

# RINTASYÖVÄN VALTAKUNNALLINEN DIAGNOSTIIKKA- JA HOITOSUOSITUS



Suomen Rintasyöpäryhmä RY



Finnish Breast Cancer Group

## Sisällysluettelo

<b>TYÖRYHMÄ</b> .....	<b>4</b>
<b>PÄIVITYSVERSIO 2/2019</b> .....	<b>5</b>
<b>PÄIVITYSVERSIO 1/2019</b> .....	<b>5</b>
<b>RINTASYÖVÄN YLEISYYS, ENNUSTE, RISKITEKIJÄT JA EHKÄISY</b> .....	<b>6</b>
Rintasyövän yleisyys ja ennuste .....	6
Rintasyövän riskitekijät .....	7
Rintasyövän ehkäisy .....	8
<b>RINTASYÖVÄN DIAGNOSTIIKKA</b> .....	<b>10</b>
Kolmoisdiagnostiikka .....	10
Mammografia ja rintojen ultraäänitutkimus .....	10
Kiireellisyysluokittelu ja mammografiaindikaatiot.....	11
Paksuneulanäyte .....	12
Kainalon UÄ.....	12
Rintojen magneettikuvaus .....	13
Magneettikuvauksen hyväksytyt käyttöaiheet ovat: .....	13
Erikoistilanteet rintadiagnostiikassa .....	14
<b>PATOLOGIAN ALAN TUTKIMUKSET</b> .....	<b>16</b>
Paksuneulabiopsia .....	16
Pikanäytetutkimus.....	16
Leikkauspreparaatin käsittely.....	17
Rintasyövän histologinen luokitus .....	17
Rintasyövän pTNM-levinneisyysluokitus.....	18
Rintasyövän biologiset alatyypit.....	21
Invasiivisten karsinoomien ennustetekijät .....	21
<b>PRIMAARI KIRURGINEN HOITO</b> .....	<b>24</b>
Tavoitteet.....	24
Rinnan säästävä kirurgia; invasiivinen karsinooma, DCIS ja Pagetin tauti .....	24
Rintaa säästävän leikkauksen esteet .....	25
Säästävän leikkauksen toteutus.....	26
Rinnan poistoleikkaus .....	26
Leikkausmarginaalit .....	27
Rintarekonstruktio .....	29
Rinnan rekonstruktio menetelmät .....	29
<b>IMUSOLMUKELEVINNEISYYDEN SELVITTÄMINEN JA KAINALON IMUSOLMUKE- METASTAASIEN LEIKKAUSHOITO</b> .....	<b>32</b>

Vartijasolmukebiopsia .....	32
DCIS ja Pagetin tauti .....	33
Kainaloevakuatio .....	35
Kainaloevakuation laajuus .....	36
<b>RINTASYÖVÄN POSTOPERATIIVINEN SÄDEHOITO .....</b>	<b>38</b>
Rinnan säästävän leikkauksen jälkeinen sädehoito .....	38
Tehoste.....	39
Koko rinnan poistoleikkauksen (mastektomian) jälkeinen sädehoito .....	39
Imusolmukealueiden sädehoito .....	40
Sädehoito DCIS:n leikkauksen jälkeen .....	40
<b>NEOADJUVANTTIHOITO.....</b>	<b>42</b>
Tulehduksellinen eli inflammatorinen rintasyöpä.....	44
Paikallisesti uusiutuneen rintasyövän hoito .....	45
<b>RINTASYÖVÄN LIITÄNNÄISLÄÄKEHOITO .....</b>	<b>47</b>
Liitännäislääkehoidon suuntaviivat levinneisyyden ja biologisen rintasyöpätyypin mukaan: .....	48
Solunsalpaajahoito .....	48
Trastutsumabi.....	49
Hormonaalinen liitännäishoito .....	50
<b>LUUSTOLÄÄKKEET LIITÄNNÄISHOIDOSSA .....</b>	<b>53</b>
<b>LUUSTOLÄÄKITYS LEVINNEESSÄ RINTASYÖVÄSSÄ.....</b>	<b>55</b>
<b>TULEHDUKSELLINEN ELI INFLAMMATORINEN RINTASYÖPÄ .....</b>	<b>57</b>
<b>PAIKALLISESTI UUSIUTUNEEN RINTASYÖVÄN HOITO.....</b>	<b>58</b>
<b>LIITÄNNÄISLÄÄKEHOITO DCIS- JA LCIS- MUUTOKSISSA.....</b>	<b>60</b>
<b>LEVINNEEN RINTASYÖVÄN HORMONAALINEN HOITO .....</b>	<b>61</b>
<b>LEVINNEEN RINTASYÖVÄN SOLUNSAALPAAJAHOITO.....</b>	<b>64</b>
<b>HER2-POSITIIVISEN LEVINNEEN RINTASYÖVÄN HOITO .....</b>	<b>68</b>
<b>LEVINNEEN RINTASYÖVÄN PALLIATIIVINEN HOITO .....</b>	<b>70</b>
Palliativinen sädehoito .....	70
Etäpesäkkeet aivoissa tai selkäydinkanavassa .....	70
Levinneen rintasyövän leikkaushoito .....	71
Pleuranesteily ja askites .....	72
Kivun lääkkeellinen hoito .....	72
<b>LUUSTOLÄÄKITYS LEVINNEESSÄ RINTASYÖVÄSSÄ.....</b>	<b>73</b>
<b>PERINNÖLLINEN RINTASYÖPÄ.....</b>	<b>75</b>
Riskiä vähentävä mastektomia.....	76
Ehkäisevä munanjohtimien ja munasarjojen poisto .....	76

Perinnöllisen rintasyövän hoito.....	77
Perinnöllisen rintasyövän seuranta.....	77
<b>MIESTEN RINTASYÖPÄ .....</b>	<b>79</b>
<b>RINTASYÖPÄPOTILAAN SEURANTA LIITÄNNÄISHOITOJEN JÄLKEEN .....</b>	<b>81</b>
Seurannan tarkoitus .....	81
Seurannan toteutus.....	81
Rintakuvausseuranta .....	82
Muut tutkimukset seurannan aikana .....	82
Hoitojen jälkeisiä ongelmia.....	83
Rintasyövän uusiutuminen tai sen epäily .....	84
<b>RINTASYÖPÄ JA RASKAUS.....</b>	<b>85</b>
Raskaus sairastetun rintasyövän jälkeen .....	85
Fertiliteettineuvonta ennen rintasyöpähoitoja ja hoitojen jälkeen .....	86
Vahingossa raskaaksi rintasyöpähoitojen aikana .....	86
Raskauden aikana todettu rintasyöpä .....	87
<b>RINTASYÖPÄPOTILAAN HORMONIKORVAUSHOITO JA VAIHDEVUOSIOIREIDEN HOITO .....</b>	<b>89</b>

## TYÖRYHMÄ

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

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

## **PÄIVITYSVERSIO 2/2019**

(Päivitetty 02.12.2019)

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

## **PÄIVITYSVERSIO 1/2019**

**Rintasyöpäryhmän kokouksessa 22.1.2019. Päivitetyt osat ovat:**

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

# RINTASYÖVÄN YLEISYYS, ENNUSTE, RISKITEKIJÄT JA EHKÄISY

HEIKKI JOENSUU

## RINTASYÖVÄN YLEISYYS JA ENNUSTE

Rintasyöpä on yleisin naisten syöpä ja syöpäkuolemien aiheuttaja maailmassa. Noin 25 % kaikista naisten syövästä on rintasyöpä ja noin 15 % naisten syöpäkuolemista on rintasyövän aiheuttamia. Rintasyövän ilmaantuvuus on kääntynyt laskuun useissa

länsimaissa mahdollisesti vähentyneen hormonikorvaushoidon käytön myötä, mutta rintasyöpä yleistyy monissa Etelä-Amerikan, Afrikan ja Aasian maissa. Noin puolet rintasyövästä todetaan nykyään kehittyvissä maissa. Suomen Syöpärekisterin saamien ilmoitusten mukaan vuonna 2014 diagnosoitiin Suomessa n. 5000 naisen rintasyöpää ja 25 miehen rintasyöpää. Rintasyövän ikävakioitu ilmaantuvuus on noin 2,3-kertaistunut Suomessa viimeisten 40 vuoden aikana. Rintasyövän ilmaantuvuus on Suomessa ja muissa Pohjoismaissa maailman korkeimpia. Ilmaantuvuutta lisää jonkin verran seulonnassa tapahtuva ylidiagnostiikka. Ylidiagnostiikan määrästä on voitu tehdä vain arvioita, eikä sen ole katsottu ylittävän seulonnan hyötyjä.

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

*Kirjallisuutta:*

1. <https://syoparekisteri.fi/>
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Available from: <https://www.iarc.fr/?s=globocan>

3. Forouzanfar M, Foreman K, Delossantos AM, ym. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2011;387:1461-84.
4. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012; 380:1778-86.

## RINTASYÖVÄN RISKITEKIJÄT

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

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

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



### *Kirjallisuutta:*

1. National Comprehensive Cancer Network guidelines.

[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast\\_risk.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf)

2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, ym. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.

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

## **RINTASYÖVÄN EHKÄISY**

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

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

*Kirjallisuutta:*

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



# RINTASYÖVÄN DIAGNOSTIIKKA

MAZEN SUDAH JA KATJA HUKKINEN

## KOLMOISDIAGNOSTIIKKA

Rintamuutosten diagnostiikassa noudatetaan kolmoisdiagnostiikan periaatteita, joihin kuuluvat:

- inspektio ja palpaatio
- kuvantamistutkimukset
- neulanäytteiden histopatologiset tutkimukset

Jos yksikin kolmoisdiagnostiikan osa viittaa pahanlaatuiseen tai jää epävarmaksi, muutos poistetaan kirurgisesti. Jos kaikki kolmoisdiagnostiikan osat viittaavat hyvänlaatuiseen muutokseen, voidaan muutosta seurata.

## MAMMOGRAFIA JA RINTOJEN ULTRAÄÄNITUTKIMUS

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

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

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

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

## KIIREELLISYYSLUOKITTELU JA MAMMOGRAFIAINDIKAATIOT

### *Päivystystyyppiset tilanteet*

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

### *Kiireellinen mammografia. < 2 viikkoa, tavoite < 1viikko*

#### *Epäily rintasyövästä*

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

### *Ei-kiireellinen mammografia. < 1 kk*

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

### *Ei-kiireellinen mammografia. > 1 kk*

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



## **PAKSUNEULANÄYTE**

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

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

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

## **KAINALON UÄ**

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

Preoperatiivisesti, rintasyövän kainalon levenneisyyden arvioinnin tavoitteena on löytää UÄ-tutkimuksella ne tapaukset, joissa on ns. suuren imusolmukemetastasoinnin rasite. Imusolmukkeen neulanäyte otetaan ennen rintasyövän leikkausta mikäli kuvantamisessa kyseessä on T1 ( $\leq 2$  cm) tai T2 (21-50 mm) tasoinen primaarisyöpä ja rintasyövän puoleisessa kainalossa on puolieroa niin että

useammassa kuin yhdessä imusolmukkeen kuorikerroksessa on yli 3 mm paksuuntuma, tai yhden imusolmukkeen morfologia on epäilyttävä. Morfologia on epäilyttävä seuraavissa tapauksissa: dislokoitunut tai hävinnyt hilum, kuorikerroksen fokaalinen eksentrinen tai konsentrinen yli 3 mm paksuuntuma.

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


## RINTOJEN MAGNEETTIKUVAUS

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

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

## MAGNEETTIKUVAUKSEN HYVÄKSYTTYJÄ KÄYTTÖAIHEITA OVAT:

1. Tilanteet, joissa kolmoisdiagnostiikan löydökset ovat ristiriitaisia, tai mammografia- ja ultraäänilöydös ovat vaikeita tulkita ennen säästävää syöpäleikkausta erityisesti premenopausaalisilla naisilla. Tulkintavaikeuksia voivat aiheuttaa lobulaarinen karsinooma tai rinnan tiivis rauhasrakenne.
2. Magneettikuvaus seurantaa suositellaan potilaille, joilla on korkea rintasyöpäriski (elinikäinen sairastumisriski yli 30%), esim: BRCA1/2-geenimutaation kantajat ja BRCA1/2-kantajan



ensimmäisen asteen testaamattomat sukulaiset, Li-Fraumenin ja Cowdenin syndroomaa sairastavat naiset, ja heidän ensimmäisen asteen sukulaisensa, sekä ne naiset, jotka ovat saaneet rintakehän alueelle sädehoitoa 10–30 vuoden iässä, esim. lymfoomaa hoidettaessa.

3. Kainalometaasointi, jos primääri rintatuumori on tuntematon
4. Tuumorin vasteen arviointi neoadjuvanttihoidolle

## **ERIKOISTILANTEET RINTADIAGNOSTIIKASSA**

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

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

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

- Oireileva tai palpoituva tavallinen kysta tyhjenetään ohuella neulalla ja hoidetaan ilmalla. Komplisoituneet kystat (kystassa on lisäkaikuja) varmistetaan aspiraatiolla. Vain verinen saalis tutkitaan sytologisesti, ja tarvittaessa kystan alue merkataan klipsillä, joka auttaa alueen

poistossa myöhemmin. Potilas, jolla todetaan verta sisältävä kysta tulee lähettää rintakirurgille. Kompleksikysta, jossa on paksu väliseinä ( $\geq 0,5$  mm), tai solidia komponenttia sisältävä kysta biopsoidaan / lähetetään rintakirurgin arvioon. Nämä joko poistetaan perkutaanisesti, kirurgisesti tai niistä otetaan perkutaanisesti histologiset näytteet klipsimerkkausvalmiudessa ennen kirurgista poistoa. Postmenopausaalisten naisten yksittäinen mikrokystaklusteri mieluummin biopsoidaan kuin jäädään seuraamaan, koska näin suljetaan pois DCIS:n mahdollisuus.

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

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

#### *Kirjallisuutta:*

1. D’Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, ym. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology; 2013.
2. Koskivuo I, Lääperi A-L, Elberkennou J, ym. Rintojen magneettikuvaus rintasyövän tarkentavassa diagnostiikassa. Halo katsaus. *Suomen Lääkärilehti* 2012;67(9):692–8.
3. Best practice diagnostic guidelines for patients presenting with breast symptoms (2010): <http://www.ncin.org.uk/home>
4. Gonzalez V1, Sandelin K, Karlsson A, ym. Preoperative MRI of the breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer: a prospective, randomized, multicenter study. *World J Surg.* 2014 Jul;38(7):1685-93.
5. Houssami N, Turner RM. Staging the axilla in women with breast cancer: the utility of preoperative ultrasound-guided needle biopsy. *Cancer Biol Med.* 2014 Jun;11(2):69-77.





# PATOLOGIAN ALAN TUTKIMUKSET

PÄIVI HEIKKILÄ JA VESA KÄRJÄ

## PAKSUNEULABIOPSIA

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

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

## PIKANÄYTETUTKIMUS

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

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

## LEIKKAUSPREPARAATIN KÄSITTELY

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

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

## RINTASYÖVÄN HISTOLOGINEN LUOKITUS

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

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

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

## RINTASYÖVÄN PTNM-LEVINNEISYYSLUOKITUS

**T = primaarikasvain; p = patologis-anatomisesti varmistettu**


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

<b>pT1a</b>	Kasvain suurempi kuin 1 mm mutta $\leq 5$ mm
<b>pT1b</b>	Suurempi kuin 5 mm mutta $\leq 10$ mm
<b>pT1c</b>	Suurempi kuin 10 mm mutta $\leq 20$ mm
<b>pT2</b>	Kasvaimen suurin läpimitta 21–50 mm
<b>pT3</b>	Kasvaimen suurin läpimitta yli 50 mm
<b>pT4</b>	Minkä tahansa kokoinen kasvain, joka kasvaa suoraan ihoon tai rintakehän seinämään. Rintakehän seinämään kuuluvat kylkiluut, kylkivälilihakset ja musculus serratus anterior, mutta ei musculus pectoralis. Ihossa pelkkä dermis-infiltraatio ei riitä luokkaan T4.
<b>pT4a</b>	Kasvain on kiinnittynyt rintakehän seinämään
<b>pT4b</b>	Haavauma, saman rinnan alueella olevat satelliittipesäkkeet tai appelsiini-iho (peau d'orange)
<b>pT4c</b>	pT4a ja pT4b yhdessä
<b>pT4d</b>	Inflammatorinen (tulehduksellinen) karsinooma

### **N = alueelliset imusolmukkeet**

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

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

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

**M = etäpesäkkeet paikallisten imusolmukealueiden ulkopuolella**

**M0 = ei etäpesäkkeitä**

## RINTASYÖVÄN BIOLOGISET ALATYYPIT

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


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

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

## INVASIIVISTEN KARSINOOMIEN ENNUSTETEKIJÄT

Ennustetekijät ilmoitetaan PAD-lausunnossa ja mieluiten taulukkomuodossa.

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

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

*Kirjallisuutta:*

1. European Guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. [Fourth edition \(2006\)](#).
2. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Vijver MJ van de. WHO classification of tumours of the breast. International Agency for Research on [Cancer. Lyon 2012](#).
3. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S ym. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the genomic health recurrence score in early breast cancer. [J Clin Oncol. 2011 Nov 10;29\(32\):4273-8](#).
4. TNM Classification of malignant tumours. Eighth edition. Wiley Blackwell, Oxford UK 2017.





# PRIMAARI KIRURGINEN HOITO

TIINA JAHKOLA, SARIANNA JOUKAINEN JA MARJUT LEIDENIUS

## TAVOITTEET

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

## RINNAN SÄÄSTÄVÄ KIRURGIA; INVASIIVINEN KARSINOOMA, DCIS JA PAGETIN TAUTI

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

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

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

Säästävä leikkaus on mahdollista toteuttaa onkoplastisen kirurgian tekniikoita hyödyntämällä suuriinkin ja monipesäkkeisiin kasvaimiin. Jos potilaalla on ongelmallisen kookkaat rinnat, suositellaan niiden pienentämistä (reduktioplastia) jo syöpäleikkauksen yhteydessä, jos tälle ei ole vasta-aiheita, ja jos potilas toivoo pienennystä.

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

## RINTAA SÄÄSTÄVÄN LEIKKAUKSEN ESTEET

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

Aiempi kyseisen alueen sädehoito

Potilaan haluttomuus tai yhteistyökyvyttömyys sädehoitoon

Tietyt geenivirheet: LiFraumeni, Ataxia-telangiectasia

Potilaalla amiodaroni-lääkitys, jota ei voi keskeyttää

Potilaalla tahdistin sädekentässä, jonka paikkaa ei voi siirtää

Joskus myös tietyt autoimmunisairaudet esim. skleroderma

Raskaus, jos sädehoito jouduttaisiin antamaan raskauden aikana

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



## **SÄÄSTÄVÄN LEIKKAUKSEN TOTEUTUS**

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

Resektio suositellaan tehtäväksi pääsääntöisesti läpi rauhaskudoksen, mutta tavasta voidaan poiketa, jos makroskooppiset marginaalit syvyys suunnassa saadaan joka tapauksessa reiluksi (yli 1 cm). Resektion toteutustapa tulee kirjata leikkauskertomukseen ja patologisen näytteen lausuntopyyntöön mikroskooppisten leikkausmarginaalien arviota varten.

Ongelmatapauksissa jääleiketutkimuksesta voi olla lisäapua marginaalien riittävyyden arvioinnissa.

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

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

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

## **RINNAN POISTOLEIKKAUS**

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

Mastektomiassa rauhaskudos pyritään poistamaan mahdollisimman tarkkaan. Poistettavan ihon määrä riippuu siitä, tehdäänkö potilaalle rinnan rekonstruktio syöpäleikkauksen yhteydessä (välitön

rekonstruktio) vai myöhemmin potilaan toivuttua hoidoista (myöhäisrekonstruktio). Välittömien korjausten yhteydessä ihoa poistetaan sen verran kuin syövän turvallinen poisto edellyttää (SSM = skin sparing mastectomy, NSM = nipple sparing mastectomy). Jos rekonstruktiorinnasta halutaan alkuperäistä pienempi, ihoa poistetaan rinnan poiston yhteydessä vastaavasti enemmän (skin reducing mastectomy).

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

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


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

### **LEIKKAUSMARGINAALIT**

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

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

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



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

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

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

#### *Kirjallisuutta:*

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

## RINTAREKONSTRUKTIO

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

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

Välitöntä rekonstruktioita ei suositella, jos potilaalla on:

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

## RINNAN REKONSTRUKTIOMENETELMÄT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Kirjallisuutta:*

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





# IMUSOLMUKELEVINNEISYYDEN SELVITTÄMINEN JA KAINALON IMUSOLMUKEMETASTAASIEN LEIKKAUSHOITO

MARJUT LEIDENIUS

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

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

## VARTIJASOLMUKEBIOPSIA

### *Vartijasolmukebiopsian indikaatiot invasiivisessa syövässä*

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

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

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

Vartijasolmukebiopsia voidaan jättää tekemättä moniammatillisen kokouksen päätöksellä, jos invasiivinen karsinooma on todettu kirurgisessa biopsiassa ja solunsalpaajahoito on erittäin epätodennäköinen. Tällöin kyseessä on yleensä yli 65 vuotiaan potilaan alle 15mm kokoinen T1 gradus I–II karsinooma, joka on vahvasti ER positiivinen. Lisäksi edellytetään, että potilas hoidetaan säästävällä leikkauksella ja saa sädehoidon ja endokriinista hoitoa.

## DCIS JA PAGETIN TAUTI

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

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

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

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


### *Vartijasolmukebiopsia potilaalla, jolla leikkauksen jälkeinen paikallinen uusiutuma*

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

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

### *Parasternaalinen vartijasolmukebiopsia*

Rintasyövässä vartijasolmuke voi sijaita myös kainalon ulkopuolella, tavallisimmin parasternaalisesti. Parasternaalinen vartijasolmukebiopsia on levinneisyystutkimus, joka parhaimmillaan paljastaa metastaaseja 1% potilaista, joilla kainalometastasointia ei ole todettu. Toimenpide saattaa siten



vaikuttaa liitännäishoitoihin, mutta sen vaikutus potilaan eloonjäämisennusteeseen on tuntematon. Mikäli parasternaalialueella visualisoituu vartijasolmuke, eikä sitä ole poistettu, voidaan parasternaalialueen sädehoitoa harkita.

### ***Vartijasolmukebiopsian menetelmät***

Vartijasolmukebiopsiassa on perinteisesti suositeltu käytettäväksi ns. kolmoismenetelmää eli imusolmukekartoitusta, käsikäyttöistä gammadetektoria ja sinistä väriainetta. Kuitenkin monissa yksiköissä on luovuttu imusolmukekartoituksesta. Sinisen värin käyttöön liittyy vakavia, joskin harvinaisia allergisia reaktioita. Sinisen värin käyttö voidaan myös harkita tapauskohtaisesti. Jos sinistä väriä käytetään ainoana menetelmänä, vartijasolmukkeiden paikantaminen epäonnistuu useammin ja myös vääriä negatiivisia saattaa olla enemmän. Tästä syystä vartijasolmukkeiden paikantaminen gammadetektorilla on olennaista.

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

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

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

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

## KAINALOEVAKUAATIO

### *1. Kainaloevakuaatio tehdään potilaille, joilla*

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

### *2. Kainaloevakuaatio on myös suositeltava, jos vartijasolmukkeessa tai makroskooppisesti epäilyttävässä imusolmukkeessa todetaan metastasointi ja*

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

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

#### *A. Neoadjuvanttihoitoa saaneet potilaat*

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

#### *B. Uusi vartijasolmukebiopsia potilaalla, jolla on rintasyövän paikallisresidiivi*

Suurin osa näistä potilaista on saanut rinnan sädehoidon rinnan säästävän leikkauksen jälkeen. Jos on käytetty tangentialisia kenttiä, ei kainalon sädehoito yleensä tule kyseeseen. Siitä syystä näille potilaille suositellaan pääsääntöisesti kainalon evakuaatiota, jos kyseessä on mikro- tai makrometastaasi. Jos löydös on ITC tai vasta parafiinileikkeestä löytyvä mikrometastaasi, arvioidaan evakuaation tarve moniammatillisessa kokouksessa, huomioiden potilaan kokonaisennuste



### ***C. Potilas ei voi saada sädehoitoa tai kieltäytyy sädehoidosta***

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

### ***D. primaarituumorin tai sen suurimman fokuksen koko kuvantamisessa on suurempi kuin 5cm.***

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

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

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

## **KAINALOEVAKUAATION LAAJUUS**

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

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

### ***Kirjallisuutta:***

1. Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G, ym. Logoregional Treatment of primary breast cancer. Consensus recommendations from an international expert panel. [Cancer. 2010 Mar 1;116\(5\):1184-91.](#)

2. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, ym. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):918-926.
3. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, ym. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1303-10.
4. Galimberti V, Cole BF, Viale G, 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 Oct;19(10):1385-1393.
5. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, ym. Eight-year follow up result of the **OTOASOR** trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Apr;43(4):672-679.
6. Rutgers EJ, Donker M, Poncet C, ym. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: 10 year follow up results of the EORTC AMAROS trial (EORTC 10981/22023). SABCS 2018. [Abstract](#)



# RINTASYÖVÄN POSTOPERATIIVINEN SÄDEHOITO

LEILA VAALAVIRTA JA TANJA SKYTTÄ

## RINNAN SÄÄSTÄVÄN LEIKKAUKSEN JÄLKEINEN SÄDEHOITO

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

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

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

Rinnan säästävän leikkauksen jälkeen hypofraktioitu sädehoito on ensisijainen vaihtoehto.

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

Osarinnan sädehoitoa voidaan harkita hyväennusteisilla potilailla erityistapauksissa.

## TEHOSTE

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

## KOKO RINNAN POISTOLEIKKAUKSEN (MASTEKTOMIAN) JÄLKEINEN SÄDEHOITO

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

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

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

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





## **IMUSOLMUKEALUEIDEN SÄDEHOITO**

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

## **SÄDEHOITO DCIS:N LEIKKAUKSEN JÄLKEEN**

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

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

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

*Kirjallisuutta:*

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

# NEOADJUVANTTIHOITO

PÄIVI AUVINEN

Neoadjuvanttihoitossa onkologiset hoidot aloitetaan jo ennen leikkausta. Neoadjuvanttihoito on teholtaan yhtä hyvää hoitoa kuin adjuvanttihoito. Neoadjuvanttihoitoa käytetään erityisesti potilaille, joiden tauti on edennyt paikallisesti joko rinnan tai kainalon alueella tai joilla on inflammatorinen rintasyöpä. Neoadjuvanttihoitoa käytetään myös potilaille, joiden kasvain on niin suuri, ettei säästävä leikkaus tule kyseeseen ilman kasvaimen pienentämistä. Potilaille, joilla suurin osa kasvaimesta on DCIS muutosta, neoadjuvanttihoitoa ei suositella.

Ennen neoadjuvanttihoiton aloitusta selvitetään kasvaimen koko mammografialla ja rintojen ultraäänitutkimuksella. Tarvittaessa tehdään rintojen magneettikuvaus. Kainalolevinneisyys selvitetään ultraäänitutkimuksen yhteydessä. Jos todetaan epäilyttäviä imusolmukkeita, varmistetaan löydös ohutneula- tai paksuneulanäytteellä. Hoidettaessa potilaita, joilla on paikallisesti edennyt tauti, on suositeltavaa selvittää myös taudin laajempi levinneisyys vartalon tietokonetomografiatutkimuksella ja luuston gammakuvauksella. Ennen hoidon aloittamista määritetään ja kirjataan kasvaimen preoperatiivinen kliinis-radiologinen cTNM luokka! Rintasyöpäkudoksesta otetusta paksuneulanäytteestä määritetään kasvaimen histologia, gradus, estrogeeni- ja progesteronireseptoripitoisuus, HER2 ja proliferaatio esim. Ki67-värjäyksellä. Nuorilla potilailla tarkistetaan, että potilas ei ole raskaana (HCG) ja tarvittaessa huolehditaan fertilitettiin säilyttämiseksi tarvittavista toimenpiteistä.

Hoito aloitetaan yleensä antrasykliini- ja/tai taksaanipohjaisilla hoidoilla, esim. dosetakseli x 3–4 ja sen jälkeen CEF x 3–4. Taksaania ja antrasykliiniä on myös annosteltu yhtä aikaa, esim. dosetakseli-epirubisiiniyhdistelmä x 6–8. Potilaalle pyritään antamaan kaikki 6–8 solunsalpaajahoidokuuria ennen leikkausta. Hoitovastetta seurataan kliinisesti joka hoitokerralla ja erityisesti paikallisesti edenneissä tapauksissa radiologisilla tutkimuksilla, kuten ultraäänitutkimuksella tai magneetti kuvauksella. Toiseksi viimeisen hoidon yhteydessä, tehdään lähete leikkaukseen (n. 3 vk viimeisestä solunsalpaajahoidosta) ja sädehoitoon (n. 3 vk leikkauksesta).

Kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavia potilaita voidaan hoitaa edellä mainituilla solunsalpaajahoidoilla, mutta platinapohjaisilla hoidoilla on suurempi mahdollisuus saavuttaa täydellinen hoitovaste ja pidempi tautivapaa aika. Vaihtoehtona esim. karboplatiini-

paklitakselyhdistelmä x 3–4, jonka jälkeen adriamysiini-syklofosfamidiyhdistelmä x 3–4. Paklitakselin annos on 80 mg/m<sup>2</sup> viikoittain (x 12). Karboplatiinin annos on AUC 5-6 kolmen viikon välein (x 4) tai AUC 1.5 viikoittain (x 12). Doksorubisiinin annos on 60 mg/m<sup>2</sup> ja syklofosfamidin 600 mg/m<sup>2</sup>. AC hoidossa perinteisesti syklin kesto on 3 viikkoa, mutta yleistilan salliessa, hoito voidaan antaa 2 viikon välein kasvutekijän turvin, mikä parantanee hoitotulosta.


HER2-positiivisen rintasyövän neoadjuvanttihoidossa taksaanin kanssa samanaikaisesti aloitetaan trastutsumabi. Mikäli kyseessä on inflammatorinen, inoperaabeli tai muuten paikallisesti edennyt varhaisvaiheen HER2-positiivinen rintasyöpä, voidaan dosetakseli-trastutsumabiyhdistelmään lisätä pertutsumabi. Pertutusumabin käyttö perustuu tutkimukseen, jossa HER2-reseptorin kaksoissalpauksella, trastutsumabin ja pertutsumabin yhdistelmällä yhdessä dosetakselin kanssa saavutettiin paikallisesti edenneessä ja levinneen vaiheen rintasyövässä elinaikaetu. Taksaanihoitojen jälkeen annettavien antrasykliinipohjaisten hoitojen, esim. CEF x 3–4, aikana ei suositella annettavaksi samanaikaisesti trastutsumabia sydäntoksisuuden vuoksi. Mikäli potilas ei kestä antrasykliinipohjaista hoitoa, voidaan anti-HER2 hoito antaa karboplatiini- paklitakselyhdistelmän kanssa (6-8 sykliä). Postoperatiivisesti annetaan sydämen pumppufunktiota seuraten pitkä trastutsumabi hoito 3 viikon välein niin, että trastutusumabi hoidon kokonaiskesto on yksi vuosi.

Potilailla, joilla HER2-positiivisen rintasyövän neoadjuvanttihoitojen jälkeen todetaan leikkauspreparaatissa jäännöstuumoria, on saavutettu parempi iDFS toteuttamalla adjuvanttihoito trastutsumabi-emtansiini (T-DM1) lääkkeellä trastutsumabin sijaan, mutta tutkimuksen seuranta-aika on lyhyt, vain pieni osa potilaista oli saanut neoadjuvanttivaiheessa kaksoisvasta-ainehoitoa, eikä lääkkeellä ole vielä virallista käyttöaihetta rintasyövän liitännäishoidossa.

Potilaille, joilla on HER2-negatiivinen kasvain ja todetaan leikkauspreparaatissa jäännöskasvainta, voidaan sädehoidon jälkeen antaa kapesitabiini hoito x 6-8. Kapesitabiinin annos on 1250 mg/m<sup>2</sup>, aamuin illoin pv 1-14, sykli 3vk.

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

Potilaille, joilla on hormonireseptoriposiitivinen kasvain, annetaan hormonaalinen hoito normaaliin tapaan. Iäkkäillä potilailla, joiden kasvain on hormonireseptoriposiitivinen ja HER2-negatiivinen ja jakautuvien solujen osuus (esim. Ki67) on alhainen, voidaan neoadjuvanttihoito aloittaa suoraan



hormonaalisella hoidolla. Hormonaalisen hoidon teho voi tulla hyvin hitaasti kuukausien kuluessa, mutta toisaalta hyvä vaste voi kestää vuosia.

*Kirjallisuutta:*

1. Swain SM, Baselga J, Kim SB, ym. (CLEOPATRA Study Group). Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. [N Engl J Med. 2015 Feb 19;372\(8\):724-34.](#)
2. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, ym. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. [Breast Cancer Res Treat. 2014 Apr;144\(2\):223-32.](#)
3. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, ym. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. [JAMA Oncol. 2016 Nov 1;2\(11\):1477-1486.](#)
4. Masuda N, Lee S, Ohtani S, ym. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. [N Engl J Med. 2017 Jun 1;376\(22\):2147-2159.](#)

## **TULEHDUKSELLINEN ELI INFLAMMATORINEN RINTASYÖPÄ**

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

Kaikille tulehduksellista rintasyöpää sairastaville potilaille tehdään levinneisyystutkimuksena vartalon tietokonetomografia ja luuston gammakuvaus. Ennen hoidon aloittamista on suositeltavaa ottaa valokuva rinnasta seuranta varten. Tulehduksellisen rintasyövän hoito toteutetaan samoin periaattein kuin neoadjuvanttihoitossa. Sairauden aggressiivisesta luonteesta johtuen käytetään yhdistelmäsolunsalpaajahoitoja. Hoitovasteen huolellinen seuranta on tärkeää.

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

*Kirjallisuutta*

1. NCCN Guidelines Version 1.2019. Inflammatory breast cancer. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/)
2. Matro J, Li T, Cristofanilli M, Hughes ME, ym. Inflammatory breast cancer Management in the national comprehensive cancer network (NCCN): The disease, the recurrence pattern, and the outcome. *Clin Breast Cancer*. 2015 Feb;15(1):1-7.

**PAIKALLISESTI UUSIUTUNEEN RINTASYÖVÄN HOITO**


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

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

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

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

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



Solunsalpaajahoito on hyödyllinen erityisesti potilailla, joilla uusiutuma on hormonireseptorinegatiivinen. Trastutsumabi annetaan sytostaattihoitoon liitettynä ainakin niille HER2-positiivisille potilaille, jotka eivät ole saaneet sitä aiemmin. HER2-positiivisen rintasyövän paikallisuusiutuman yhtenä hoitovaihtoehtona voi olla pertutsumabin liittäminen dosetakseli-trastutsumabiyhdistelmään solunsalpaajahoidon aikana. Vuoden mittainen single trastutsumabihoito annetaan harkinnan mukaan huomioiden potilaan yleistila, aiemmin saamat hoidot ja sydämen pumppufunktio. Hormonaalista hoitoa suositellaan potilaille, joiden kasvain on hormonireseptoriposiitivinen.

*Kirjallisuutta:*

1. NCCN Guidelines Version 3.2018. Chemotherapy regimens for recurrent or metastatic breast cancer. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/)
2. Aebi S, Gelber M, Stewart J, ym. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):156-63.

## RINTASYÖVÄN LIITÄNNÄISLÄÄKEHOITO

RIIKKA HUOVINEN JA MINNA TANNER

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

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

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

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

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



## LIITÄNNÄISLÄÄKEHOIDON SUUNTAVIIVAT LEVINNEISYYDEN JA BIOLOGISEN RINTASYÖPÄTYYPIN MUKAAN:

### *A. Matala uusiutumisriski (low risk)*

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

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

### *B. Keskikorkea uusiutumisriski (intermediate risk)*

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

- **Hormonaalinen hoito 5 vuotta**

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

- **Solunsalpaajahoito ja hormonaalinen hoito 5 vuotta**

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

### *C. Korkea uusiutumisriski (high risk)*

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

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

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

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

## SOLUNALPAAJAHOITO

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

Hoitovaihtoehtoja:

- Dosemakseli x 3 + CEF75 x 3: dosemakseli 80 mg/m<sup>2</sup> x 3, 3 vk välein + CEF75 x 3, 3 vk välein

- CEF75: syklofosfamidi 600 mg/m<sup>2</sup>, epirubisiini 75 mg/m<sup>2</sup>, fluorourasiili 600 mg/m<sup>2</sup>, 3 vk välein
- CEF60: syklofosfamidi 600 mg/m<sup>2</sup>, epirubisiini 60 mg/m<sup>2</sup>, fluorourasiili 600 mg/m<sup>2</sup>, 3 vk välein (matalampi epirubisiiniannos; ikä, infektioriski)
- CMF: syklofosfamidi 600 mg/m<sup>2</sup>, metotreksaatti 40 mg/m<sup>2</sup>, fluorourasiili 600 mg/m<sup>2</sup>, 3 vk välein (vähemmän vakavia haittoja)
- TC x 4: dosetakseli 75 mg/m<sup>2</sup>, syklofosfamidi 600 mg/m<sup>2</sup>, 3 vk välein (jos epirubisiinia halutaan välttää esim. sydänsairauden johdosta)
- FinXX: dosetakseli 60 mg/m<sup>2</sup> x 3 + kapesitabiini 900 mg/m<sup>2</sup> x 2/vrk 2 vk ajan, 3 vk välein + CEX x 3, 3 vk välein (vaihtoehtona jos korkea uusiutumisriski, esim. kolmoisnegatiivinen).

## TRASTUTSUMABI

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

- Trastutsumabi 6 mg/kg 3 vk välein (ensimmäinen annos 8 mg/kg iv) dosetakselin kanssa, dosetakseli 80 tai 100 mg/m<sup>2</sup> joka 3. vk x 3, minkä jälkeen CEF75 x 3. Antrasykliinihoidon (epirubisiinin) aikana trastutsumabi tauotetaan. Trastutsumabi aloitetaan uudelleen 3 vk kuluttua viimeisestä CEF-hoidosta ja annetaan x 14 (yhteensä yksi vuosi)
- T1b ja T1c N0- asteisen HER2 positiivisen, matalan uusiutumisriskin rintasyövän hoidossa voidaan trastutsumabia käyttää yhdistettynä paklitakseliin, jonka jälkeen trastutsumabia jatketaan yhteensä vuoden ajan (ks. Tolaney ym). Hoito soveltuu myös iäkkäimmille potilaille, joille dosetakseli ei voida käyttää.
- Trastutsumabi voidaan antaa myös ihonalaisesti (sc) 3 vk välein.
- Jos potilaalle ei voi antaa taksaania, annetaan muu solunsalpaajahoido (esim. CEF x 6) ensin, jonka jälkeen trastutsumabi 3 vk välein x 17.



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

### ***Postmenopausaaliset potilaat***

#### Standardi adjuvanttihoito

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

#### Vaihtovuoroinen adjuvanttihoito

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

#### Jatkettu adjuvanttihoito

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

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

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



*Kirjallisuutta:*

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

## LUUSTOLÄÄKKEET LIITÄNNÄISHOIDOSSA

LEENA VEHMANEN

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


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

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

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

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

Liikuntaa, savuttomuutta sekä riittävää kalsiumin (1000 mg/vrk) ja D-vitamiinin (10–20 ug/vrk) saantia suositellaan kaikille. Aromataasinestäjien yhteydessä voi postmenopausaalisille harkita myös osteoporoosilääkitystä, mikäli taustalla on pienienerginen murtuma, T-score on  $\leq -2$  tai lievemmän osteopenian (T-score  $< -1.5$ ) lisäksi muita murtumariskiä lisääviä tekijöitä. Kyseeseen tulee s.c.



denosumabi 60 mg kahdesti vuodessa, p.o. alendronaatti 70 mg tai risedronaatti 35 mg viikoittain tai i.v. tsoledronihappo 5 mg vuosittain. Hampaisto on hyvä tarkistaa ennen luustolääkkeiden aloitusta.

**Taulukko. Murtumariskiä lisääviä tekijöitä**

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

**Kirjallisuutta:**

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

## LUUSTOLÄÄKITYS LEVINNEESSÄ RINTASYÖVÄSSÄ

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

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


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

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

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

Tsoledronihapon teho on samanlainen yhden ja kolmen kuukauden annosvälein, mutta leukanekroosin riski puolittuu harvemmalla annostelulla. Denosumabin indikaation mukainen annosväli on neljä viikkoa. Leukanekroosiriskin vuoksi denosumabinkin annosvälin pidentämistä voi harkita erityisesti luustotaudin rauhallisissa vaiheissa, vaikka sen harvennettua annostelua vasta tutkitaan.





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

*Kirjallisuutta:*

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

# TULEHDUKSELLINEN ELI INFLAMMATORINEN RINTASYÖPÄ

PÄIVI AUVINEN

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

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

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

## *Kirjallisuutta:*

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



# PAIKALLISESTI UUSIUTUNEEN RINTASYÖVÄN HOITO

PÄIVI AUVINEN

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

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

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

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

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

Solunsalpaajahoito on hyödyllinen erityisesti potilailla, joilla uusiutuma on hormonireseptorinegatiivinen. Trastutsumabi annetaan sytostaattihoitoon liitettynä, jos uusiutuma on HER2-positiivnen, eikä potilas ole saanut sitä aiemmin. HER2-positiivisen rintasyövän

paikallisuusiutuman yhtenä hoitovaihtoehtona voi olla pertutsumabin liittäminen dosetakseli-trastutsumabiyhdistelmään solunsalpaajahoidon aikana. Vuoden mittainen trastutsumabihoito annetaan harkinnan mukaan huomioiden potilaan yleistila, aiemmin annetut hoidot ja sydämen toiminta. Hormonaalista hoitoa suositellaan potilaille, joiden kasvain on hormonireseptoriposiitivinen.

*Kirjallisuutta:*

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

# LIITÄNNÄISLÄÄKEHOITO DCIS- JA LCIS-MUUTOKSISSA

ARJA JUKKOLA

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

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

## *Kirjallisuutta:*

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

# LEVINNEEN RINTASYÖVÄN HORMONAALINEN HOITO

RIIKKA HUOVINEN

## Lääkehoidon valinta

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

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

## Levinneisyyden evaluaatio ja hoitovasteen seuranta

Yleisimmät metastaasialueet ovat luusto, keuhkot, ylävartalon imusolmukealueet, iho, maksa ja aivot. Levinneisyystutkimuksina tehdään keuhkokuvaus, maksan ultraäänitutkimus tai vartalon tietokonetomografia ja luuston gammakuvaus. Kasvainmerkkiaineita Ca15-3, CEA tai Ca12-5 voidaan käyttää hoidon vasteen seurannassa, mutta pelkkä merkkiaineen nousu ei ole aihe vaihtaa hoitoa. Hoitovasteen ja potilaan elämän laadun arvioinnissa otetaan huomioon potilaan vointi, seurantaverikokeiden tulokset ja kuvantamistutkimukset, mikä evaluaatio uusitaan yksilöllisesti oireista, hoitomuodosta ja syövän levinneisyydestä riippuen.



## **Postmenopausaaliset potilaat**

Postmenopausaalisilla potilailla ensilinjan hormonaalinen hoito on ei-steroidaalinen aromataasienestäjä, joko anastrotsoli tai letrotsoli. Toisen ja kolmannen linjan hoitoja ovat antiestrogenit tamoksifeeni tai toremifeeni, steroidaalinen aromataasienestäjä eksemestaani, puhdas antiestrogeni fulvestrantti tai progестиini medroksiprogesteroniasetaatti. Hormonaalisen hoidon ja solunsalpaajahoidon samanaikainen käyttö ei tuo merkittävää lisähyötyä, vaan lisää haittavaikutuksia. Potilas voi saada ensilinjassa hormonaalista hoitoa, taudin edetessä solunsalpaajahoidoa, jota jatketaan niin kauan, kunnes haittavaikutukset lisääntyvät tai syöpä lähtee uudelleen etenemään, ja sen jälkeen taas hormonaalista hoitoa. Jos syöpä on edennyt tietyn hormonaalisen lääkkeen aikana, ei samaa lääkettä hyödytä käynnistää myöhemmin uudelleen, mutta voidaan valita lääke, jota potilas ei ole aiemmin saanut. Optimaalista antojärjestystä eri hormonaalisille lääkkeille ei ole pystytty laatimaan. Anastrotsolin ja letrotsolin vaikutusmekanismi on samankaltainen, joten jos syöpä on edennyt letrotsolihoiton aikana metastaatteisessa vaiheessa, ei potilas hyödy anastrotsolista ja päinvastoin.

## **Premenopausaaliset potilaat**

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

## **Yhdistelmähoidot**

Hormonaalisen rintasyöpälääkkeen yhdistämisen CDK4/6 inhibiittoriin palbosiklibiin, ribosiklibiin tai abemasiklibiin on todettu pidentävän syövän etenemättömyysaika useilla kuukausilla verrattuna pelkkään hormonaaliseen hoitoon. CDK4/6 estäjän yhdistäminen aromataasienestäjään tai fulvestranttiin pidentää syövän etenemättömyysaika ensi linjan hoidossa keskimäärin 10 kuukautta, ja toisen linjan hoidossa keskimäärin 6kk verrattuna pelkkään hormonaaliseen hoitoon. mTOR inhibiittori everolimuusia voidaan myös käyttää hormonireseptoriposiitiivisen, HER-2 negatiivisen, edenneen rintasyövän hoitoon

yhdessä eksemestaanin kanssa postmenopausaalisilla naisilla. Pre- tai perimenopausaalisilla potilailla hoitoon liitetään LHRH-analogi tai tehdään munasarjojen poistoleikkaus.

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

#### *Kirjallisuutta:*

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





# LEVINNEEN RINTASYÖVÄN SOLUNSAALPAAJAHOITO

JOHANNA MATTSON

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

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

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

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

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

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

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

Rintasyövän hoitoon on tarjolla useita solunsalpaajia ja solunsalpaajayhdistelmiä. Solunsalpaajan valintaan vaikuttaa, onko tauti uusiutunut liitännäissolunsalpaajahoidon aikana tai pian, alle 6–12 kk

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

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

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

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

#### **Levinneen rintasyövän hoidossa käytettyjä solunsalpaajia ovat:**

Taksaanit: dosetakseli tai potilaalle kevyempänä hoitona viikko-paklitakseli


Antrasykliinipohjainen hoito, esimerkiksi syklofosfamidi-epirubisiini-fluorourasiili-yhdistelmä (CEF) tai adriamysiini-syklofosfamidi (AC) tai potilaalle kevyempänä vaihtoehtona viikko-adriamysiini tai viikko-epiadriamysiini

Kapesitabiini yksittäisaineena tai yhdistelmähoidossa esimerkiksi dosetakselin tai vinorelbiinin kanssa

Eribuliini

Vinorelbiini tai vinorelbiinipohjainen yhdistelmähoito kuten vinorelbiini-metotreksaatti-fluorourasiili (VMF)

Gemsitabiini yhdistettynä esimerkiksi paklitakseliin, karboplatiiniin tai sisplatiiniin



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

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

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

BRCA1/2 -geenivirheen kantajilla saadaan levinneen rintasyövän hoidossa karboplatiinilladosetakselia enemmän vasteita. BRCA1/2 -geenimutaation kantajilla voidaan ensimmäisen linjan hoitona käyttää karboplatiinia sisältävää hoitoa, kuten karboplatiini-

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

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

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

#### *Kirjallisuutta:*

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



# HER2-POSITIIVISEN LEVINNEEN RINTASYÖVÄN HOITO

MINNA TANNER

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

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

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

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

Aivoetäpesäkkeiden hoitoon suositellaan sädehoitoa. Metastaasikirurgiaa suositellaan harkittavaksi ennen sädehoitoa, jos potilaan aivoetäpesäkkeet ovat operoitavissa ja potilaan ekstrakraniaalinen tauti on hyvin kontrollissa. Sädehoidon jälkeen hoitoa voidaan jatkaa sillä yhdistelmällä, jolla tauti on

muutoin pysynyt kontrollissa, esim. trastutsumabilla yhdistettynä solunsalpaajaan tai hormonaaliseen hoitoon.

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

*Kirjallisuutta:*

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

# LEVINNEEN RINTASYÖVÄN PALLIATIIVINEN HOITO

MARIA TENGSTROM, MARJUT LEIDENIUS, OUTI LAHDENPERÄ JA LEENA VEHMANEN

## PALLIATIIVINEN SÄDEHOITO

Palliatiivista sädehoitoa voidaan antaa lievittämään oireita seuraavissa tilanteissa:

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

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

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

## ETÄPESÄKKEET AIVOISSA TAI SELKÄYDINKANAVASSA

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

Kirurgista hoitoa puoltavia tekijöitä ovat tarve nopeaan dekompressioon vaikeiden tai nopeasti etenevien neurologisten oireiden takia ja metastasiin suuri koko (yli 3,5 cm) ja suotuisa sijainti operatiivisen hoidon kannalta. Leikkauksessa saadaan etäpesäkkeestä histologinen varmennus.

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

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

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

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

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

## **LEVINNEEN RINTASYÖVÄN LEIKKAUSHOITO**

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

Joissakin tapauksissa luustoetäpesäkkeiden kirurginen hoito on aiheellista, jos kyseessä on kantava luu tai ilmeinen murtumavaara. Etäpesäkkeet selkäydinkanavan alueella voivat vaatia neurokirurgista operaatiota, jos ne aiheuttavat selkäydinkompression, instabiliteetin tai akuutin paraplegian.

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

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





## PLEURANESTEILY JA ASKITES

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

## KIVUN LÄÄKKEELLINEN HOITO

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

### *Kirjallisuutta:*

1. Chow E, Harris K, Fan G, ym. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 10;25(11):1423-36.
2. Tsao MN, Rades D, Wirth A, ym. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2012 Jul-Sep;2(3):210-225.
3. Eija Kalso. Syöpäkivun lääkehoito. Lääkärin käsikirja 2009.
4. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, ym. Early follow up of a randomized trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer; Turkish study (protocol MF07-01). SABCS Abstract [S2-03].
5. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, ym. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(13):1380-8.

# LUUSTOLÄÄKITYS LEVINNEESSÄ RINTASYÖVÄSSÄ

LEENA VEHMANEN

Luustoon levinneen rintasyövän hoidossa käytetään syöpälääkityksen ohessa tukihoidona osteoklastiaktiivisuutta hillitseviä bisfosfonaatteja tai RANK-ligandia estävää denosumabia. Luustolääkkeet vähentävät haitallisten luutapahtumien kuten patologisen murtuman, medullakompression tai hyperkalsemian riskiä sekä palliatiivisen sädehoidon ja kirurgian tarvetta.


Bisfosfonaateista paras teho on suonensisäisesti annosteltavalla tsoledronihapolla, joka miltei puolittaa luukomplikaation riskin. Peroraalisista bisfosfonaateista luustometastaasien hoidossa käytetään klodronaattia ja ibandronaattia. Ibandronaatti vähentää luustotapahtumia lähes tsoledronihapon veroisesti, mutta klodronaatin teho on vaatimattomampi.

Ihonalaisesti annosteltava denosumabi vähentää luustotapahtumien riskiä bisfosfonaatejakin tehokkaammin. Yli 2000 rintasyöpäpotilaan tutkimuksessa luukomplikaatioita ilmeni 31 %:lla denosumabin ja 36 %:lla tsoledronihapon aikana (absoluuttinen hyöty 5 %).

Luustolääkkeen tehon lisääntyessä myös riski hoidon haitoista kasvaa. Vaikein luustolääkkeisiin liittyvä pitkäaikaishaitta on leukaluukuolio (ONJ = osteonecrosis of the jaw). Denosumabilla hoidetuilla rintasyöpäpotilailla leukaluukuolion riski ylittää 5 % jo muutamassa vuodessa, mutta peroraalisten bisfosfonaattien yhteydessä ONJ on harvinainen. Leukaluukuolio jää hoidosta huolimatta krooniseksi yli puolella potilaista. Denosumabin aiheuttama leukaluukuolio näyttää paranevan useammin kuin tsoledronihappoon liittyvä.

Luustoon levinnyttä rintasyöpää sairastavan elinajanodote voi olla pitkä. Luustolääkkeillä ei ole vaikutusta levinneen syövän ennusteeseen, joten hoidon haittoihin tulee kiinnittää erityistä huomiota ja suunnitella luustolääkitys komplikaatoriskin mukaan. Pienialaisessa skleroottisessa metastasoinnissa voidaan tilannetta seurata tai aloittaa peroraalinen bisfosfonaatti. Laajan lyyttisen metastasoinnin yhteydessä denosumabi tai tsoledronihappo pienentävät murtumariskiä tehokkaimmin.

Leukaluukuolion riski lisääntyy potentin luustolääkkeen kumulatiivisen annoksen kasvaessa. Tsoledronihappo on yhtä tehokasta yhden ja kolmen kuukauden välein annosteltuna ja harvempaan



annosteluun liittyy puolet pienempi riski leukanekroosista. Denosumabin indikaation mukainen annosväli on neljä viikkoa. Leukanekroosiriskin vuoksi denosumabinkin annosvälin pidentämistä voi harkita, vaikka harvennettua annostelua vasta tutkitaan.

Potilas tulee ohjata hammaslääkärin arvioon ennen luustolääkkeen aloitusta. Hampaanpoisto monikymmenkertaistaa luustolääkkeisiin liittyvän ONJ-riskin. Hampaanpoiston yhteydessä luustolääke tauotetaan mahdollisuuksien mukaan kolme kuukautta ennen ja jälkeen toimenpiteen.

Luustolääkitys voi aiheuttaa hypokalsemiaa ja munuaishaittoja, joten peroraalista kalsium- ja D-vitamiinilisää (vähintään 1000 mg kalsiumia ja 20 ug D-vitamiinia/vrk) sekä veren kalsium- ja munuaisarvojen seuranta suositellaan. Hypokalsemia on tavallisempi denosumabin ja akuutin faasin reaktiot kuten kuume tsoledronihapon aloituksen yhteydessä.

#### *Kirjallisuutta:*

1. Wong M, Stockler M ja Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. [Cochrane Database Syst Rev. 2017 Oct 30;10:CD003474.](#)
2. Palmieri C, Fullarton J ja Brown J. Comparative efficacy of bisphosphonates in metastatic breast and prostate cancer and multiple myeloma: a mixed-treatment meta-analysis. [Clin Cancer Res. 2013 Dec 15;19\(24\):6863-72](#)
3. Martin M, Bell R, Bourgeois H, ym. Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. [Clin Cancer Res. 2012 Sep 1;18\(17\):4841-9.](#)
4. Stopeck A, Fizazi K, Body J, ym. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. [Support Care Cancer. 2016 Jan;24\(1\):447-455.](#)
5. Lipton A, Steger G, Figueroa J, ym. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. [J Clin Oncol. 2007 Oct 1;25\(28\):4431-7.](#)

## PERINNÖLLINEN RINTASYÖPÄ

PEETER KARIHTALA, MINNA PÖYHÖNEN JA KRISTIINA AITTO MÄKI


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

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

Potilaan periytyvän rintasyöpäalttiuden arviointi perustuu potilaan omaan ja lähisuvun syöpäanamneesiin.

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

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

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

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

## **RISKIÄ VÄHENTÄVÄ MASTEKTOMIA**

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

## **EHKÄISEVÄ MUNANJOHTIMIEN JA MUNASARJOJEN POISTO**

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

## PERINNÖLLISEN RINTASYÖVÄN HOITO

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

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


## PERINNÖLLISEN RINTASYÖVÄN SEURANTA

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

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

Kohtalaisen rintasyöpäriskin omaaville potilaille suositellaan mammografia- ja ultraäänitutkimusta vuosittain 40-59-vuotiaana ja tämän jälkeen seulontamammografioihin osallistumista. Kohtalaisen rintasyöpäriskin omaaville potilaille em. seuranta voidaan aloittaa jo 30-vuotiaanakin, jos tämä on sukutausta huomioiden aiheellista.

Jos edellä mainitut perinnöllisen rintasyövän seulontakriteerit täyttyvät, mutta henkilön suvussa ei todeta altistavaa geenivirhettä, suositellaan rintojen omatoimista tutkimista kuukausittain nuoresta



iästä lähtien. Lisäksi suositellaan mammografiaa, rintojen ultraäänitutkimusta ja kliinistä tutkimusta tehtäväksi vuosittain avoterveydenhuollossa 5 vuotta aikaisemmin kuin suvun nuorin sairastunut, ei kuitenkaan ennen 30 ikävuotta. Jos mammografia ja rintojen ultraäänitutkimus ovat vaikeita tulkita, suositellaan magneettikuvausta. Tehostettu gynekologinen seuranta on tarpeen vain, jos suvussa esiintyy munasarjasyöpää.

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

#### *Kirjallisuutta:*

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

## MIESTEN RINTASYÖPÄ

JOHANNA MATTSON

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

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


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

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

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

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





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

Rintasyöpään sairastunut mies pitää aina lähettää perinnöllisyyspoliklinikan konsultaatioon.

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

*Kirjallisuutta:*

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

# RINTASYÖPÄPOTILAAN SEURANTA LIITÄNNÄISHOITOJEN JÄLKEEN

RIIKKA HUOVINEN

## SEURANNAN TARKOITUS


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

## SEURANNAN TOTEUTUS

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

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

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



Seurantakäynnillä varmistetaan potilaan toipuminen solunsalpaaja- ja sädehoidosta ja hormonaalisen lääkkeen sopivuus. Kontrollikäynnillä tehdään kliininen tutkimus ja palpoidaan rinnat, leikkausalue ja ylävartalon imusolmukealueet ja tarkistetaan, ettei arpien kiristys haittaa yläraajan liikkeitä. Tarvittaessa arvioidaan fyysisen ja psyykkisen kuntoutuksen tarve.

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

## **RINTAKUVAUSSEURANTA**

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

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

## **MUUT TUTKIMUKSET SEURANNAN AIKANA**

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

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

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


### HOITOJEN JÄLKEISIÄ ONGELMIA

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

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

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

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



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

## **RINTASYÖVÄN UUSIUTUMINEN TAI SEN EPÄILY**

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

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

### *Kirjallisuutta:*

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

# RINTASYÖPÄ JA RASKAUS

RIIKKA HUOVINEN

## RASKAUS SAIRASTETUN RINTASYÖVÄN JÄLKEEN

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

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

Yhä useammin tulee tilanteita, joissa rintasyövän sairastanut nainen toivoo lasta. Ensiraskaus on väestössä siirtymässä vanhemmalle iälle, ja 15 % rintasyövästä todetaan alle 45-vuotiailla, joten lapsettomia rintasyöpäpotilaita on enemmän kuin aiemmin. Missään seuranta tutkimuksessa ei ole todettu raskauden huonontavan rintasyövän ennustetta. Monissa tutkimuksissa on rintasyövän jälkeen synnyttäneillä ollut parempi rintasyövän ennuste kuin muilla rintasyöpäpotilailla. Taustalla

vaikuttaa se, että hyvän ennusteen potilaat eivät tarvitse sytostaattihoidoa, ja se, että itsensä terveeksi tuntevat uskaltavat yrittää raskautta (healthy mother effect). Elinajan ennuste on kuitenkin syövän takia keskimääräistä huonompi kuin taustaväestöllä. Laajan kohorttitutkimuksen mukaan 15 % rintasyövän sairastaneista äideistä ei nähnyt lapsensa 15-vuotissyntymäpäivää. Mitä pidempi aika rintasyövän hoidoista oli kulunut ennen synnytystä, sen parempi ennuste sekä lapsella että äidillä. Naisilla, joilla oli neljän vuoden viive rintasyövästä synnytykseen, oli parempi ennuste kuin niillä,



joilla viive oli 1–2 vuotta. Kuolleisuus oli kuitenkin taustaväestöön verrattuna seitsenkertainen tässäkin ryhmässä.

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

## **FERTILITEETTINEUVONTA ENNEN RINTASYÖPÄHOITOJA JA HOITOJEN JÄLKEEN**

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

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

## **VAHINGOSSA RASKAAXI RINTASYÖPHOITOJEN AIKANA**

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

lopetetaan tamoksifeeni neljä viikkoa ennen ehkäisystä luopumista. Eläinkokeissa tamoksifeeni on aiheuttanut genitaalisanomaliaita. Retrospektiiviseen aineistoon perustuvan tiedon perusteella raskautta voi kuitenkin jatkaa.

## RASKAUDEN AIKANA TODETTU RINTASYÖPÄ

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


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

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

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

Solunsalpaajahoidon ajoitus on kuitenkin ratkaiseva. Solunsalpaajahoidoita voidaan suhteellisen turvallisesti toteuttaa raskausviikoilla 20–35. Sikiön organogeneesi on valmis 16. raskausviikkoon mennessä. Ennen tätä ajankohtaa solunsalpaajahoidoita ei pidä antaa. Solunsalpaajahoidoita pitää keskeyttää 35. raskausviikolla tai 3 viikkoa ennen synnytystä. Sikiön kannalta suurin riski on





ennenaikaisuus, joten pitää pyrkiä täysiaikaiseen, vähintään 35 viikkoa kestäneeseen raskauteen. Solunsalpaajahoidon tukihoitoina voidaan käyttää ondansteronia, loratsepaamia ja metyyliiprednisonia. Hormonaalista hoitoa ei voida käyttää raskauden aikana, joten se käynnistetään synnytyksen jälkeen. Imetys ei tässä tapauksessa ole mahdollista.

*Kirjallisuutta:*

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

# RINTASYÖPÄPOTILAAN HORMONIKORVAUSHOITO JA VAIHDEVUOSIOIREIDEN HOITO

ARJA JUKKOLA-VUORINEN

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

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

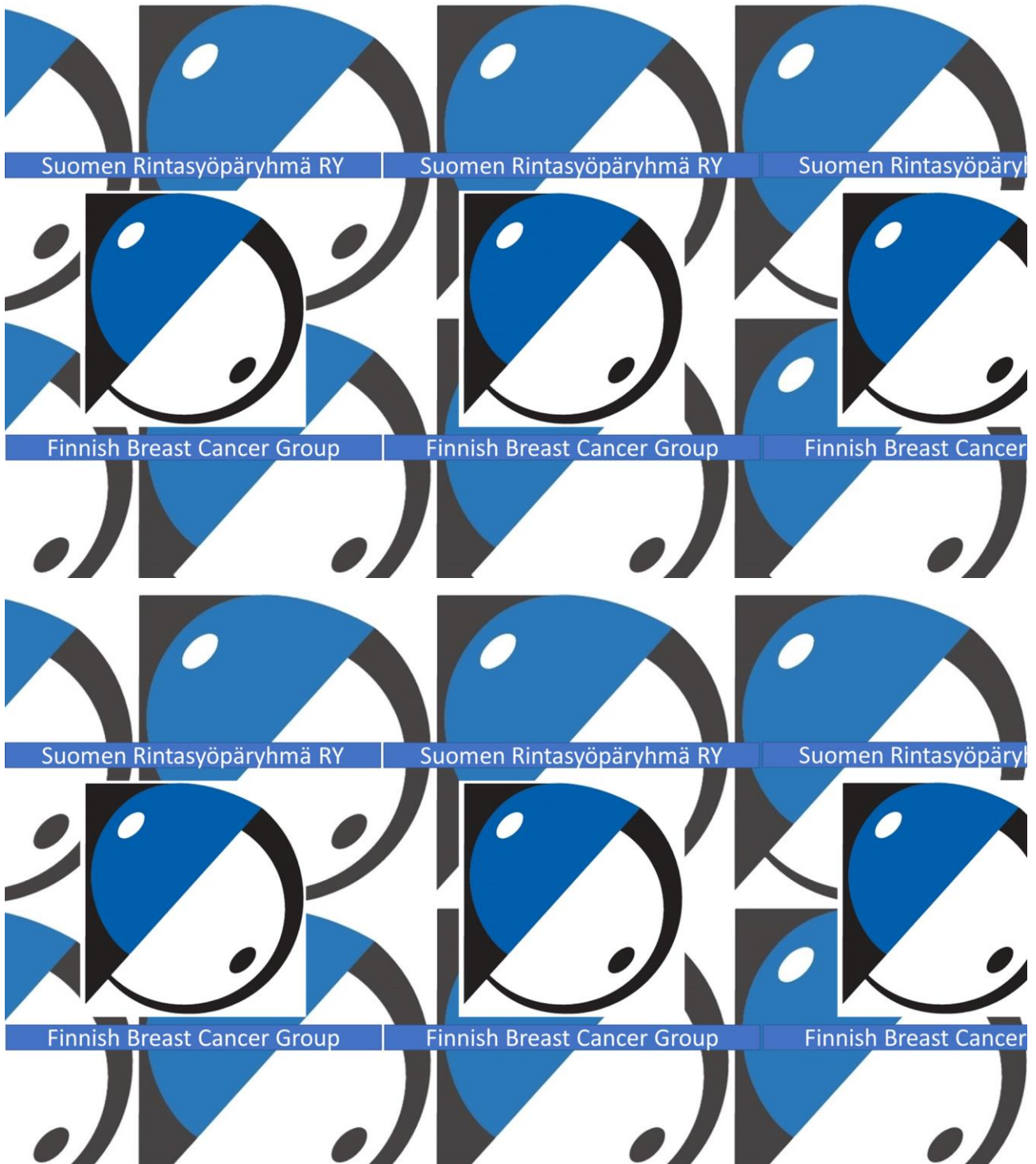
Vaginaalisena paikallishoitona voidaan käyttää estriolia pahan atrofisen vaginiitin estämiseksi. Tamoksifeenilla on estrogeeni vaikutusta vaginaan, joka estää osittain oireita. Tamoksifeenihoidon aikana voidaan käyttää vaginaalista estriolia. Jos aromataasinestäjähoidon aikana potilaalla on vaikeita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

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



*Kirjallisuutta:*

1. Chlebowski RT, Anderson GT. Changing concepts: Menopausal hormone therapy and breast cancer. [J Natl Cancer Inst. 2012 Apr 4;104\(7\):517-27.](#)
2. Soini T, Hurskainen R, ym. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: a nationwide cohort study. [Acta Oncol 2016;55\(2\):188-192.](#)
3. Lyytinen H,K, Dyba T, ym. A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: Intrauterine system carries a risk as well. [Int J Cancer. 2010 Jan 15;126\(2\):483-9.](#)



Taitto ja ulkoasu M Sudah