OPERATIIVISET PÄIVÄT

22.-24.11.2023, Helsinki, Suomi  
[www.kirurgiyhdistys.fi/operatiiviset-paivat/](https://www.kirurgiyhdistys.fi/operatiiviset-paivat/)

## SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM

5-9.12.2023, San Antonio, USA  
[www.aacr.org/meeting/san-antonio-breast-cancer-symposium-2023/](https://www.aacr.org/meeting/san-antonio-breast-cancer-symposium-2023/)

## 14TH EUROPEAN BREAST CANCER CONFERENCE

14-20.3.24, Milano, Italia  
[www.eortc.org/event/ebcc-14-european-breast-cancer-conference/](https://www.eortc.org/event/ebcc-14-european-breast-cancer-conference/)

## INTERNATIONAL SURGICAL WEEK ISW

25.-29.8.2024, Kuala Lumpur, Malesia  
[www.isw2024.org/](https://www.isw2024.org/)

# Digital Histopathology of Cancer

Väitös 11.3.2022

[HENRIK HELIN](#)Lääketieteen ja terveysteknologian  
tiedekunta Tampereen yliopisto

**S**yöpä on merkittävä ja yleistyvä kansansairaus. Maailman terveysjärjestön mukaan syöpä on maailmanlaajuisesti toiseksi yleisin kuolinsyy sydän- ja verisuonitautien jälkeen. Jos ei-melanoottisia ihosyöpiä ei oteta huomioon, ovat tavallisimmat syöpätyypit naisilla rintasyöpä ja miehillä keuhkasyöpä ja eturauhassyöpä. Sitä mukaa kun syövän biologisten syntymekanismien ymmärrys on lisääntynyt, ovat myös hoitovaihtoehdot lisääntyneet. Useampi kuin joka neljäs uusi lääke, joka lanseerattiin vuosina 2010-2018, oli tarkoitettu syövän hoitoon. Jotta potilas voisi hyötyä tarjolla olevasta laajasta syöpälääkevalikoimasta ja minimoida lääkkeiden haittavaikutukset, tulee hoito kohdistaa hänen yksilölliseen syöpäänsä. Tätä varten syöpä on sekä diagnosoitava luotettavasti että luokiteltava yksityiskohtaisesti.

Vaikka kajoamattomat kuvantamistutkimukset kuten magneettikuvaus ovat viime vuosina kehittyneet huomattavasti, on syöpädiagnostiikan perusta edelleen histopatologiassa eli leikkauksessa tai neulanäytteenotossa poistetun kudoksen mikroskooppisessa tutkimuksessa. Valomikroskooppi on pysynyt patologin pääasiallisena työvälineenä yli puolentoista vuosisadan ajan. Se on sallinut kudoksen tarkastelun aina solutasolle saakka ja jopa sitä pienempiin rakenteisiin. Tärkeitä lisätutkimuksia tavallisen valomikroskooppisen tutkimuksen lisäksi ovat proteiiniantigenien osoittamistutkimukset,

kuten immunohistokemia ja in situ - hybridisaatio, joita voidaan käyttää syöpäkudoksen luokitteluun. Syövän tarkalla diagnosoimisella ja luokittelulla on haasteensa. Yksi sellainen on Suomessa ja ulkomailla vallitseva pula patologeista. Toinen haaste liittyy kasvainten välisen vaihtelun arviointiin, joka on tärkeää kasvainten kasvutaipumuksen luokittelussa (esim. eturauhassyövän Gleason-luokitus) ja tiettyjen värjäysten tulkinnessa (esim. rintasyövän HER2-värjäytyminen). Todellisen biologisen vaihtelun lisäksi vaihtelua esiintyy patologioiden välisissä arvioissa (interobserver variation) sekä saman patologin luokittelussa eri ajan hetkellä (intraobserver variation). Kolmas haaste on itse valomikroskooppi. Vaikka se on luotettava, halpa ja helppokäyttöinen diagnostiikkalaitte, on sillä omat puutteensa modernin patologian laboratorion työnkulussa.

Digitaalishistopatologia edustaa uutta tapaa toteuttaa patologin pääasiallinen työtehtävä syöpäpotilaan hoidossa: asettaa diagnoosi ja luokitella syöpä yksityiskohtaisesti. Siirtymisen valomikroskoopista tietokoneympäristöön tarjoaa monia etuja, joista muutamia on tutkittu tässä väitöskirjassa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli kehittää ja testata digitaalipatologian sovelluksia syöpädiagnostiikan parantamiseksi. Osatöissä tutkittiin eturauhassyövän Gleason-luokituksen opettamista ja standardointia, rinta- ja eturauhassyövän immunohistokemiallisten värjäysten tulkintaa, digitaalinäytteille kehitettyä kuvanpakkausmenetelmää, »

sekä näyteskanerinin optimaalisen kuvausresoluution määrittämistä.

Väitöskirjassa osoitetaan, että digitaalinäytteitä voi käyttää eturauhaskoepalan Gleason-luokituksen tekemiseen ja että internet-pohjainen ohjelma voi edistää tulkitsijoiden välisen vaihtelun määrittämistä sekä Gleason-luokituksen opettamista ja standardisointia. Gleason-luokituksen ohella toinen tärkeä osa eturauhassyövän histopatologiaa on immunohistokemiallisten värjäysten tulkinta. Tässä väitöskirjassa esitetään menetelmä, jolla kahta digitaalinäytettä voidaan tutkia yhtäaikaisesti ja synkronoidusti. Menetelmää testattiin eturauhassyövän immunohistokemiallisella AMACR-p63-kaksoisvärjäyksellä yhdessä rutiininomaisen hematoksyliini-eosiini-värjäyksen kanssa. Tutkimuksessa osoitettiin, että tekniikka voidaan käyttää hyväksi histopatologian ope- tuksessa ja valikoiduissa tapauksissa kliinisessä diagnostiikassa.

Keskeinen asia rintasyövän diagnostiikassa on HER2-statuksen tutkiminen, koska kasvaimia, joissa HER2 on yli-ilmentynyt, voidaan hoitaa anti-HER2-lääkkeillä. Yhdessä osatöistä tutkittiin digitaalisen kuva-analyysin käyttöä niin valomikroskooppikuvilla kuin digitaalinäytteillä tarkoituksena auttaa patologia määrittämään kirurgisesti poistetun kasvainkudoksen HER2-status. Työssä osoitettiin, että ilmaista ja kaikille avointa ohjelmistoa käyttämällä voitiin vähentää HER2-statuksen suhteen vaikeatulkintaisten tapausten määrää. Digitaalihistopatologian käyttöönotto rutiinidiagnostiikkaan on laajentumassa nopeasti. Yksi tekninen haaste on digitaalinäytteiden vaatiman suuren tallennuskapasiteetin hallinta. Tarve tallentaa suuria määriä tietoa edellyttää digitaalinäytteiden kuvanlaadun ja tiedostokoon yhteensovittamista. Yhdessä tämän väitöskirjan osatöistä tutkittiin skannerimikroskoopin optimaalisen kuvausresoluution määrittämistä. Menetelmää voidaan hyödyntää esimerkiksi vertailtaessa skannereita ennen hankintaa. Toisessa osa-

työssä esiteltiin uusi kuvanpakkausmenetelmä, joka suunniteltiin varta vasten histopatologia digitaalinäytteitä varten niiden tiedostokoon minimoimiseksi ja siten tallennuskustannusten pienentämiseksi.

Tämän väitöskirjan kaksi ensimmäistä osatyötä edustavat digitaalipatologian alkutaivalta ja tutkimuskenttä on kehittynyt sittemmin, mahdollisesti pieneltä osin edellä mainittujen tutkimusten löydösten myötä. Yhteenvetona osatyöt toivottavasti vievät digitaalipatologian alaa eteenpäin ja siten edesauttavat syöpäpotilaiden hoitoa

# Kohti tarkempaa rintasyövän diagnostiikkaa

Väitös 28.10.2022

ALEKSANDR ISTOMIN

Terveystieteiden tiedekunta  
Itä-Suomen yliopisto

**R**intasyöpä on naisten yleisin syöpä Suomessa ja aiheuttaa eniten työikäisten naisten syöpäkuolemia maailmanlaajuisesti. Suomessa diagnosoidaan yli 5000 uutta rintasyöpätapausta vuosittain ja esiintyvyys kasvaa jatkuvasti. Rintasyövän ennuste on parantunut varhaisemman toteamisen ja hoitomenetelmien kehittymisen myötä. Rintasyöpä on heterogeeninen tauti ja usein monipesäkkeinen, mikä vuoksi diagnostiikka ja paikallisen levinneisyyden selvittely ennen leikkausta ovat keskeisiä syövän täydellisen poiston varmistamiseksi ja uusintaleikkausten vähentämiseksi. Tutkimuksemme arvioitiin retrospektiivisesti kaikki Kuopion yliopistollisessa sairaalassa vv. 2011-2015 tehdyt rintojen magneettitutkimukset ja vv. 2006-2014 tehdyt galaktografiat. Magneettilyödykset luokiteltiin BI-RADS® luokituksen mukaan ja galaktografialöydökset GICS-luokittelun mukaan.

Ensimmäisessä osatyössä tutkimuksemme tavoitteena oli luoda paranneltu luokitus galaktografian arviointiin. Tulokset osoittivat, että maligniteetin esiintyvyys on patologisessa nännierityksessä minimaalinen, mikäli kliininen tutkimus, mammografia, ultraääni ja galaktografia ovat negatiivisia. Potilaita voidaan silloin turvallisesti seurata. Valitettavasti GICS-luokittelu ei ole yhtä selkeä kuin BI-RADS luokittelu, joten jatkotoimenpiteiden suunnittelu GICS:n perusteella on vaikeata. Analyysi myös

osoitti, että MRI:n käyttö kaikille potilaille ei ole perusteltua eikä kustannustehokasta. Galaktografia on edelleen käytännöllinen, arvokas ja kustannustehokas tutkimusmenetelmä osavissa käsissä. Toisessa osatyössä tutkimuksen tavoitteena oli luoda monimuuttujaluokitusperusteinen arviointijärjestelmä (MCS) rintojen magneettilyödyksille, testata sitä ja raportoida sen positiivista ennustearvoa.

Tulokset osoittivat, että monimuuttuja-luokittelujärjestelmällä voidaan arvioida oikein löydösten maligniteettiriskiä ja erilaisten löydösten positiivinen ennustearvo oli lähes yhteneväinen BI-RADS® suositusten kanssa. Kolmannen osatyön tavoitteena oli verrata kahta erilaista rintojen magneettilyödysten luokittelujärjestelmää (MCS ja Kaiserin luokittelujärjestelmä) keskenään ja arvioida, voidaanko osa MRI-löydöksistä jättää turvallisesti biopsoimatta. Tulokset osoittivat, että Kaiserin luokittelujärjestelmällä saavutetaan korkea diagnostinen tarkkuus ja erinomainen toistettavuus. MCS-järjestelmällä saavutettiin täydellinen sensitiivisyys, mutta alhainen spesifisyys. Vaikka Kaiserin luokittelujärjestelmällä oli hieman pienempi sensitiivisyys, spesifisyys oli 3–4 kertaa suurempi kuin MCS-järjestelmällä. Kaiserin luokittelujärjestelmä voi siis huomattavasti vähentää biopsiatarvetta lisäämällä oikeiden negatiivisten löydösten määrää.



# Prognostic factors of pT1 breast cancer

Väitös 26.8.2022

JENNI LIIKANEN

Lääketieteellinen tiedekunta  
Helsingin yliopisto

**T**avoitteet: Rintasyöpä on maailmanlaajuisesti yleisin syöpä naisilla. Rintasyöpä diagnosoidaan kuitenkin yhä useammin varhaisessa ei-levinneessä vaiheessa. Suomessa ja muissa korkean tulotason maissa tämä on suurelta osin rintasyöpäseulonnan ja yleisen rintasyöpä tietoisuuden ansiota. Tästä huolimatta pienikokoisen rintasyövän ennusteelliset tekijät ovat edelleen keskustelun ja tutkimuksen alla. Tämän väitöskirjatutkimuksen tavoitteena on tutkia pT1 (kasvaimen koko  $\leq 2$  cm) rintasyövän ennusteellisia tekijöitä väestöpohjaisella aineistolla lähes 10 vuoden seuranta-ajalla.

Materiaali ja menetelmät: Etenevään kohorttitutkimukseen otettiin 1,865 Helsingin yliopistollisen sairaalan rintarauhaskirurgian yksikössä maaliskuun 2000 ja huhtikuun 2006 välillä rintasyövän vuoksi leikattua potilasta. Potilailla oli todettu pienikokoinen pT1N0M0 (kasvaimen halkaisija  $\leq 2$  cm) rintasyöpä. Osatyöt I ja II ovat prospektiivisiä tutkimuksia ja osatyö III retrospektiivinen tutkimus perustuen tähän prospektiivisesti kerättyyn aineistoon. Potilaiden seuranta-aika oli keskimäärin hieman alle 10 vuotta. Osatyö I selvitti vaikuttaako leikkausta edeltävä biopsiamenetelmä ennusteeseen sekä vartijaimusolmukkeista löydettyjen yksittäisten kasvainsolujen (ITC; pN0i+,  $\leq$

0.2 mm tai  $< 200$  syöpäsolun joukko) esiintyvyyteen ja täten pienikokoisen rintasyövän (pT1N0M0; kasvaimen koko  $\leq 2$  cm) ennusteeseen (n=1,525). Osatyö II keskityi selvittämään vartijaimusolmukkeiden ITC-löydösten merkitystä rintasyövän ennusteelle (n=936). Osatyö III tutki onko HER2 (epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2; human epidermal growth factor receptor 2) positiivisuus merkityksellinen ennusteelle myös pienikokoisessa imusolmukenegatiivisessä rintasyövässä potilailla, joilla on alle 1 cm kasvain (pT1a-bN0M0) (n=334).

Tulokset Osatyössä I ohutneulabiopsia tehtiin 868 ja paksuneulabiopsia 657 potilaalle. Biopsiamenetelmällä ei todettu olevan vaikutusta ITC-löydösten insidenssiin. Lisäksi biopsiamenetelmä ei vaikuttanut rintasyövän ennusteeseen heikentävästi. Osatyössä II 75 potilaalla todettiin ITC-löydöksiä (pN0i+) ja 861 potilaalla niitä ei todettu. Potilaat, joilla todettiin pN0i+ syöpä leikattiin laajemmin ja he saivat enemmän liitännäislääkehoitoja verrattuna pN0i- ryhmään. Siitä huolimatta etäpesäkevapaa elossaolo, kokonaisuutensaaminen ja rintasyöpäspesifinen eloonjääminen 10 vuoden seurannassa oli pN0i+ ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi huonompi. ITC-löydösten todettiin olevan tilastollisesti merkitsevä ennusteellinen tekijä huonommalle etäpesä- »

kevapaalle elossaololle myös Coxin regressio mallissa yhdessä Ki-67 proliferaatio indeksin ja kasvaimen koon kanssa. Osatyössä III 44 potilaalla todettiin pT1a-bN0M0 HER2 positiivinen syöpä (HER2+ ryhmä) ja 291 pT1a-bN0M0, hormonireseptori positiivinen, HER2-negatiivinen (ER+/HER2- ryhmä) syöpä. Potilailla, joilla todettiin HER2+ T1a-bN0M0 rintasyöpä ja joita ei hoidettu anti-HER2 hoidoilla havaittiin olevan epäsuotuisampi kymmenen vuoden etäpesäkevapaa elossa oloaika.

Johtopäätökset Biopsiamenetelmällä ei ole vaikutusta rintasyövän ennusteelle eikä vartijasolmukkeiden ITC-löydösten esiintymiselle. ITC-löydös vartijaimusolmukkeissa on pienikokoisessa rintasyövässä (pT1N0M0) itsenäinen huonomman ennusteen riskitekijä. HER2-monistuma rintasyövässä on tärkeä ennusteellinen riskitekijä huonommalle eloonjäämisennusteelle myös potilailla, joilla on imusolmukenegatiivinen alle yhden senttimetrin rintasyöpä (pT1a-bN0M0). Kuitenkin lisätutkimuksia aiheesta tarvitaan.

# Rintasyövän uudet ennustetekijät ja erialaryhmien pitkäaikaisennuste.

Väitös 03.06.2022

ANNIINA JÄÄSKELÄINEN

Lääketieteellinen tiedekunta  
Oulun yliopisto

**R**intasyöpä on naisten yleisin syöpätyyppi maailmanlaajuisesti, ja siihen sairastuu noin 5 000 uutta potilasta vuosittain Suomessa. Rintasyöpä sairautena käsittää biologisesti vaihtelevia alaryhmiä, joilla on erilaiset hoitotulokset. Tehokkaan rintasyöpäseulonnan ja kehittyneiden hoitomuotojen mahdollistamana paikallisen rintasyövän kokonaisennuste on erittäin hyvä. Silti osa rintasyöivistä haastaa nykyiset hoitokäytännöt.

Väitöskirjatutkimuksen tavoitteena oli arvioida uusien syövän merkkiaineiden soveltuvuutta varhaisen rintasyövän ennustetekijöiksi tunnetuissa biologisissa alaryhmissä. Ensimmäisessä osatyössä selvitettiin, että voimakkaasti solulimassa ilmenevä klaudiini 3 on yhteydessä huonompaan rintasyövän ennusteeseen kolmoisnegatiivisessa alaryhmässä. Toisessa osatyössä huomattiin, että tyypin I kollageenin metaboliassa syntyvän merkkiaineen ICTP:n kohonnut määrä ennen rintasyöpäleikkausta otetuista seeruminäytteistä mitattuna on yhteydessä parempaan ennusteeseen varhaisen rintasyövän kahdessa alaryhmässä (luminaalinen B HER2-negatiivinen alaryhmä ja kolmoisnegatiivinen alaryhmä). Kolmannessa osatyössä todettiin, että solulimassa ilmenevä mineralokortikoidireseptori on yhteydessä huonompaan ennusteeseen rintasyövän paikallisuusiutumien suhteen hormonireseptoriposiitivisten, HER2-negatiivisten rintasyöpien alaryhmässä. Neljännessä

osatyössä arvioitiin potilaan gynekologisen historian, erityisesti synnytysten lukumäärän, käytettävyyttä ennusteellisena tekijänä varhaisen rintasyövän eri alaryhmissä. Havaitimme, että korkea synnytysten lukumäärä on yhteydessä huonompaan rintasyövän ennusteeseen luminaalinen B HER2-negatiivisessa rintasyövän alaryhmässä. Lisäksi neljäs osatyö esittelee varhaisen rintasyövän viiden biologisen alaryhmän pitkäaikaisennusteen perustuen Oulun yliopistollisessa sairaalassa hoidettujen potilaiden todellisen elämän potilastietoihin. Tutkimuksessa todettiin, että rintasyöpäspesifinen 10-vuotiselossaolo oli 91,4 %. Silti ero parhaan (luminaalinen A, 97,9 %) ja huonoimman (luminaalinen B HER2-positiivinen, 80,6 %) pitkäaikaisennusteen ryhmissä oli huomattava.

# Rinnan poistoleikkauksen turvallisuus rintasyöpäpotilaille

Väitös 24.3.2023

ANSELM TAMMINEN

Lääketieteen tiedekunta  
Turun yliopisto

**T**AUSTA: Rintasyöpä on maailmanlaajuisesti naisten yleisin syöpä. Kun säästävä leikkaus ei ole mahdollinen tai kun potilas toivoo sitä, on kasvaimen poistamiseksi tehtävä rinnan poistoleikkaus. Leikkausturvallisuuden parantaminen on keskeisen tärkeää, sillä leikkauskomplikaatiot aiheuttavat potilaalle vaivaa ja ahdistusta, kuluttavat terveydenhuollon resursseja ja viivästyttävät liitännäishoidon aloittamista.

**MENETELMÄT:** Auria-tietopalvelun kautta kerättiin tiedot potilaista, joille tehtiin rintasyövän vuoksi rinnan poistoleikkaus Turun yliopistollisessa keskussairaalassa vuosina 2010–2019. Tietoja potilaiden ominaisuuksista, tehdystä leikkauksesta sekä komplikaatioista verrattiin toisiinsa. Osatyössä II kerättiin lisäksi tiedot syöpäseurannoista ja osatyössä III kerättyjä tietoja verrattiin Helsingin Yliopistollisen keskussairaalan vastaavaan potilasaineistoon

**MENETELMÄT:** Auria-tietopalvelun kautta kerättiin tiedot potilaista, joille tehtiin rintasyövän vuoksi rinnan poistoleikkaus Turun yliopistollisessa keskussairaalassa vuosina 2010–2019. Tietoja potilaiden ominaisuuksista, tehdystä leikkauksesta sekä komplikaatioista verrattiin toisiinsa. Osatyössä II kerättiin lisäksi tiedot syöpäseurannoista ja osatyössä III kerättyjä tietoja verrattiin Helsingin Yliopistollisen keskussairaalan vastaavaan potilasaineistoon.

**TULOKSET:** Osatyössä I arvioitiin päiväkirurgisen rinnanpoistoleikkauksen turvallisuutta

vertaamalla komplikaatioita 259 päiväkirurgisesti leikatun potilaan ja 654 sairaalaseurannassa olleen potilaan välillä. Hoitoon palaamisessa leikkauksen jälkeen ei ollut eroa (kerroinsuhde: 0,79,  $p=0,26$ ). Osatyössä II kerättiin seurantatiedot 71 potilaalta, joille tehtiin rinnan poistoleikkaus yhdistettynä välittömään rinnan korjausleikkaukseen rintasyövän esiasteen (DCIS) takia. Yhdelläkään potilaalla ei todettu tautiuisiutumaa keskimäärin 71 kuukauden seurannan aikana. Osatyössä III selvitettiin leikkauksen yhteydessä annettavan antibioottiannoksen tehoa leikkauksinfektioiden estossa vertaamalla 335 potilasta, jotka eivät saaneet antibioottia 1078 potilaaseen, jotka saivat antibiootin. Leikkauksinfektion riskissä ei ollut eroa ryhmien välillä (6,9 % vs. 6,3 %,  $p=0,70$ ). Osatyössä IV verrattiin leikkauksen jälkeisen verenvuodon riskiä Turun yliopistollisessa keskussairaalassa käytössä olevan ultraääniinstrumentin ja Helsingin yliopistollisessa keskussairaalassa käytössä olevan sähköisen diatermiainstrumentin välillä. Vertaistetuissa 364 potilaan ryhmissä verenvuotoriski oli selvästi alempi ultraääni-instrumentiryhmässä (0,3 % vs. 11,5 %,  $p<0,001$ ).

**JOHTOPÄÄTÖS:** Tutkimuskokonaisuus osoittaa, että päiväkirurginen rinnan poistoleikkaus on turvallinen ja että leikkausta edeltävästä antibiootista ei ole hyötyä infektioiden estämisessä. Vuotokomplikaatioita voidaan vähentää käyttämällä ultraääni-instrumenttia leikkauksessa. Ihoa säästävä rinnanpoisto on onkologisesti turvallinen laajan DCIS:n hoidossa

# Surgical treatment of breast cancer and patient reported outcomes - Special emphasis on health-related quality of life and the cost of care

Väitös 9.12.2022

[MERVI RAUTALIN](#)

Lääketieteellisessä  
tiedekunta  
Helsingin yliopisto

**E**lämänlaadun arvioiminen on noussut erittäin merkittäväksi tekijäksi arvioitaessa rintasyöpähoitojen vaikuttavuutta ja hoidon laadun tasoa. Rintasyövän leikkauksen menetelmä valikoituu syövän biologian sekä potilaaseen liittyvien tekijöiden mukaisesti (rinnan ja kasvaimen koko, terveydentila, toiveet). Tämä väitöskirja arvioi eri elämänlaatumittareiden käytettävyyttä rintasyöpäpotilaiden eri tautitiloissa sekä leikkaustekniikoiden vaikuttavuutta potilaiden elämään. 840 rintasyöpäpotilasta rekrytoitiin poikkileikkaustutkimukseen vuosina 2009-2011 Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin (HUS) alueella.

Potilaat vastasivat neljään eri elämänlaatukselyyn: 15D, EORTC QLQ C-30, EQ5D-3L ja VAS. Potilaat jaettiin kyselyhetkellä vallitsevan tautitilan mukaan neljään eri ryhmään. 1065 uuteen rintasyöpään sairastunutta potilasta 2008-2015 rekrytoitiin seurantatutkimukseen HUS:n alueella. Potilaat täyttivät kaksi elämänlaatukselykaavaketta: 15D ja EORTC QLQ-C30 BR23. Kyselyt toistettiin diagnoosihetkellä sekä postitse 3, 6, 12 ja 24 kk kuluttua diagnoosista. Potilaat jaettiin ryhmiin leikkauksen menetelmän mukaan: rinnan osapoisto, rinnan kokopoisto, rinnan rekonstruktio. Hoitojen kustannustiedot haettiin tietokannoista. Potilaiden vastauk-

set yhdistettiin syövän hoitotietoihin ja arviointiin tilastollisin menetelmin. Väitöstutkimus tuottaa uutta tietoa rintasyöpäpotilaiden elämänlaadusta eri tautitiloissa sekä valottaa miten rintasyöpäpotilaan elämänlaatu muuttuu syövän paranemisprosessin aikana. Eri elämänlaatumittareiden laajaa vertailu tuottaa uutta tietoa mittareiden vahvuuksista ja heikkouksista. Leikkauksen menetelmien suhteen potilaiden elämänlaatu vaikuttaa olevan paras rinnan osapoistossa. Erityisesti rintaa muovaavia, ns. onkoplastisia tekniikoita käytettäessä potilaiden elämänlaatu ja kehonkuva on paras. Rinnan kokopoisto aiheuttaa eniten elämänlaatua huonontavia oireita. Rintarekonstruktio tuottavat korkeaa elämänlaatua. Mahdollisuutta rekonstruktioon tuleekin tarjota kokopoistopotilaille. Rintarekonstruktio menetelmien välillä ei havaittu merkitseviä eroja. Hoidon kustannusten ei tule olla määräävä tekijä valittaessa rintarekonstruktion ajankohtaa tai menetelmää, vaan toimenpiteet ja niiden ajankohta tulee räätälöidä potilaskohtaisesti. Kipu, väsymys ja uni-ongelmat ovat seikkoja, joihin tulee kiinnittää huomiota rintasyöpäpotilaiden hoidossa ja resurssien kohdentamisessa.

# Tulehdus ja sokeriaineenvaihdunta rintasyövässä

Väitös 710.2022

SATU TIAINEN

Terveystieteiden tiedekunta  
Itä-Suomen yliopisto

**S**uomessa todetaan noin 5000 uutta rintasyöpää joka vuosi. Uusien ennustekijöiden ja hoitokohteiden tunnistaminen on tärkeää hoidon suunnittelun tarkentamiseksi sekä potilaiden ennusteen parantamiseksi. Syövän mikroympäristön tulehdussolut eli immuunisolut voivat joko estää tai edistää syövän kasvua. Syövän mikroympäristön makrofagit ylläpitävät matalasteista, syövän kasvua edistävää tulehdusta, kun taas sytotoksiset T-solut pystyvät tappamaan syöpäsoluja. Myös erilaiset immuunisolut verenkierron kautta voivat välittää joko syövän kasvua edistäviä tai estäviä toimintoja. Lisäksi immuunivaste voi vaikuttaa syöpähoitojen, kuten HER2-vasta-aine trastutsumabin tehoon.

Sokerin soluunotto ja aerobinen glykolyysi kiihtyvät syöpäsoluissa, tätä ilmiötä kutsutaan Warburgin efektiiksi. Lisäännytynyt sokerin soluunotto voi lisätä myös muita metabolisia muutoksia, esimerkiksi proteiinien O-GlcNAc muunnoksia eli modifikaatioita ja hyaluronanin (HA) muodostumista; nämä molemmat on liitetty syövän etenemiseen ja tulehdusreaktion säätelyyn. Monet syövän kasvua edistävät aineenvaihdunnan muutokset liittyvät myös lihavuuteen ja tyyppi 2 diabetekseen, jotka ovat lisääntyvä maailmanlaajuinen terveysongelma. Lisäksi ylipainoisilla on useammin runsaasti rasvakudosta rintojen alueella, minkä on havaittu olevan yhteydessä huonon rintasyyövän ennusteeseen.

Tämän väitöskirjan tavoitteena oli tutkia tulehdukseen ja sokeriaineenvaihduntaan liittyvien tekijöiden ennustearvoa ja keskinäisiä suhteita 278 rintasyöpäpotilaan aineistossa. Potilailta oli leikat-

tu rintasyöpä Kuopion yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2001-2008.

Puolet rintasyövästä oli HER2-positiivisia (HER2+) ja puolet HER2-negatiivisia. Osatyössä I, korkea makrofagien ja erityisesti tulehdusvastetta hillitsevien M2-makrofagien määrä syövän mikroympäristössä oli yhteydessä huonoon ennusteeseen koko potilasaineistossa sekä HER2+ alaryhmässä. Korkea makrofagien määrä oli yhteydessä myös kasvaimen korkeaan HA:n ja HA syntaasien (HAS) määrään. Lisäksi korkea M2-makrofagien määrä liittyi lihavuuteen. Osatyössä II, korkea O-GlcNAc modifikaatioiden määrä syöpäsoluissa liittyi huonoon ennusteeseen. Korkea O-GlcNAc modifikaatioiden määrä solulimassa oli yhteydessä myös korkeaan HAS-entsyymien ja HA:n määrään kasvaimessa. Osatyössä III, runsaasti rasvaa sisältäviin rintoihin syntyneissä syöväissä todettiin usein korkea määrä M2-makrofageja. Noin viidesosalla potilaista oli yhdistelmänä korkea määrä M2-makrofageja ja HA:a kasvaimessa sekä rasvarinta, ja näiden potilaiden ennuste oli erittäin huono. Lihavuus ja tyyppi 2 diabetes liittyivät myös huonompaan ennusteeseen. Osatyössä IV, sekä korkea neutrofiili-lymfosyyttisuhde (NLR) että monosyytti-lymfosyyttisuhde (MLR) veressä olivat yhteydessä huonoon ennusteeseen. HER2+ alaryhmässä korkea NLR ja MLR liittyivät huonoon ennusteeseen vain potilailla, jotka eivät olleet saaneet liitännäishoitoa trastutsumabia. Yhteenvetona, tässä väitöskirjassa tutkittiin tulehdukseen ja sokeriaineenvaihduntaan liittyvien tekijöiden ennustearvoa ja keskinäisiä suhteita rintasyövässä. Huonon ennusteen taustalla olevien tekijöiden tutkiminen on tärkeää hoitojen ja potilaiden ennusteen parantamiseksi.

# NEWS

Toimituskunta 1 / 2023

## **Maarit Bärlund**

päätoimittaja

Syöpätautien erikoislääkäri, LT, dosentti

[maarit.barlund@pirha.fi](mailto:maarit.barlund@pirha.fi)

---

## **Seuraavassa numerossa toimituskuntaan liittyvät**

### **Annukka Salminen**

radiologian erikoislääkäri

[annukka.salminen@pirha.fi](mailto:annukka.salminen@pirha.fi)

### **Anselm Tamminen**

Kirurgian erikoislääkäri, LT

[anselm.tamminen@varha.fi](mailto:anselm.tamminen@varha.fi)

### **Peeter Karihtala**

Syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, LT,  
dosentti

[peeter.karihtala@hus.fi](mailto:peeter.karihtala@hus.fi)

### **Hanna Savolainen-Peltonen**

Naistentautien ja synnytysten sekä  
lisäsyntymislääketieteen erikoislääkäri LT, dosentti

[hanna.savolainen-peltonen@hus.fi](mailto:hanna.savolainen-peltonen@hus.fi)

---

## **Graafinen suunnittelu ja taitto**

Eve the Creator

[eve@evesillanpaa.fi](mailto:eve@evesillanpaa.fi)

---

Muista ilmoittaa osoitteen- ja  
sähköpostinmuutokset:

[sanna.maaranen@gmail.com](mailto:sanna.maaranen@gmail.com)

---

## **Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n syyskokous 3.11.23**

Ohjelma ilmestyy Suomen Lääkärilehdessä, ja  
jaetaan yhdistyksen jäsenille sähköpostina



SUOMEN RINTASYÖPÄRYHMÄ RY  
FINLANDS BRÖSTCANCERGRUPP RF  
FINNISH BREAST CANCER GROUP