

Rintadiagnostiikan opas

3. painos



SISÄLLYSLUETTELO

1.	JOHDANTO.....	5
2.	YLEISTÄ RINTASYÖVÄSTÄ.....	6
3.	RINTASYÖVÄN ENNUSTETEKIJÄT JA LUOKITTELUPERUSTEET	6
4.	RINTASYÖVÄN pTNM- LEVINNEISYYSLUOKITUS.....	11
5.	LEVINNEISYYSSASTE (STAGE)	13
6.	RINTASYÖVÄN BIOLOGISET ALATYYPIT.....	14
7.	LIITÄNNÄISLÄÄKEHOIDON SUUNTAIVIIVAT	15
8.	INVASIIVINEN KARSINOOMA NST.....	16
	8.1. Harvinaiset invasiivisen karsinooman NST morfologiset variantit.....	16
9.	ERITYISET ALATYYPIT.....	17
	9.1. Invasive lobular carcinoma (ILC).....	17
	9.2. Tubular carcinoma and cribriform carcinoma	17
	9.3. Carcinoma with medullary feature.....	18
	9.4. Metaplastic carcinoma.....	18
	9.5. Carcinomas with apocrine differentiation.....	19
	9.6. Salivary gland/skin adnexal type tumors.....	19
	9.7. Adenoid cystic carcinoma (ACC).....	19
	9.8. Mucoepidermoid carcinoma.....	19
	9.9. Polymorphous carcinoma.....	20
	9.10. Mucinous carcinoma and carcinomas with signet-ring-cell differentiation	20
	9.11. Carcinomas with neuroendocrine features	20
	9.12. Invasive papillary carcinoma.....	20
	9.13. Invasive micropapillary carcinoma	21
	9.14. Inflammatory carcinoma.....	21
	9.15. Bilateral breast carcinoma and non-synchronous breast carcinoma.....	21
	9.16. Exceptionally rare types and variants.....	22
10.	LOBULAARINEN NEOPLASIA	23
11.	INTRADUKTAALISET PROLIFERATIIVISET LEESIOT.....	24
	11.1. Usual ductal hyperplasia.....	24
	11.2. Columnar cell lesions.....	24
	11.3. Atypical ductal hyperplasia (ADH).....	25

11.4. Ductal carcinoma in situ.....	25
11.5. Microinvasive carcinoma.....	26
12. INTRADUKTAAISET PAPILLAARISET LEESIOT.....	27
12.1. Intraductal papilloma.....	27
12.2. Intraductal papillary carcinoma.....	27
12.3. Encapsulated papillary carcinoma.....	27
12.4. Solid papillary carcinoma.....	28
13. HYVÄNLAATUINEN EPITELIAALINEN PROLIFERAATIO.....	29
13.1. Adenosis, sclerosing adenosis and apocrine adenosis.....	29
13.2. Microglandular adenosis, atypical microglandular adenosis, and microglandular adenosis with carcinoma.....	29
13.3. Radial scar and complex sclerosis lesions.....	30
13.4. Tubular adenoma.....	30
13.5. Lactating adenoma.....	30
13.6. Apocrine adenoma.....	30
13.7. Ductal adenoma.....	30
13.8. Pleomorphic adenoma.....	30
14. MYOEPITELIAAISET JA EPITELIAALI-MYOEPITELIAAISET LEESIOT.....	31
14.1. Myoepithelial and epithelial-myoepithelial lesions.....	31
14.2. Adenomyoepithelioma and adenomyoepithelioma with carcinoma.....	31
15. MESENKYMAALAISET TUUMORIT.....	32
15.1. Nodular fasciitis.....	32
15.2. Benign vascular lesions.....	32
15.3. Angiomatosis.....	32
15.4. Atypical vascular lesions.....	32
15.5. Pseudonodular stromal hyperplasia PASH.....	32
15.6. Myofibroblastoma.....	32
15.7. Desmoid-type fibromatosis.....	33
15.8. Inflammatory myofibroblastic tumour.....	33
15.9. Lipoma.....	33
15.10. Granular cell tumour and benign peripheral nerve-sheath tumours.....	33
15.11. Angiosarcoma.....	34
15.12. Liposarcoma.....	34

15.13.	Rhabdomyosarcoma.....	34
15.14.	Osteosarcoma	34
15.15.	Leiomyoma and leiomyosarcoma.....	34
16.	FIBROEPITELIAALISET TUUMORIT	35
16.1.	Fibroadenoma.....	35
16.2.	Phyllodes Tumours.....	36
16.3.	Hamartoma	36
17.	NÄNNIN TUUMORIT	37
17.1.	Nipple adenoma.....	37
17.2.	Syringomatous tumour.....	37
17.3.	Paget disease of the nipple.....	37
18.	LYMFROIDIT JA HEMATOPOIEETTISET TUUMORIT	38
19.	METASTAASIT RINNAN ULKOPUOLISISTA KASVAIMISTA	38
20.	MIEHEN RINTAMUUTOKSET.....	39
20.1.	Gynaecomastia	39
20.2.	Miehen rintatumorit.....	39
21.	MUUT TILAT.....	40
21.1.	Fibrokystiset muutokset.....	40
21.2.	Juveniili papillomatoosi.....	40
21.3.	Epätyypilliset kystat.....	40
21.4.	Mikrokystat.....	41
21.5.	Rintojen nodulaarinen musinoosi.....	41
21.5.	Rintarauhaskudosten kehityspoikkeamat.....	41
21.6.	Murrosiän makromastia.....	41
21.7.	Mastiitti	42
21.8.	Galactocele	42
21.9.	Granulomatoottinen lobulaari mastiitti.....	42
21.10.	Mondorin tauti.....	42
21.11.	Duktektasia.....	43
21.12.	Rasvanekroosi.....	43
21.13.	Diabeettinen mastopatia	43
21.14.	Mukosele.....	43
22.	TUUMORISYNDROOMAT	44

Osa 2 Kuvantaminen.....	46
1. RADIOLOGISET TUTKIMUKSET.....	46
2. RINTASYÖVÄN SEULONTA.....	47
3. BI-RADS: BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM.....	50
3.1 BI-RADS ja mammografia.....	52
3.2 BI-RADS ja UÄ.....	54
3.3 BI-RADS ja MRI.....	54
3.4 Arviointikriteerien erityispiirteet.....	56
4. MIEHEN RINTAMUUTOKSET.....	59
5. RINTOJEN MRI.....	59
5.1 MRI:n tutkimusindikaatiot.....	61
5.1.1 Diagnostiikkaindikaatiot.....	61
1. Kainalometastasointi, primääri rintatuumori tuntematon.....	61
2. Tuumorin vasteen arviointi neoadjuvanttihoidolle.....	61
3. Aikaisemmin hoidetun rintasyövän residiviin seuranta.....	62
4. Erittävän rinnan tutkiminen.....	63
5. Soveltuvuus totaaliin ihoa säästävään mastektomiaan.....	68
6. Pagetin tauti.....	70
7. Perinteisillä tutkimusmenetelmillä epäselviksi jääneet löydökset.....	72
8. Riskileesioiden arviointi.....	72
9. Postoperatiivinen residuaalituumori.....	73
10. Retroglandulaarituumorit.....	73
11. Preoperatiivinen MRI rintasyövän paikallisen levinneisyyden arvioinnissa.....	73
5.1.2 Seulontaindikaatiot.....	76
a. korkean riskin potilaat.....	76
b. Proteesirinta.....	79
c. Kontralateraalirinnan piilevän syövän toteaminen.....	79
6. DIFFUUSIO; Diffusion Weighted MRI.....	81
7. BIOPSIAT.....	82
8. RINTASYÖVÄN LEVINNEISYYS KAINALON IMUSOLMUKKEISIIN.....	84
9. KIRJALLISUUSLÄHTEET.....	91

1. JOHDANTO

Rintasyöpä on naisten yleisin syöpä, työikäisten naisten yleisin kuolinsyy. Sen insidenssi kasvaa vuosittain. Suomessa todetaan vuosittain yli 4000 uutta rintasyöpää. Rintasyövän ennuste on hyvä ja paranee edelleen kehittyneiden onkologisten hoitojen ansiosta. Myös rintasyöpä sairauksien varhaisdiagnoosi ja preoperatiiviset levinneisyys selvittelyt ovat kehittyneet viime vuosina.

Kansainvälisten suositusten mukaisesti rintakeskuksissa tulisi olla moniammatillinen rintaryhmä, joka vastaa rintasyöpä sairauksien diagnostiikasta ja hoidosta. Tästä on muodostunut oma suppea erityisosaamisalueensa, jonka jäsenet ovat eri klinisten alojen asiantuntijoita ja joiden yhdessä käyttämä terminologia ja toimintatavat ovat vakiintuneita, mutta jäävät vieraammiksi muille terveydenhuollon ammattilaisille. Rintasyövän diagnostiikkaan ja hoitoon liittyviä kansainvälisiä suosituksia on paljon. Suomessa on aiemmin julkaistu Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n tekemä Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus. Tämä on käytännönläheinen suositus rintasyöpä diagnostiikkaa tekeville ja rintasyöpäpotilaita hoitaville lääkäreille ja käsittelee suppeasti pääosin rintasyövän ja riskimuutosten diagnostiikkaa, hoitoa ja seurantakäytäntöjä. Lisäksi sairaanhoitopiireissä on omia suosituksia.

Rintadiagnostiikassa tulee kuitenkin vastaan paljon muita sellaisia tilanteita, joissa olisi avuksi jos ohjeistus ja toimintastrategia olisivat helposti käytettävissä näyttöön perustuvien tietojen perusteella. Nyt valmistunut opas on tarkoitettu avuksi näihin tilanteisiin. Radiologisten ja histologisten löydösten vertailu toisiinsa on rintasyöpä sairauksien diagnostiikassa nykyään arkipäivää. Rintasyövän terminologiaa koskeva perustietämys sekä histologisessa että radiologisessa diagnostiikassa on erittäin tärkeää, ei ainoastaan rintaryhmän jäsenille, vaan myös muille terveydenhuollon ammattilaisille. Näin diagnostiikka- ja hoitoketju voidaan saada toimimaan mahdollisimman saumattomasti.

Tämän oppaan ensimmäisessä osassa on perustietoa rintasyövästä ja sen luokittelusta sekä histologiasta WHO:n luokittelun mukaisesti. Lisäksi referoidaan tiettyjen rintamuutosten hoitoa tai seurantasuosituksia koskevaa kirjallisuutta. Toisessa osassa esitellään rintasyöpä sairauksien diagnostiikan ja kuvantamisen erityispiirteitä. Uusista tai kiistanalaisista aiheista on tehty laajat kirjallisuuskatsaukset, jolloin lukija voi tarvittaessa syventyä aiheisiin kirjallisuusluettelon avulla. Lähteisiin on sähköisessä versiossa linkki joko suoraan artikkeliin tai PubMedin abstraktiin.

Tässä oppaassa noudatetaan kansallisia ja kansainvälisiä suosituksia. Työn laatua ja sisältöä kehitetään jatkuvasti. Oheinen opas on sekä kompakti oppikirja että katsaus terminologias- ta ja rintadiagnostiikan nykytilasta kaikille rintaryhmien jäsenille, rintaradiologiaan erikoistuneille, terveydenhuollon ammattihenkilöstölle sekä muille rintasyöpä asioista kiinnostuneille.

Kiitän professori Ritva Vannista, LT Anna Sutelaa, Dosentti Vesa Kärjää, Dosentti Päivi Heikkilää, LT Kirsi Hämäläistä, LT Reijo Sirosta, LL Sarianna Joukaista sekä KYS:n rintaryhmää tekstin editointivaiheessa saamistani arvokkaista kommentteista.

Palautetta pyydän ystävällisesti osoittamaan allekirjoittaneelle.

Kuopiossa 14.5.2014

Mazen Sudah

Osastonylilääkäri, KYS

mazen.sudah@kuh.fi

2. YLEISTÄ RINTASYÖVÄSTÄ

Lähde: Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka ja hoitosuositus

Rintasyöpä on yleisin naisten syöpä ja syöpäkuolemien aiheuttaja maailmassa. Noin 23 % kaikista naisten syövistä on rintasyöpiä ja noin 14 % naisten syöpäkuolemista on rintasyövän aiheuttamia. Rintasyöpä yleistyy maailmanlaajuisesti. Riski sairastua rintasyöpään elämän aikana on Suomessa noin 11 %, eli noin joka yhdeksäs suomalaisnainen sairastuu rintasyöpään.

Rintasyöpään sairastuneen ennuste on Suomessa Euroopan parhaimpia. Suomen Syöpärekisterin mukaan suhteellinen 5-vuotiselossaololuku normaaliväestöön verrattuna vuosina 2007–2009 oli 89 %. Edelleen hieman alle 900 naista menehtyy vuosittain rintasyöpään.

Rintasyövän riskitekijöitä tunnetaan useita. Niistä mainittakoon varhainen menarkeikka, lapsettomuus, ensisynnytys myöhäisellä iällä, korkea vaihdevuosi-ikä, mammografiassa todettu tiivis rintakudos, postmenopausaalisilla naisilla veren suuri estrogeenipitoisuus, lihavuus, runsas alkoholin käyttö ja nuorella iällä annettu rinnan alueen sädehoito. Monilla sairastuneista (arvion mukaan peräti 70–80% tapauksista) ei silti ole yhtään tunnettua riskitekijää, joten osa riskitekijöistä on tuntemattomia. Periytyvän rintasyövän taustalla tunnetaan muutamia alttiusgeenejä, näistä BRCA1 ja BRCA2 ovat ylivoimaisesti tärkeimmät. Osa syövistä saattaa syntyä sattumalta ilmaantuneiden mutaatioiden seurauksena. Rintasyövän riskitekijät saattavat vaihdella syövän eri biologisissa alatyypeissä.

Bilateraalinen profylaktinen mastektomia pienentää rintasyöpävaaraa noin 90 %, ja muna-sarjojen poisto noin 50 %. Näitä leikkauksia käytetään hoidettaessa periytyvää rintasyöpää.

Imetys pienentää rintasyöpävaaraa. Vaaraa pienentää myös säännöllinen liikunta ja mahdollisesti runsaasti vihannetta sisältävä dieetti, joka auttaa ylläpitämään normaalipainoa. Viiden vuoden ajan käytetty tamoksifeeni tai raloksifeeni pienentävät rintasyöpään sairastumisen vaaraa noin 50 %.

3. RINTASYÖVÄN ENNUSTETEKIJÄT JA LUOKITTELUPERUSTEET

Lähde (18): IAP/ Suomen osasto

Rintasyövän ennustetekijöillä tarkoitetaan invasiiviseen rintasyöpään liittyviä tekijöitä, joiden esiintyminen liittyy syövän uusiutumisen todennäköisyyteen tai rintasyöpäkuoleman vaaraan. Samat tekijät voivat ennustaa syövän uusiutumista (prognostiset tekijät) ja hoitovastetta (prediktiiviset tekijät). Seuraavat ennustetekijät määritetään rutiinisti invasiivisista rintasyövistä ja sisällytetään PAD-lausuntoon: kasvaimen suurin läpimitta, kinalon imusolmukemetastasointi, histologinen erilaistumisaste, kasvainsolukon imu- tai verisuoni-invaasio sekä epidermisinvaasio, estrogeenireseptori-, progesteronireseptori- ja proliferaatioantigeenivärjykset sekä HER2-onkogeenin ilmentyminen. Multifokaalisissa karsinoomissa on suositeltavaa tehdä reseptorimääritykset useammasta tuumorista, mikäli näiden alatyypin gradus poikkeavat oleellisesti kookkaimmasta tuumoripesäkkeestä.

Duktaalinen invasiivinen karsinooma luokitellaan WHO:n pisteytysjärjestelmän muunnelman perusteella.

Seuraaville parametreille annetaan pisteitä yhdestä kolmeen:

1. Tubulusmuodostus:

Yli 75 % tuumorista muodostaa tubuluksia	= 1 piste
10 - 75 % tuumorista muodostaa tubuluksia	= 2 pistettä
Alle 10 % tuumorista muodostaa tubuluksia	= 3 pistettä

2. Tumapleomorfia:

Pienet säännöllisen muotoiset solut	= 1 piste
Kohtalainen tumien koon kasvu ja vaihtelu, pieni nukleoli	= 2 pistettä
Huomattava vaihtelu, prominentti nukleoli	= 3 pistettä

3. Mitooseja/10 HPF (objektiivi x40) aktiivisimmalla alueella yleensä tuumorin reunassa

Pisteet erillisen taulukon mukaisesti (<http://iap.yhdistysavain.fi/>), luokitusperusteita)

Pisteet 1 - 3 lasketaan yhteen ja gradus muodostuu seuraavasti:

Gradus I	hyvin erilaistunut	3 - 5 pistettä
Gradus II	kohtalaisesti erilaistunut	6 - 7 pistettä
Gradus III	huonosti erilaistunut	8 - 9 pistettä

Duktaalinen in situ -karsinooma gradeerataan tumamorfologian ja luminaalisen nekroosin perusteella.

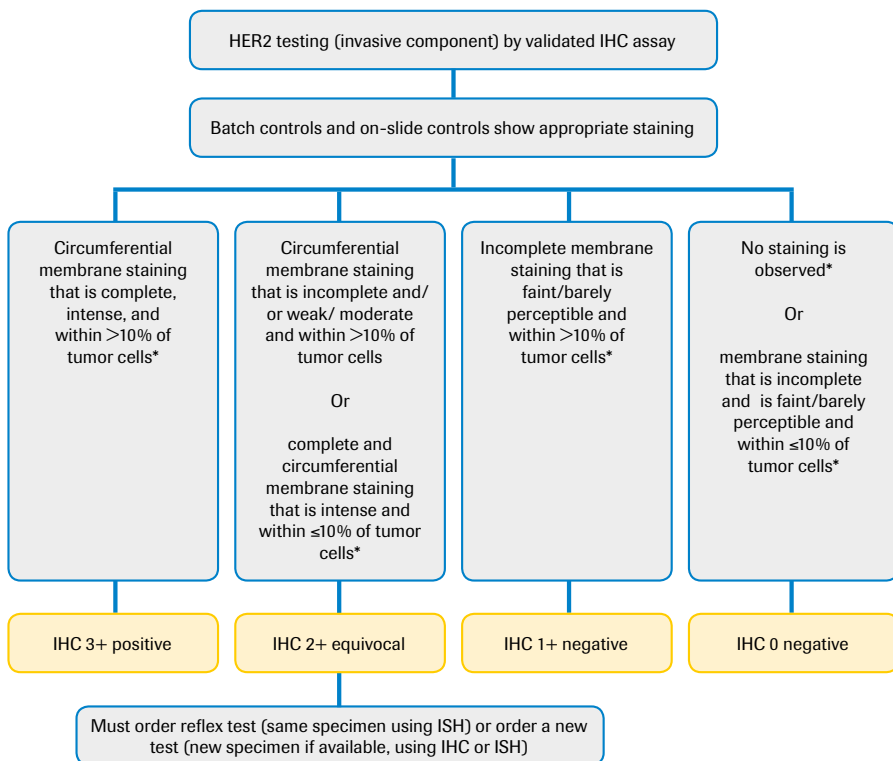
Gradus I	Lievä tuma-atypia ilman nekroosia
Gradus II	Lievä tuma-atypia ja nekroosi Kohtalainen tuma-atypia ilman nekroosia Kohtalainen tuma-atypia ja nekroosi
Gradus III	Vahva tuma-atypia ilman nekroosia Vahva tuma-atypia ja nekroosi

Invasiivisen lobulaarisen karsinooman kohdalla WHO 2013 - luokitus korostaa sitä, että gradeeraus on ongelmallista, sillä tubulusmuodostus puuttuu siitä aina. Vaikka lobulaarinen karsinooma voidaan gradeerata pelkän tumagraduksen perusteella, voidaan sen gradeerauksessa käyttää myös duktaalissa karsinoomassa käytettävää edellä kuvattua järjestelmää.

HER2-vasta-aine trastusumabi tehoaa ainoastaan niihin rintasyöpiin, joissa on HER2-syöpägeenin (muita nimiä HER2/neu tai c-erbB2) monistuma ja proteiiniuutteen yli-ilmentyminen. Näitä kasvaimia on noin 20 % kaikista rintasyövistä, ja niiden ennuste on keskimäärin huonompi kuin muiden rintasyöpien. Immunohistokemiallinen HER2/neu -onkoproteiinin värjäytyminen määritetään asteikolla 0, 1+, 2+ tai 3+. Näistä 0 ja 1+ tarkoittavat negatiivista ja 2+ ja 3+ positiivista löydöstä.

- HER2 pos Vahva koko solumembraanin myötäinen HER2 immunohistokemiallinen värjäytyminen (3+) yli 30 % kasvainsoluista ja/tai geenimonistuma HER2 in situ -hybridisaatiossa
- HER2 pos Kohtalainen solumembraanin myötäinen HER2 immunohistokemiallinen värjäytyminen (2+) alle 30 % kasvainsoluista ja geenimonistuma HER2 in situ -hybridisaatiossa
- HER2 neg Vähäinen HER2 immunohistokemiallinen värjäytyminen solumembraanissa (1+)
- HER2 neg Ei HER2 immunohistokemiallista värjäytymistä solumembraanissa (0)

WHO 2012 -luokituksen mukaan HER2-positiivisuus arvioidaan siten, että 10 % sijasta rajana käytetään 30 % kasvainsoluista. Tuoreen ASCO/CAP 2013-diagnostiikkasuosituksessa (Wolff et al, 2013) ei vaadita edelleenkään ISH-testausta IHC 3+ -tapauksista ja rajana pidetään 10 % (katso taulukko-kuva alempana). Suomessa suurin osa laboratorioista testaa ISH:lla myös IHC3+ -tapaukset. Harvinaisissa alatyypeissä, esim. invasiivinen mikropapillaarinen karsinooma ja ns. gland-forming tuumorit on huomioitava että HER2-IHC positiivisuus näyttäytyy erityyppisenä jolloin 1+ tuloksella voi jo tehdä ISH-testauksen.



Algorithm for evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) protein expression by immunohistochemistry (IHC) assay of the invasive component of a breast cancer specimen. Although categories of HER2 status by IHC can be created that are not covered by these definitions, in practice they are rare and if encountered should be considered IHC 2+ equivocal. ISH, in situ hybridization. NOTE: the final reported results assume that there is no apparent histopathologic discordance observed by the pathologist. (*) Readily appreciated using a low-power objective and observed within a homogeneous and contiguous invasive cell population.

Uudessa ASCO/CAP 2013 suosituksessa sallitaan rintatuumorinäytteen formaliinifiksation pituudeksi 6-72t (aikaisemmin 6-48t). Tämän perusteella perjäntaina leikatun rintasyöpäpotilaan leikkausnäytteen voi jättää viikonlopun ajaksi formaliiniin ilman että sillä on vaikutusta HER2 diagnostiikkaan. HER2 tutkimus tulisi uusaa jos on ristiriitaisia tuloksia, ja HER2 voidaan tehdä myös paksuneulanäytteestä mutta tulos tulisi uusaa leikkausnäytteestä seuraavien ohjeiden mukaisesti (Wolff et al, 2013, Taulukko 2).

Histopathologic Features Suggestive of Possible HER2 Test Discordance

Criteria to Consider*

New HER2 test should not be ordered if the following histopathologic findings occur and the initial HER2 test was negative:

Histologic grade 1 carcinoma of the following types:

Infiltrating ductal or lobular carcinoma, ER and PgR positive

Tubular (at least 90% pure)

Mucinous (at least 90% pure)

Cribriform (at least 90% pure)

Adenoid cystic carcinoma (90% pure) and often triple negative

Similarly, a new HER2 test should be ordered if the following histopathologic findings occur and the initial HER2 test was positive:

Histologic grade 1 carcinoma of the following types:

Infiltrating ductal or lobular carcinoma, ER and PgR positive

Tubular (at least 90% pure)

Mucinous (at least 90% pure)

Cribriform (at least 90% pure)

Adenoid cystic carcinoma (90% pure) and often triple negative

If the initial HER2 test result in a core needle biopsy specimen of a primary breast cancer is negative, a new HER2 test must be ordered on the excision specimen if one of the following is observed:

Tumor is grade 3

Amount of invasive tumor in the core biopsy is small

Resection specimen contains high-grade carcinoma that is morphologically distinct from that in the core

Core biopsy result is equivocal for HER2 after testing by both ISH and IHC

There is doubt about the specimen handling of the core biopsy (long ischemic time, short time in fixative, different fixative) or the test is suspected by the pathologist to be negative on the basis of testing error

Abbreviations: ER, estrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; PgR, progesterone receptor.

*Criteria to consider if there are concerns regarding discordance with apparent histopathologic findings and possible false-negative or false-positive HER2 test result.

Wolff A C et al. JCO 2013;31:3997-4013

Estrogeeni- (ER) ja progesteronireseptori (PR) määrytyksiä käytetään apuna rintasyövän lääkehoitojen valinnassa ja potilaan ennusteen arvioinnissa. Estrogeeni- ja progesteronireseptorit raportoidaan värjäytyneiden kasvainsolujen tumien prosenttiosuutena 0-100 % ja värjäytymisen intensiteettinä 0-4. Positiivisen rajana on pidetty 10 %, mutta WHO -2012 luokituksen mukaan jo 1 % positiivisia tumia merkitsee hoitovastetta (matala = 1 % mutta alle 10 %). Estrogeenireseptorin ja erityisesti progesteronireseptorin (PR) esiintyminen kasvainsolukossa liittyy suotuisaan eloonjäämisennusteeseen hoidosta riippumatta.

Syöpäsolujen jakaantumisnopeus (proliferaatioaste) on itsenäinen ennustekijä rintasyövässä. Proliferaatiomerkki Ki-67 (MIB-1) raportoidaan ilmoittamalla värjäytyneiden kasvainsolutumien prosenttiosuus 0-100 %. Heikosti värjäytyviä tumia ei pitäisi laskea. Prosenttiosuutta ei saa silmämääräisesti arvioida, vaan jokaisesta kasvaimesta pitäisi laskea riittävä määrä vierekkäisiä soluja ns. hot spot alueelta. Proliferaatioaktiivisuus vaihtelee rintasyövissä huomattavasti. Ennusteellisesti merkitsevä raja-arvo on 15 % siten että korkea proliferaatioaktiivisuus ennustaa huonoa taudinkulkua (Katso jäljempänä kohta 6, korkean rajana pidetään 20 %)

4. RINTASYÖVÄN pTNM- LEVINNEISYYSLUOKITUS

p=	patologisanatomisesti varmistettu
c=	käytetään p:n tilalla jos on kliininen levinneisyys (ml radiologinen)
T=	primaarikasvain
N=	alueelliset imusolmukkeet
M=	etäpesäkkeet paikallisten imusolmukealueiden ulkopuolella

Lyhenne Selitys

pTX	Primaarikasvaimen kokoa ei ole voitu määrittää
pT0	Ei viitteitä primaarikasvaimesta
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Ductal carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobular carcinoma in situ
Tis (Paget)	Nännin in situ karsinooma
pT1	Kasvaimen suurin läpimitta enintään 2 cm (suurimman pesäkkeen perusteella, voi olla multifokaalista, ei lasketa yhteen)
pT1mi	Mikroinvaasion läpimitta ei ylitä 1 mm
pT1a	Kasvain suurempi kuin 1mm mutta \leq 5mm
pT1b	Suurempi kuin 5mm mutta \leq 10 mm
pT1c	Suurempi kuin 10 mm mutta \leq 20 mm
pT2	Kasvaimen suurin läpimitta 21 – 50 mm
pT3	Kasvaimen suurin läpimitta yli 50 mm
pT4	Minkä tahansa kokoinen kasvain, joka kasvaa suoraan ihoon tai rintakehän seinämään. Rintakehän seinämään kuuluvat kylkiluut, kylkivälilihakset ja musculus serratus anterior, mutta ei musculus pectoralis. Ihossa pelkkä dermoksen infiltraatio ei riitä luokkaan 4.
pT4a	Kasvain on kiinnittynyt rintakehän seinämään
pT4b	Haavauma, saman rinnan alueella olevat satelliittipesäkkeet tai appelsiini-iho (peau d'orange)
pT4c	pT4a ja pT4b
pT4d	Inflammatorinen (tulehduksellinen) karsinooma

Mikäli luokitus perustuu vain vartijaimusolmukkeiden tutkimukseen, käytetään lisämäärettä sn (sentinel node), esimerkiksi pN0(sn). fN=metastasointi todettu biopsialla (esim. ONB:ssa todettu epäilyttävän solmukkeen metastasointi merkitään: cN3a(f)).

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

pN0(mol+)	Histologisessa tutkimuksessa ei todeta etäpesäkkeitä, ei-morfologisissa (molekyylipatologisissa) tutkimuksissa ITC löydös
pN1	Etäpesäke 1-3 kainaloimusolmukkeessa tai makroskopiassa todettu etäpesäke kliinisesti negatiivisessa parasternaalisessa vartijaimusolmukkeessa
pN1mi	Mikrometastaasi > 0,2 mm ja ≤ 2 mm ja/tai > 200 solua, ei yli 2 mm
pN1a	Etäpesäke 1-3 kainaloimusolmukkeessa (näistä ainakin yksi yli 2 mm)
pN1b	Parasternaalisessa vartijaimusolmukkeessa mikroskopiassa todettu etäpesäke pN1a ja pN1b
pN1c	
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 metastaaasi parasternaalisessa vartijaimusolmukkeessa, kun kainaloimusolmukkeessa ei ole kasvainta
pN3	Metastaasit seuraavasti:
pN3a	Etäpesäkkeitä yli 9 imusolmukkeessa (näistä ainakin yksi yli 2mm) 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
M0	Ei etäpesäkkeitä
cM0(i+)	Ei etäpesäkkeitä havaittavissa kliinisesti tai radiologisesti. Kasvainsoluja (<0.2mm) todettavissa molekyyl- tai mikroskooppitutkimuksissa (esim. ns. kiertävät tuumorisolut; luuydinsolut)
M1	Etäpesäkkeitä (tyypillinen kliininen tai radiologinen löydös ja/tai histologisesti vahvistettu (>0.2mm))

5. LEVINNEISYYSASTE (STAGE)

(Lähde: NCI)

Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1a	N1mi	M0
IIA	T0	N1b	M0
	T1a	N1b	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1a	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Any T	N3	M0
IV	Any T	Any N	M1

a= Sisältäen T1mi

b= T0 ja T1 tuumorien yhteydessä oleva imusolmukkeen mikrometastasointi poissuljetaan Stage IIA:sta ja luokitellaan Stage IB

M0 sisältää M0(i+). levinneisyysastetta ei muuteta pienemmäksi vaikka potilas reagoisi suotuisasti neoadjuvanttihoitoon. Levinneisyysastetta voidaan korottaa leikkauksen jälkeen jos kuvantamistutkimuksissa todetaan kaukometastaasi. Tutkimukset täytyy tehdä neljän kuukauden sisällä diagnoosista eikä potilaan sairaus saa olla edennyt eikä potilas ole saanut neoadjuvanttihoitoa (muuten kyseessä on taudin progressio). Neoadjuvanttihoiton jälkeinen vaste merkitään kirjaimilla "yc" tai "yp" . Jos vaste on täydellinen niin p-stagea ei voi arvioida, esim. ypT0ypN0cM0

6. RINTASYÖVÄN BIOLOGISET ALATYYPIT

Luokitus on saatu geeniprofiilianalyseista mutta geeniekspressiomenetelmät eivät ole kuitenkaan laajassa kliinisessä käytössä. Karkea jako tehdään pelkästään ER, PR, Ki67 ja HER2 määritysten perusteella seuraavasti:

Luminal A	<p>”Luminal A-like”</p> <p>Kaikki alla mainitut: ER+; PR+, HER2-; Matala Ki-67; geeniekspressiomenetelmässä- matalariski (jos tehty)</p>	Ki-67<14%; PR >20%
Luminal B	<p>”Luminal B-like (HER2 negatiivinen)”</p> <p>ER+; HER2- ja vähintään yksi seuraavista: Ki-67 korkea; PR negatiivinen tai matala; geeniekspressiomenetelmässä- korkeariski (jos on tehty)</p>	Korkean Ki-67 rajana paneeli hyväksyy 20 %
	<p>”Luminal B-like (HER2 positiivinen)”</p> <p>ER+; HER2 monistuma tai yli-ilmentymä; mikä tahansa Ki-67 tai PR</p>	
Erb-B2 yli-ilmentymä	<p>”HER2 positiivinen (ei-luminaali)”</p> <p>HER2 monistuma tai yli-ilmentymä; ER ja PR negatiiviset</p>	
Basal-like	<p>”Tripla-negatiivinen (Duktaali)”</p> <p>HER2-; ER ja PR negatiiviset</p>	<p>Ryhmän sisällä on alaryhmiä joilla on pääallekkäisyyttä.</p> <p>Yksittäisissä tapauksissa, joissa ER on matalasti positiivinen geeniekspressioanalyysissä voi klusteroitua ei-luminaali alaryhmien kanssa.</p> <p>Tähän ryhmään kuuluu tuumoriryhmä ”adenoid cystic carcinoma”.</p>

7. LIITÄNNÄISLÄÄKEHOIDON SUUNTAVIIVAT LEVINNEISYYDEN JA BIOLOGISEN RINTASYÖPÄTYYPIN MUKAAN

A. Matala uusiutumiseriski (low risk)

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

- Ei liitännäislääkkeitä tai hormonaalinen hoito 5 vuotta

B. Keskikorkea uusiutumiseriski (intermediate risk)

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

- Hormonaalinen hoito 5 vuotta

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

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

C. Korkea uusiutumiseriski (high risk)

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

- Solunsalpaajahoito, ja hormonaalinen hoito jos ER \geq 1 %;
- HER2 positiiviset: trastutsumabi yhdistettynä solunsalpaajahoitoon
- läkkää: solunsalpaajahoito ja hormonaalinen hoito 5 vuotta tai vain hormonaalinen hoito 5 vuotta jos hormonireseptoriposiitivinen

8. INVASIIVINEN KARSINOOMA NST (NO SPECIAL TYPE)

IK NST: ERITYISTYYPPEIHIN KUULUMATON RINNAN INVASIIVINEN KARSINOOMA

Yleisesti tunnettu nimeltään duktaalinen karsinoma NST vaihtoehtoiset termit ovat duktaalinen NOS (Not Otherwise Specified); invasiivinen duktaalinen karsinoma). Invasiivinen karsinoma NST on yleisin rintasyöpämuoto ja sisältää heterogeenisen tuumoreiden ryhmän, joilla ei ole spesifistä tunnusomaista erilaistumista (>50 % tuumorista), kuten esim. tubulaarinen tai lobulaarinen karsinoma. Nimi on muutettu koska ei ole näyttöä siitä että esim. duktaalinen karsinoma on lähtöisin TDLU:n (Terminal- Duct Lobular Unit= dukto-lobulaarinen terminaaliyksikkö) duktaalisesta epiteelistä eikä vastaavasti ole varmaa tietoa siitä että lobulaarisyöpä kasvaa lobuluksen epiteelistä. Nimen vaihdolla halutaan korostaa tätä seikkaa. Vanha nimitys kuitenkin vielä hyväksytään.

Mammografiassa tyypillinen tuumori näkyy spikulaisena tai epätarkkarajaisena pesäkkeenä, joka usein sisältää mikrokalkkeja. Tuumorin alueelta löytyy jopa 80 % tapauksista DCIS-fokus joka on yleensä samaa gradusta kuin invasiivinen karsinoma. Jos invasiivisesta karsinoomasta on yli 25 % intraduktaalista karsinoomaa, ja jos sitä esiintyy myös varsinaisen kasvaimen ulkopuolella, annetaan lisämääreeksi EIC (extensive intraductal component).

– Sekamuotoinen tyyppi (mixed type): >50 % erityinen alatyyppejä ja 10–49 % invasiivinen karsinoma NST

8.1. Harvinaiset invasiivisen karsinoman NST:n morfologiset variantit

– **Pleomorfinen karsinoma:** Adenokarsinoman taustalla on yli puolet (usein >75 %) pleomorfisten ja jättiläsolujen proliferaatio. Isossa tuumorissa on nekroosia ja kavitaatiota. Yleensä sen yhteydessä on DCIS ja lymfovaskulaari-invaasio. Toteamishetkellä noin 50 %:lla on imusolmukemetastasoitu.

– **Muut:** ”Carcinoma with osteoclast-like stromal giant cells”; ”Carcinoma with choriocarcinomatous features” ja ”Carcinoma with melanotic features” ovat harvinaisempia invasiivisen karsinoman NST:n muotoja

9. ERITYISET ALATYYPIT

SPECIAL SUBTYPES

9.1 Invasive lobular carcinoma (ILC)

Invasiivinen lobulaarinen karsinoma on toiseksi yleisin rintasyöpätyyppi (5–15 %). Vuoden 1980 jälkeen insidenssi on kasvanut suhteessa IK NST, mikä voi johtua hormonikorvaushoidon yleistymisestä tai lisääntyneestä alkoholin kulutuksesta. Klassinen histopatologinen löydös on pienten syöpäsolujen proliferaatio jonoina stroomassa. Desmoplastinen reaktio on vähäinen, eikä tuumoriin yleensä liity mikrokalkkeja. Nämä seikat vaikeuttavat tuumorin havaitsemista varhaisessa vaiheessa. Mammografian sensitiivisyys on jkv matalampi kuin UÄ.

ILC muut muodot klassisen kasvutavan lisäksi ovat:

- **Solidi:** koheesion puute, pleomorfisempia soluja, joissa on enemmän mitosiaktiiviteettiä kuin klassisessa muodossa.
- **Alveolaari:** vähintään 20 solun pesää muodostava tuumori (pallomainen aggregaatti).
- **Pleomorfinen:** suurempi soluotypia- ja pleomorfismiaste, mahdollinen apokriininen tai histiosytoididifferentiaatio tai muodostuu signet ring soluista. Sen yhteydessä on usein samantyyppinen pleomorfinen LCIS
- **Tubulolobulaarinen:** parempiennusteinen kuin muut lobulaariset syövät, kuitenkin aggressiivisempi kuin tubulaarinen (kainalometastasointi 43 % vs. 12 %). Sen yhteydessä joka kolmannesta tapauksesta löytyy LCIS
- **Sekamuotoinen ryhmä:** klassiset solut + muut lobulaariset kuviot.

Sekamuotoisessa invasiivisessa karsinoomassa voi olla sekä duktaalista että lobulaarista differentiaatiota. Liitosproteiini E-kadherinin puute on tyypillinen lobulaarisille karsinoomille.

ILC:n tunnistaminen on tärkeää, sillä usein siihen liittyy multifokaalisuutta. Lisäksi tuumorin metastasointitapa eroaa duktaalista. Metastaaseja löytyy eniten luustosta, kohdusta, ovarioista, GI-kanavasta, aivokalvoista, peritoneumista ja pleuroista. Lobulaarinen karsinoma on usein palpoitavissa. Mammografiassa ILC näkyy kudosasymmetriana (3–25 %) tai rakennehäiriönä (10–25 %), jotka näkyvät parhaiten kraniokaudaali-projektiossa. Suurin osa invasiivisista lobulaarisista karsinoomista on ER positiivisia (80–95%, klassisista lähes kaikki). Lobulaarisen ja duktaalisen karsinooman erotusdiagnoosiikkaa voi helpottaa e-cadherinin värjäys, joka on useimmiten negatiivinen lobulaarisessa karsinoomassa. HER2 yli-ilmentymä on harvinaisempi ILC:ssa ja Ki-67 on tavallisesti matala klassisessa mutta korkeampi varianteissa.

9.2 Tubular carcinoma and cribriform carcinoma

Tubulaarinen karsinoma on hyväennusteinen karsinoma, jossa tubulusmuodostuman lumenin reunassa on yksirivinen epiteeli. Tubulusmuodostus on vähintään 90 % ja gradus I-tuumori, lopuissa (<10 %) ei saa olla gradus III-komponenttia. Tyypillisesti tubulaarinen karsinoma näkyy mammografiassa spikulaisena tuumorina. Tuumorin yhteydessä voi olla epiteeliproliferaatioleesio, kuten DCIS, radial scar, Flat epiteliaali atypia ja vähäisemmässä määrin lobulaariset neoplasiat. Tubulaarirakenteiden yhteydessä on sellulaarinen des-

moplastinen strooma. Tubulaarinen karsinoma on lähes aina ER ja PR positiivinen ja HER2 negatiivinen, sekä matala Ki-67. Histologisessa erotusdiagnostiikassa on otettava huomioon sklerosoiva adenoosi (puristuneet ja deformatuneet kudokset, joissa aina on myoepiteeli-kerros (aktiivin immunovärjäys) ja ehjä tyvikalvo), mikroglandulaari adenoosi (pyöreitä usein kolloidin sisältäviä tubulusia ja ehjä tyvikalvo) tai radial scar. Kainalosolmukemetastasointi on harvinainen, keskimääräisesti 10 % tapauksista ja harvoin enemmän kuin yhdessä solmukkeessa.

Invasiivinen kribriforminen karsinoma (IKK) on myös hyväennusteinen karsinoma, jossa on pyöreitä tai kulmikkaita kribriformisia saarekkeitä desmoplastisessa stroomassa ilman myoepiteelisolukkoa. IKK on hyvin erilaistunut. IKK:n yhteydessä 80 % tapauksissa on kribriforminen DCIS. Tuumori voi olla palpoitavissa ilman spesifisiä mammografialöydöksiä tai näkyä spikulaisena tuumorina, jossa usein on mikrokalkkeja. Joka viides kasvain on multifokaalinen. Puhdas IKK sisältää > 90 % kribriformista komponenttia, mutta sen yhteydessä voi olla korkeintaan < 50 % tubulaarista karsinoomaa, muttei muita morfologisia kasvaimia.

Molempien tuumoreiden geeniprofiili kuuluu Luminaali-A ryhmään

9.3 Carcinoma with medullary feature

Medullaarisia piirteitä sisältävät karsinomat.

Ryhmään kuuluu medullaarinen karsinoma (MK), Atyyppinen MK ja osajoukko invasiivisia karsinomia NST. Klassinen MK on harvinainen, <1 % kaikista rintasyövistä ja riippuen käytetyistä diagnostisista kriteereistä. Noin joka neljäs sairastunut on <35 v. Hieman parempiennusteinen kuin IK NST. Tyypillisesti MK on tarkkarajainen jossa voi olla kystinen degeneraatio hemorrhagian tai nekroosin seurauksena. Toteamishetkellä < 10 %:ssa tapauksissa on kainalometastasointi. Histologinen diagnoosi vaatii viisi kriteeriä:

- syncytielli kasvutapa > 75 % tuumorin pinta-alasta
- diffuusi lymfoplasmosyyttinen strooman infiltraatio
- histologisesti tarkkarajainen
- ei glandulaarisia tai tubulaarisia rakenteita
- tuman selkeä pleomorfismi (gradus 2 tai 3)

Muissa tapauksissa käytetään termiä atyyppinen MK tai karsinoma, jossa on medullaarisia piirteitä. Ryhmien luokittelu on kuitenkin vaikea ja inter-observer toistettavuus on heikkoa minkä vuoksi uudessa luokittelussa suositellaan käyttämään kaikissa termiä "Carcinomas with medullary features". MC löytyy enimmäkseen nuorilta potilailta (45–52 v), tai joilla on BRCA 1 ja TP53 mutaatiot (ns. korjausgeenit). MK:t ovat yleensä tripla-negatiiviset.

9.4 Metaplastic carcinoma

Ryhmä tuumoreita, joissa neoplastinen epiteeli erilaistuu levyepiteelin ja/tai mesenkymaaliseen suuntaan (mesenchymal-looking elements) sisältäen mm.: sukkulasoluja (spindle), rustoa (chondroid) ja lihassoluja (rhabdomyoid). Tuumorit voivat muodostua kokonaan metaplastisista elementeistä tai olla monimuotoinen sekoitus karsinoomaa ja metaplastisia alueita.

Tähän ryhmään kuuluu seuraavat karsinoomat:

Low-grade adenosquamous carcinoma; Fibromatosis-like metaplastic carcinoma; Squamous cell carcinoma; Spindle cell carcinoma; Metaplastic carcinoma with mesenchymal differentiation; Mixed metaplastic carcinoma

Suuri osa metaplastisista tuumoreista sisältää erilaisten elementtien sekoitusta. Erilaisia metaplastisen karsinooman muotoja on raportoitu esim. papilloomien yhteydessä. Yleensä metaplastiset karsinoomat ovat triplanegatiivisia (>90 %; basal-like alaryhmä). Uuden tiedon mukaan, tuumorin alaryhmään voi kuulua tuumorit joissa on ns. epiteeli-mesenkyymitransitio (epithelial-to-mesenchymal transition) ja ne voidaan luokitella uuteen alaryhmään (claudin-low/ vähäinen klaudiniiniproteiinin ekspressio). Kainalosolmukemetastasointi on suhteellisesti vähemmän metaplastisissa karsinooissa kuin IK NST:ssa mutta kaukoetäpesäkkeet voivat löytyä ilman kainalometastasoitusta, erityisesti aivoissa tai keuhkoissa.

9.5 Carcinomas with apocrine differentiation

Mikä tahansa invasiivinen karsinooma, jonka soluissa sytologisesti on apokriiniset piirteet. Fokaalinen apokriinidifferentaatio on yleinen löydös mutta ekstensiivinen erilaistuminen löytyy 4 % tapauksista. Karsinoomat ovat yleensä ER ja PR negatiivisia. Tuumorit joissa on androgeenireseptoriposiitivisuus (yhdessä ER ja PR negatiivisuuden ja HER2+ kanssa) yllivoimaisesti osoittavat histologisesti apokriiniset piirteet, jolloin mahdollinen androgeeni-yhteys voidaan hyödyntää tulevaisuudessa hoitoratkaisuissa.

9.6 Salivary gland/skin adnexal type tumors

Primaari rinnan Cylindroma ja Clear Cell Hidradenoma (CCH) ovat erittäin harvinaisia tuumoreita joissa on ihon apuelinkasvaimia muistuttavia piirteitä. Rinnan cylindroma voi olla lobulaarisen karsinooman tai IK NST:n yhteydessä ja ajoittain potilailla joilla on **Brooke-Spiegler** syndrooma (autosominen dominantti tila jossa on korkea taipumus muodostaa multippeleita adnexal-tuumoreita). CCH on tarkkarajainen tuumori usein subareolaari-alueella. Metastasointi tai residivointia ei ole raportoitu Cylindromassa. CCH on poikkeuksetta hyvänlaatuinen.

9.7 Adenoid cystic carcinoma (ACC)

Hyväennusteinen matalan maligniteetin harvinainen tuumori jossa on samankaltaiset piirteet kuin sylkirauhasssa (myös keuhkossa ja ihossa). Keskimääräinen sairastumissikä on 64v. Puolet tuumoreista sijaitsee subareolaarialueella ja ne voivat olla kivuliaita. Radiologinen löydös on epäspesifi. ACC harvoin leviää imusuonimetastasoinnin kautta (basaloidipiirteitä omaavalla tai solidilla variantilla on suurempi kainalometastasoinnin riski)

9.8 Mucoepidermoid carcinoma

Primaari harvinainen rintatuumori joka on histologisesti samankaltainen kuin sylkirauhasssa jossa samanaikaisesti esiintyy basaloideja, väli-, epidermoidia ja musinoosisoluita. Retroareolaariset tuumorit voivat aiheuttaa nännieritteen muodostusta. Matala-asteiset tuumorit ovat hyväennusteisia, mutta korkea-asteiset huonoennusteisempia ja niiden yhteydessä esiintyy sekä kainalo- että kaukometastasoitusta.

9.9 Polymorphous carcinoma

Vastikään tunnistettu erittäin harvinainen tuumoriryhmä, joka on histologisesti samanlainen kuin sylkirauhasen pleomorfinen karsinooma. Mahdollisesti aggressiivisempi tuumori.

9.10 Mucinous carcinoma and carcinomas with signet-ring-cell differentiation

Ekstrasellulaarissa limassa kelluvia pieniä yhtenäisiä syöpäsolusaarekkeitä (Klassinen tyyppi A-solut), usein > 55-vuotiailla naisilla. Mammografiassa näkyy tiivis tarkkarajainen lobuloitunut tuumori. Hypersellulaarisissa kookkaimmissa soluklustereissa on usein myös neuroendokriinista erilaistumista (B-solut). Puhtaasti musinoottinen karsinooma (>90 %) käsittelee noin 2 % kaikista syövistä ja on yleensä hyväennusteinen, kun taas sekamuotoisessa (musinoottinen/duktaalinen) ennuste on huonompi (kuolleisuus 10 % vs. 29 %). Musinoosi karsinooma on yleensä ER ja PR positiivinen ja HER2 negatiivinen. Erotusdiagnostisesti kyseeseen tulee mukosele, jossa kuitenkin on selkeä myoepiteelikerros.

Sinetti-sormus-solu-erilaistuminen: Runsas intrasellulaarinen lima työntää tuman solun reunalle, joka antaa solulle tyypillisen sinettisormuksen muodon. Fokaalinen erilaistuminen on yleistä mutta ainoastaan sinettisormussoluista muodostuvat kasvaimet ovat harvinaisia. Samankaltaisia muutoksia voi olla lobulaarisissa karsinoomissa (erityisesti pleomorfinen) tai diffuuseissa vatsalaukun karsinoomissa. Erilaistumisen merkitys on erotusdiagnostiikassa, koska sellaisten tuumoreiden yhteydessä tulisi tarvittaessa poissulkea metastasointi (esim. ventrikelikarsinooman metastaasi)

9.11 Carcinomas with neuroendocrine features

IK NST tai musinoosikarsinoomissa noin 30 % voi olla neuroendokriininen differentaatio. Rintojen primaareilla neuroendokriinisilla karsinoomilla on samanlaiset morfologiset piirteet kuin GI kanavan tai keuhkojen neuroendokriinisilla tuumoreilla. Näillä kasvaimilla ei ole spesifisiä radiologisia diagnostisia piirteitä. Tähän ryhmään kuuluvat; **neuroendocrine tumor, well-differentiated; neuroendocrine carcinoma, poorly differentiated/ small cell carcinoma; Invasive breast carcinoma with neuroendocrine differentiation.** Erotusdiagnostiikassa metastaasit ja muun primäärituumorin mahdollisuus tulisi poissulkea ennen kun tuumoria pidetään primaarisena rintatuumorina. Immunohistokemialliset tutkimukset (ER ja PR) ja DCIS komponentti auttavat primaarin rintatuumorin erottamisessa metastaaseista. Insidenssi <1 % kaikista syövistä, esiintyy yleensä iäkkäimmillä naisilla (60–80 v).

9.12 Invasive papillary carcinoma

Puhtaasti papillaarinen karsinooma (>90 %) on harvinainen tuumori. Luokitteluun ei kuulu invasiivinen ei-papillaarinen karsinooma jonka yhteydessä on enkapsuloitunut papillaarinen karsinooma ja solidi papillaarinen karsinooma (katso luku 12.3) vaan niitä luokitellaan invasiivisen osan perusteella. Harvinaisuuden vuoksi muu primäärituumorin metastasointi rintaan tulisi poissulkea (munasarja, keuhko). Uuden luokituksen vuoksi luotettavaa tietoa prognoosista ei ole.

9.13 Invasive micropapillary carcinoma

Puhtaasti mikropapillaarinen karsinooma on harvinainen. Sen incidenssi $< 2\%$. Fokaali kasvutapa voi kuitenkin löytyä 7.4% kaikista syövistä.

Pienet tuumoriklusterit sijaitsevat vapaassa stroomassa (clear stromal spaces), jotka muistuttavat laajentuneita vaskulaarikanavia. Fibrovaskulaariydintä ei ole. Kasvainsoluissa on käänteinen polaarisuus ns. inside-out kasvutapa. Valtaosa karsinoomista on ER ja PR positiivisia. HER2 yli-ilmentymä ei ole harvinaista (Luminaali A tai B) mutta niillä on taipumus metastasoida varhain imusolmukkeisiin. Peritumoraalinen verisuoni-invaasio tapahtuu jopa 60% tapauksista ja imusolmukemetastasointi toteamishetkellä jopa 77% . Ennuste on sama kuin muissa invasiivisissa karsinooissa vastaavalla levinneisyydellä. Toistaiseksi ei tiedetä onko IMC itsenäinen prognostinen tekijä.

9.14 Inflammatory carcinoma

Rintasyöpää, jonka yhteydessä esiintyy rintarauhasen tulehdusoireisto, kutsutaan inflammatoriseksi karsinoomaksi. Kainalon metastasointi on yleistä. Tyypillinen kliininen triadi on erythema, appelsiini-iho (peau d'orange) ja äkillinen alku. Nämä pääsääntöisesti johtuvat tuumori-invaasion aiheuttamasta lymfatiehyiden obstruktiosta/emboliasta (pitkälle edennyt T4d tasoinen tuumori). Useimmiten taustalla on rajautumaton aggressiivinen IK NST.

9.15 Bilateral breast carcinoma and non-synchronous breast carcinoma

Molempien rintojen karsinooma (BBC) on tilanne, jossa kumpaankin rintaan kehittyi primaarinen rintasyöpä. Synkroninen on ns. kontralateraalirinnassa todettu syöpä kolmen kuukauden sisällä ja metakrooninen yli kolmen kuukauden kuluttua. Kuitenkin epidemiologisesta näkökulmasta 12 kk on sopivampi aikaväli. Ilmaantuvuus on $2-6\%$ kaikista rintasyövistä ja metakroonisen syövän ilmaantuvuuden mediaani vaihteluväli on $3.9-7.7$ v. Naisilla, joilla on primaarinen rintasyöpä toisessa rinnassa on suurempi riski sairastua toisen rinnan BBC:aan ($2-4x$ riski ja käänteinen korrelaatio sairastumisikään). Viime vuosikymmenien aikana synkronisten tuumoreiden ilmaantuvuus on lisääntynyt parantuneen diagnostiikan avulla mutta vastaavasti metakroonisten ilmaantuvuus alentunut parantuneiden hoitojen ansiosta. Naisilla, joilla on primaarinen rintatuumori, on reilun kaksinkertainen riski sairastua kontralateraaliseen syöpään, jos primaarikasvain on hormonireseptoripositiivinen ja nelinkertainen riski, jos hormonireseptorinegatiivinen (verrattuna väestöön). Nuorilla naisilla, jotka ovat saaneet rintakehän manttelisädehoidon, on lisääntynyt riski sairastua BBC:an (mediaani $9-29\%$). Adjuvantti hormonaaliohoito vähentää BBC:n incidenssiä $39-55\%$ ainakin 5 ensimmäisten vuoden aikana. Adjuvantti kemoterapia vuorostaan vähentää BBC:n < 50 vuotiaiden sairastavuutta noin 20% , muttei > 50 v. Suojaava efekti kestää yleensä noin $5-10$ v, ja on vahvin niille, jotka tulevat menopausiin 1 v sisällä diagnoosista. BRCA-1 mutaation kantajilla on 4.5 kertainen relatiivinen riski sairastua BBC:aan ja riski on myös käänteinen sairastumisikään nähden. BRCA-2 mutaation kantajien riski on 3.4 kertainen.

9.16 Exeptionally rare types and variants

1. **Secretory carcinoma:** Matala-asteinen invasiivinen karsinooma yleensä nuorilla naisilla (sairastumisiän mediaani 25 vuotta vaihteluväli 3-87vuotta), mutta voi olla miehilläkin. Tuumori on yleensä tarkkarajainen ja yleensä sijaitsee areolan läheisyydessä. Hyväennusteinen erityisesti nuorten alle 20 vuotiaiden osalta. Kaukometastasointi on erittäin harvinaista mutta tuumorilla voi olla taipumus residiiviin jopa 20 vuotta leikkauksen jälkeen.
2. **Oncocytic carcinoma:** Karsinoomasoluista yli 70% on onkosytaarisesti muuttuneita. Puhtaassa muodossa tuumori on erittäin harvinainen. Fokaalisesti mitokondria-rikas sytoplasma ”turvonneet solut” voi löytyä muissa karsinoomissa. Diagnoosihetkellä imusolmukemetastasointi löytyy 44 % tapauksista. Prognoosi on sama kuin IK NST vastaavalla levenneisyydellä
3. **Sebaceous carcinoma:** karsinoomassa on huomattava talirauhasmainen erilaistuminen (>50 %) ja se tulisi erottaa ihon adnexal-talirauhastuumoreista. Kirjallisuudessa on raportoitu vain yksittäisiä tapauksia.
4. **Lipid-rich carcinoma:** Aggressiivisesti käyttäytyvä huonosti erilaistunut karsinooma, jonka soluissa (>90 %) on runsaasti intrasytoplasmista rasvaa.
5. **Glycogen-rich clear cell carcinoma:** Insidenssi 1-3 %. Radiologiset piirteet ja ennuste ovat samanlaisia kuin muissa invasiivisissa NST-karsinoomissa, mutta osa tutkijoista arvelee sen olevan huonompiennusteinen ja aggressiivisempi tauti. Pitkäaikaisseurantatuloksia ei kuitenkaan ole ja julkaisuja on niukasti. Histologisesti kirkas sytoplasma johtuu glykogeenista ja tästä johtuen erotusdiagnostiikassa on huomioitava mm. munuaissyöpämetastaasit.
6. **Acinic cell carcinoma:** Histologisesti sylkirauhastuumoria muistuttava karsinooma joka kuitenkin eroaa ”secretory” karsinoomasta.

10. LOBULAARINEN NEOPLASIA

LOBULAR NEOPLASIA

Lobulaarisessa neoplasiassa (LN) on pienten ja väljästi kohesiivisten solujen atyyppinen proliferaatio TDLU:ssa. Jos löydökset eivät täytä lobulaarisen karsinooman in situ:n (LCIS) kriteereitä (solut eivät täytä asinuksia kokonaan, tai alle puolet lobuluksen asinuksista on laajentunut), silloin niitä kutsutaan atyyppiseksi lobulaariseksi hyperplasiaksi (ALH). Molemmille on tyypillistä E-kadheriinin negatiivisuus (80–90%), joka auttaa erotusdiagnoosiin gradus 1 DCIS:n kanssa. (Lobulaarisissa kasvaimissa on kromosomissa 16q22.1 sijaitseva vaurio (E-kadheriini-proteiinia tuottavan CDH1-geenin mutaatio).

LCIS ei ole varsinainen syöpä, mutta siihen liittyy molempien rintojen suurentunut syöpävaara (suhteellinen riski (RR) 5.4–12). Noin 30 %:lle potilaista kehittyy myöhemmin invasiivinen lobulaarinen tai duktaalinen rintasyöpä. ALH:n riski on puolet siitä mitä on LCIS:ssa. LN:t eivät näy radiologisesti, vaan yleensä löytyvät muun biopsian tai leikkauksen yhteydessä. Harvoin LN:n nekroosialueella voi kehittyä mikrokalsinoosi.

LN:t jaetaan **klassiseen** (pienet, pyöreät ja tasaiset solut) ja **pleomorfiseen** (kookkaammat solut, ajoittain epäsäännölliset tumakkeet, joissa usein on prominentti nukleoli). Klassisen LN:n tuman koon perusteella solut jaetaan A ja B tyyppisiin mutta tällaisen jaon merkitys on epäselvä. Pleomorfisen tumamuutoksien lisäksi LCIS:n yhteydessä voi esiintyä huomattava asinusten laajentumia ja komedonekroosia. Näiden kahden variantin yhteydessä voi mammografiassa näkyä mikrokalsinoosi.

LN jatkohoidon tarve on kiistanalainen. Neulabiopsialla todettu LN-muutos on syytä poistaa leikkauksella. ALH-muutoksiin todennäköisesti tulisi suhtautua samalla tavalla kuin LCIS-muutokseen, eli poistaa leikkauksella. Varmuudella ei tiedetä miten suhtautua LCIS-muutokseen jos tämä olisi täysin sattumalöydös muun benignin, ei-riskileesion yhteydessä jolloin vaaditaan tarkkaa radiologisten ja histologisten löydösten korrelaatiota. Koska kyseessä ei ole syöpä, niin tavoitteena on varmistaa, ettei muutoksen lähellä ole syöpää, jonka perkutaaniset näytteet ovat aliarvioineet. Vaikka WHO:n suosituksissa vaaditaan korrelaatiota, EUSOMA:n suosituksessa LN sattumalöydöksenä hoidetaan resektiolla lähes aina. Erikoisvariantteja sen sijaan resekoidaan poikkeuksetta kirurgisesti!

Resektion jälkeen, suurentuneen riskin vuoksi, suositellaan mammografia seuranta vuosittain. Tiiviissä rinnassa (BI-RADS tiiviys 2 tai yli (vanha BI-RADS:n luokitus) suositellaan myös UÄ-tutkimusta. MRI:n rooli seurannassa on tuntematon ja lisää näyttöä odotellaan, eikä sitä toistaiseksi suositella rutiinisti. Preoperatiivisesti käytettynä MRI:stä saattaa olla hyötyä poissulkemaan mahdollisia piilosyöpiä mutta näyttöä ei juurikaan ole. KYS:ssa MRI tehdään rutiinisti kaikille LN potilaille preoperatiivisesti jonka perusteella suunnitellaan tulevaa hoitoa (kirurginen vs. perkutaaninen BLES-resektiota, kts tarkemmin osa 2, kohta 7. Biopsiat)

11. INTRADUKTAALISET PROLIFERATIIVISET LEESIOT

INTRADUCTAL PROLIFERATIVE LESIONS

Intraduktaaliset proliferatiiviset leesiot (IPL) on ryhmä erilaisia sytologisesti ja rakenteellisesti monipuolisia proliferaatioita, jotka ovat tyypillisesti lähtöisin TDLU:sta, ja muutamiiin liittyy vaihtelevasti riski myöhempään invasiiviseen karsinomaan tai syövän esiasteeseen.

Valtaosa IPL on peräisin TDLU:sta ja vain hyvin pieni osa kehittyy kookkaammista maitotiehyistä. DCIS on segmentaalinen tauti, joka on lähtöisin TDLU:sta ja joka etenee duktaaliverkoston kautta nännin suuntaan sekä viereisiin duktaalisiin segmentaalihaaroihin. Harvinaiset leesiot, jotka ovat lähtöisin maitotiehyistä "lactiferous ducts" etenevät kohti nänniä jonka seurauksena on Pagetin tauti.

Perinteisesti proliferatiiviset leesiot jaetaan kolmeen ryhmään:

- Tavallinen tiehyhyperplasia (usual ductal hyperplasia- UDH, syöpäriski 1,5-kertainen)
- Atyyppinen (atypical ductal hyperplasia- ADH, syöpäriski 3-5-kertainen)
- Rintatiehyen sisäinen kasvain eli duktaalinen karsinoma in situ (DCIS, syöpäriski 8-10-kertainen)

11.1 Usual ductal hyperplasia

Tavallinen hyperplasia ei näy radiologisesti ja se onkin histopatologinen diagnoosi muun biopsialöydöksen taustalla. UDH on hyvänlaatuinen solujen proliferaatio (voi joskus olla floridi) ilman atypiaa eikä vaadi erityistoimenpiteitä, mikäli radiologisten ja histologisten löydösten välissä ei ole ristiriitaa.

11.2 Columnar cell lesions

Kolumnaarisoluleesiot (CCL) on yleinen löydös mikrokalkibiopsian yhteydessä, minkä vuoksi kiinnostus CCL:ään on viime vuosina lisääntynyt. Kolumnaarisolumuutokset ovat kauan tunnettuja histologisia löydöksiä, joiden terminologia on ollut epäyhtenäinen ja merkitys epäselvä.

Aikaisemmin kirjallisuudessa on käytetty vaihtelevasti useita termejä kuten: Columnar Cell Changes with atypia, Columnar Cell Hyperplasia with atypia, atypical cystic duct and lobules, clinging carcinoma (monomorphic type), ductal intraepithelial neoplasia 1-flat type, small ectatic ducts lined by atypical ductal cells with apocrine snouts, enlarged lobular units with columnar alteration (ELUCA), columnar alteration with prominent apical snouts and secretions (CAPSS), Blunt Duct Adenosis, atypical columnar change, jne.

Nykyään CCL jaetaan kolmeen ryhmään riippuen solukerrosten määrästä, sytologisesti ja arkkitehtonisista ominaisuuksista. **Columnar Cell Changes ja Columnar Cell Hyperplasia** ovat hyvänlaatuisia muutoksia. Atypian kanssa olevaa CCL:ta kutsutaan **Flat Epithelial Atypiaksi (FEA)**, joka on histologisesti erilainen kuin ADH. FEA:n kanssa samanaikaisesti löytyy usein ADH, DCIS, LN, lobulaarinen ja tubulaarinen karsinoma. [Sudarshan ym](#) tuoreessa julkaisussa on tehty laaja katsaus CCL:sta ja FEA:n merkityksestä. Selkeää jatkohoitosuositusta FEA muutokselle ei ole tehty, vaan FEA löydös tulisi arvioida moniammatillisessa rintaryhmässä tapauskohtaisesti. Katsauksissaan [Adams](#) (2010) ja

[Feeley ym \(2008\)](#) suosittelevat biopsialla todetun FEA:n muutoksen poistoa tarkempaa analyysia varten. Julkaisujen välissä on huomattavia eroja ja tutkimukset sisältävät heterogeenisiä potilasryhmiä. Paksuneulabiopsialla todettu FEA ei sulje pois karsinooman mahdollisuutta. Vakuumbiopsialla tulokset ovatkin luotettavampia, mutta aliarviointi säilyy vaikkakin se on erittäin matala. Parhaat tulokset on raportoitu silloin, kun koko muutosalue (mikrokalsinoosi) oli poistettu vakuumbiopsialla. Vaihtoehtoinen diagnostinen ja samalla hoitomuoto benigneissä, puhtaasti FEA muutoksissa on **BLES**-toimenpide (katso kohta 7. Biopsiat). Tästä ei kuitenkaan ole vielä vahvaa tieteellistä näyttöä.

CCL on erittäin matalan riskin muutos ja FEA on todennäköisesti matala-asteisen DCIS:n tai invasiivisen karsinooman esiaste, joiden poistaminen voidaan tulkita ylihoitoksi. Nämä muutokset ovat yleensä hitaasti kasvavia ja pääsääntöisesti hyväennusteisia. WHO:n suosituksessa suositellaan tarkkaa radiologisten ja histologisten löydösten korrelaatiota ennen hoitopäätöstä.

11.3 Atypical ductal hyperplasia (ADH)

Kaikki atyyppiset löydökset poistetaan leikkauksella. ADH ei ole varsinainen syöpä, mutta siihen liittyy molempien rintojen lievästi suurentunut syöpävaara (relatiivinen riski 3-5 kertainen). Tavoitteena on varmistaa, ettei muutoksen lähellä ole syöpää, jonka perkutaaniset biopsianäytteet ovat aliarvioineet. Kirurgisen poiston jälkeen useat kansainväliset järjestöt suosittelevat vuosittaista seurantaa mammografialla. MRI:n käyttö pre- ja postoperatiivisessä seurannassa ei ole perusteltua

11.4 Ductal carcinoma in situ

Duktaalinen karsinooma in situ (DCIS) on neoplastinen intraduktaalinen muutos ilman stroomainvaasiota, johon liittyy lisääntynyt epiteeliproliferaatio ja soluatyypia. Kaikki DCIS:t eivät välttämättä muutu invasiiviseksi karsinoomiksi. Invaasion riski on arvioitu 8-11 kertaiseksi. Seulontamammografian myötä DCIS tapausten määrä on noussut 10-kertaiseksi. Kliinisesti DCIS voi olla palpoitavissa, nännistä voi tulla eritettä tai rinnassa esiintyy Pagetin tauti. Suurin osa DCIS:sta ovat kuitenkin oireettomia ja löytyvät kuvantamisessa (> 85 %). Seulontamammografiassa DCIS edustaa noin 20 %:a kaikista löydettyistä syövistä. Yleisin mammografialöydös on mikrokalsinoosiryhmä. Tyypillisesti pleomorfisten ja lineaarikalkkeumien taustalla löytyy enemmän huonosti erilaistunut DCIS ja granulaari- sekä segmentaalikalkeumien taustalla enemmän hyvin tai kohtalaisesti erilaistunut DCIS.

Tyypillisesti DCIS muodostaa komedomaisia, solideja, mikropapillaarisia tai kribriiformisia rakenteita, joihin voi liittyä nekroosia. Lisäksi on muita variantteja, esimerkiksi apokriininen, papillaarinen, musinoosi, sinetti-sormus tai kirkas-soluinen. Mikropapillaariseen tyyppiin on liitetty muita tyypejä suurempi riski taudin leviämiseen rinnan muihin neljänneksiin.

Tuma-atypia-asteen perusteella DCIS jaetaan kolmeen ryhmään; low grade (gradus 1, hyvin erilaistunut), intermediate grade (gradus 2, kohtalaisesti erilaistunut) tai high grade (gradus 3, huonosti erilaistunut). Komedonekroosiin ja gradus 3 DCIS-tuumoreihin liittyy suurempi residiviin riski osaresektiohoidon jälkeen.

WHO suosittelee ER-värjäyksen tekemistä koska tämä voi vaikuttaa adjuvanttihoitoihin. Residiviin riski laskee huomattavasti tamoksifeeni hoidolla mutta vain jos DCIS on ER+. Kansallisessa suosituksessa tämä asia on myös otettu huomioon, mutta DCIS:n yhteydessä liittännäislääkehoitoja tulee käyttää harkiten. Tamoksifeenin liittäminen DCIS:n hoitoon ei lisää potilaan elinaikaa, mutta vähentää uusiutumia ja toisen rinnan syöpäriskiä. Muiden

ennustetekijöiden tutkimisesta ei ole osoitettu olevan hyötyä. DCIS on hyväennusteinen. Osaresektion jälkeen noin puolet residuiveistä ovat invasiivisia karsinomia, jolloin ennuste on jokseenkin huonompi.

11.5 Microinvasive carcinoma

Mikroinvasiivisessa rintasyövässä DCIS:n yhteydessä on yksi tai useampi, selkeästi erillinen mikroinvasiivinen fokus, joka ei ole >1mm. Suurentunut mikroinvasion riski on >2.5 cm kokoisissa DCIS:ssa, komedonekroosin ja gradus 3 DCIS:n yhteydessä. MIC ei ole WHO:n mukaan yleinen ja on yleensä yli-diagnosoitu. MIC on erittäin harvinainen LCIS:n yhteydessä. Yleensä solujen morfologia on sama kuin taustalla oleva DCIS. Immunohistokemiallisista värjäyksistä on apua diagnostiikassa. Ennuste on hyvä, jokseenkin keskimääräisesti alle 10 % tapauksista kainalosolmukkeista löytyy metastasointi.

12. INTRADUKTAALISET PAPILLAARISET LEESIOT

INTRADUCTAL PAPILLARY LESIONS

12.1 Intraductal papilloma

Intraduktaalinen papillooma on fibrovaskulaarivarren ympäröimä epiteliaali- ja myoepteliaalisolujen proliferaatio. Ne jaetaan sentraalisiin (ison tiehyeen), yleensä subareolaari-alueella ja perifeerisiin (TDLU:n alueella). Jälkimmäiset ovat yleensä multippeleita ja niiden yhteydessä löytyy usein muita lisälöydöksiä, kuten UDH, ADH, DCIS, radial scar tai jopa invasiivinen karsinooma.

Yleensä mukana on sekä papillaarisia että duktaalaisia rakenteita. Intraduktaalisien papillooman sisältäessä duktaalaisia rakenteita ja strooman skleroosia, käytetään termiä ”sklerosoiva papillooma”. Prognosi ja maligniteetin riski ovat vaihtelevia; benigni papillooma ilman atypiaa myös viereisissä kudoksissa - riski on sama kuin UDH:ssa (n 2x). Perifeerisissä papilloomissa riski on jonkin verran tätä korkeampi (n 3x). Histopatologisesti benigni diagnoosi voi olla haasteellinen, papillooma voi olla heterogeeninen, jolloin atyyppiset muutokset ovat biopsia-alueen ulkopuolella, lisäksi perinteisesti tulisi pyrkiä arvioimaan kaikkea papillooman viereisiä kudoksia. Tämän vuoksi biopsiassa tehty papillooma diagnoosi vaatii kirurgista resektiota. Intraduktaalisien papillooman ja papillaarisen karsinooman erottaminen jääleikkeissä on erittäin vaikeaa, joten tästä syystä papilloomista ei pyydetä jääleiketutkimusta. Pienet benignit papilloomat voidaan nykyään diagnosoida ja hoitaa BLES-toimenpiteenä.

Papilloomat ovat benignejä mutta niihin voi liittyä myös atypiaa tai DCIS. Matala-asteisen DCIS:n erottaminen ADH:sta on vaikeaa. WHO suosittelee käyttämään kriteerinä muutoksen kokoa, jolloin alle 3 mm kokoiset muutokset luokitellaan ADH:ksi ja 3 mm tai yli DCIS. Kororajaus ei siis koske korkeampia tumagraduksia.

12.2 Intraductal papillary carcinoma

Intraduktaalinen papillaarinen karsinooma on papillaarisia rakenteita muodostava harvinainen, intraluminaalinen ei-invasiivinen neoplastinen epiteelin proliferaatio (synonyymi papillaarinen DCIS). Intraduktaalinen papillaarikarsinooma voi samalla tavalla kuin papillooma olla sentraalinen tai perifeerinen.

12.3 Encapsulated papillary carcinoma

Papillaarisen karsinooman variantti (synonyymi intrakystinen papillaarinen karsinooma). Kliinisesti ja radiologisesti se muodostaa tarkkarajaisen massan, jota ei voi erottaa muista papillaarisesta leesiosta. On arveltu, että kyseessä on in situ carcinoma mutta tyypillisesti myoeptelikerros puuttuu sekä fibrovaskulaariydin alueilta että periferiassa mikä sinänsä ei oikein sovi in situ:lle. Tämän vuoksi on herännyt ajatus, että kyseessä saattaa olla minimaalisesti invasiivinen tai inaktiivinen matala-asteinen karsinooma. Puhtaasti EPC on erittäin hyväennusteinen ja WHO luokittelee sen Tis-muutokseksi. Mikäli muutoksen yhteydessä on muu invasiivinen komponentti, silloin luokitellaan tämän invasiivisen osan mukaisesti.

12.4 Solid papillary carcinoma

Vierekkäiset tuumorinodulukset ja melko huomaamaton fibrovaskulaarisydän voivat antaa solidin kasvutapavaikutelman. Usein mukana on neuroendokriinista erilaistumista. SPC on harvinainen ja se esiintyy yleensä postmenopausaalisilla naisilla (>70 v). Aina ei ole yksinkertaista erottaa invasiivinen muoto DCIS:sta. Puhtaassa muodossa SPC on hyväennusteinen.

13. HYVÄNLAATUINEN EPITELIAALINEN PROLIFERAATIO

BENIGN EPITHELIAL PROLIFERATIONS

WHO luokitus sisältää osan alla lueteltuja hyvänlaatuisista rintamuutoksista. Ne muutokset, joita ei luokittelussa mainita erikseen, käsitellään jäljempänä otsikolla ” 21. muut tilat”

13.1 Adenosis, sclerosing adenosis and apocrine adenosis

Adenoosin termillä tarkoitetaan hyvänlaatuista proliferaatiota rintaparenkyymin lobulaarirakenneosassa, jossa epiteelin ja myoepiteelin perusrakenteet ovat säilyneet. Suurin osa muutoksista on mikroskooppisia, mutta ne voivat olla joskus palpoitavissa, jolloin käytetään termiä nodulaarinen adenoosi tai adenoosituumori.

Sklerosoivassa adenoosissa (SA) mukana on strooman skleroosi sisältäen yli puolet TDLU:sta, joka on elongoitunut ja rakenne vääristynyt ja komprimoitunut. Myoepiteeliproliferaatio on huomattava. SA sisältää usein mikrokalsinoosia (psammo-ma-tyyppisiä). Histologisesti erotusdiagnoosissa on tubulaarinen karsinooma (ei myoepiteelisoluja tai tyvikalvoa mutta SA:ssa löytyvät aina) tai Radial-scar (runsaammin sklerosia ja sentraalinen fibrokollagenoosi arpi). Mammografiassa erotusdiagnostiikassa on huomioitava spikulaiset malignit leesiot kuten IDC, ILC, tubulaarinen karsinooma tai DCIS ja benignit kuten postoperatiiviset arvet, radial-scar ja rasvanekroosi.

Tavallinen adenoosi ei vaadi jatkotoimenpiteitä. SA:ssa biopsian jälkeinen rutiini mammografiaseuranta, esim. yhden ja kahden vuoden kuluttua edellyttäen, että kliinisen, radiologisen ja histologisen löydösten välissä ei ole ristiriitaa.

Spikulaisia, tuumoria muodostavia tai palpoituvia adenooseja kutsutaan adenoosituumoreiksi (ml nodulaarinen sklerosoiva adenoosi). Ne poistetaan kirurgisesti laajaa histologista arviointia varten (ei käsitellä WHO-luokittelussa). Poisto **BLES**-toimenpiteenä voidaan myös tapauskohtaisesti harkita.

Adenoosiryhmään kuuluu myös apokriininen ja tubulaarinen adenoosi, joilla ei kuitenkaan ole kliinistä merkitystä.

Adenooseihin, niin kuin muihin proliferaatiivisiin muutoksiin, liittyy lisääntynyt karsinooman riski joka on kuitenkin hyvin vähäinen (SA:ssa 1.7–2.5-kertainen riski).

13.2 Microglandular adenosis, atypical microglandular adenosis, and microglandular adenosis with carcinoma

Mikroglandulariadenooosi (MGA) on harvinainen, hyvänlaatuinen leesio mutta siihen liittyy lisääntynyt maligniteettiriski. MGA voi löytyä sattumanvaraisesti muun biopsian yhteydessä tai se voi olla kliinisesti palpoitavissa. MGA voi matkia invasiivista karsinoomaa, koska myoepiteelisolukerros puuttuu. MGA:ssa voi olla atypiaa tai sen yhteydessä invasiivinen karsinooma jopa 27 %:ssa tapauksista. [Khalifeh ym](#) raportoi, että 64 %:lla oli MGA:n lisäksi invasiivinen karsinooma (n=11). Osassa tapauksista on esitetty mahdollinen yhteys triplane-gatiivisiin tuumoreihin. Kirjallisuustietoa MGA:sta on niukasti ja potilasmäärät vähäiset.

MGA muutokset poistetaan aina kirurgisesti.

13.3 Radial scar and complex sclerosis lesions

Radial scar on riskileesio, joka voi mammografiassa ja histologisesti simuloida karsinoomaa. Kooltaan >1-1,5 cm kokoiset muutokset ovat nimeltään Complex sclerosing lesion. Histologisesti se sisältää sentraalista fibroelastoottista sydäntä, jossa on loukkuun jääneitä glandulaarirakenteita. Tubuluksissa on kuitenkin säilynyt kaksoissolurakenne, ja myoepiteelikerroksen erottaminen on tärkeää, koska erotusdiagnoosissa on tubulaarinen karsinooma, jossa myoepiteeliä ei ole. Muutoksen ympärillä tavataan monimuotoisia proliferatiivisia muutoksia, kuten adenoosia, sklerosoivaa adenoosia, hyperplasiaa ja papillomatoosia. Koko Radial scar/CSL- muutokset tulisi tutkia histologisesti myös reuna-alueiden maligniteettimahdollisuuden poissulkemiseksi ja tämän vuoksi ne poistetaan aina leikkauksella vaikka perkutaanisessa biopsiassa ei olisikaan maligneja tai atyyppisiä löydöksiä.

13.4 Tubular adenoma

Tubulaarinen adenoma on tarkkarajainen pääosin nuorten naisten tuumori, jossa on tubulaaristen rakenteiden proliferaatio. Kliinisesti ja radiologisesti muutos on samankaltainen kuin fibroadenoma ja diagnoosi saadaan PNB:lla. Tubulaarinen adenoma on hyvänlaatuinen, jolla ei ole residiviitapumusta resektion jälkeen. Kyseessä on sen verran harvinaisempi tuumori, niin että kirjallisuuden mukaan on aina poistettu diagnoosin vahvistamiseksi ja siksi seuranta ja tuumorin käyttäytymistietoja eivät ole käytettävissä. Sama koskee muita, alla olevia adenomia.

13.5 Lactating adenoma

Raskauden ja imetyksen aikana fibroadenomassa tai tubulaarisessa adenomassa voi olla ekstensiiviset eritystoiminnan muutokset, jolloin käytetään laktoivan adenoman nimitystä. Merkittävä osa näistä adenomista ovat hyperplastisia lobuluksia joissa on lisääntynyt erityis- ja laktaation toiminta.

13.6 Apocrine adenoma

Apokriininen adenoma on erittäin harvinainen kasvain, jossa kystia verhoava apokriininen epiteeli. Hyvänlaatuinen.

13.7 Ductal adenoma

Duktaalinen adenoma on tarkkarajainen hyvänlaatuinen glandulaariproliferaatio joka sijaitsee osittain duktuksen sisällä. Se voi esiintyä yksittäisinä tai multippeleina pesäkkeinä. Yleensä se esiintyy unilateraalisenä, mutta on raportoitu bilateraalisia tapauksia potilailla, joilla on **Carney syndrooma** (autosominen dominantti multipple neoplasia-syndrooma, jonka yhteydessä esiintyy myksoomia (sydän, endokriini, iho, neuraali, rinta, sekä erilaisia ihon ja limakalvojen pigmentaatiota)

13.8 Pleomorphic adenoma

Pleomorfinen adenoma on samankaltainen morfologisesti kuin sylkirauhasen adenoma. Sen tyyppipaikka on periareolaarialueella. Sillä on taipumus uusiutua ja kasvaa multinodulaarisesti. Osassa kasvaimia voi tapahtua maligni transformaatio.

14. MYOEPITELIAALISET JA EPITELIAALI-MYOEPITELIAALISET LEESIOT

MYOEPITHELIAL AND EPITHELIAL-MYOEPITHELIAL LESIONS

14.1 Myoepithelial and epithelial-myoepithelial lesions

Puhtaasti myoepiteliaali tai dominoivan myoepiteliaalisolujen tuumorit ovat harvinaisia. Niihin kuuluvat myoepiteliaalihyperplasia, kollageenisferuloosi, ja myoepiteliaalikarsinooma. Molempien, epiteeli- ja myoepiteelisolujen dominoidessa yhdessä nimitetään epiteliaali-myoepiteliaalileesioiksi ja niihin kuuluu: pleomorfinen adenoma (kts 13.8), adenomyoepitelioma, adenomyoepitelioma ja karsinooma sen yhteydessä, sekä adenoid cystic carcinoma (kts 9.7).

Myoepiteelisolut muodostavat rajapintaa epiteelin ja strooman välissä ja niissä on aktiini ja myosiini säikeitä heijastaen niiden supistustoimintaa, sekä desmosomeja ja hemodesmosomeja joiden avulla liimautuvat tyvikalvoon ja basaalisoluihin. Fokaalisia mikroskooppisia myoepiteelihyperplasioita löytyy muun biopsian yhteydessä (joskus kutsutaan myoepitelioosiksi ja adenomyoepitelioosiksi). Sferuloosi on usein sattumalöydös esimerkiksi papillooman, UDH:n ja adenoosin yhteydessä ja joskus sen yhteydessä on mikrokalsinoosia. Myoepiteliaalituumorit ovat yleensä hyväennusteisia joka ilmeisesti heijastaa myoepiteelin roolia tuumorisupressorina.

14.2 Adenomyoepithelioma and adenomyoepithelioma with carcinoma

Adenomyoepitelioma (AME) on erittäin harvinainen tuumori, jossa toinen solukomponenteista voi malignisoitua tai vielä harvemmin molemmat. Kliinisesti se voi olla sentraalinen kivulias tai aristava tuumori tai nännistä voi tulla eritettä. AME hoidetaan kirurgisesti, mutta sillä on taipumus residiviin johtuen ilmeisesti multinodulaarisuudesta tai intraduktaalista kasvusta. AME:n liittyvä karsinooma on aggressiivinen ja sillä on suuri taipumus residiviin ja metastasointiin.

15. MESENKYMAALISET TUUMORIT

MESENCHYMAL TUMORS

Tähän ryhmään kuuluvat rinnan pääsääntöisesti mesenkymaalisolujen sairaudet:

15.1 Nodular fasciitis

Nodulaarinen faskiitti on itsestään rajoittuva klonaalisten fibroblastien/myofibroblastien proliferaatio. Kliinisesti on kivulias patti, joka kasvaa nopeasti ja vastaavasti involoittuu nopeasti (1-2 kk). Se sijaitsee mieluummin subkutaanisti kuin rinnan sisällä.

15.2 Benign vascular lesions

Tähän ryhmään kuuluvat vaskulaariset tuumorit, joista yleisin on hemangiooma. Hemangiooma on hyvänlaatuinen verisuonten malformaatio ja se voi olla rakenteeltaan kavernoosi, kapillaari tai venoosi. Yleensä se on tarkkarajainen eikä ole palpoitavissa. Vaskulaarimuutokset poistetaan aina tarkempaa histologista arviointia varten angiosarkooman poissulkemiseksi (WHO-suositus).

15.3 Angiomatosis

Angiomatoosi on harvinainen benignien suonten infiltratiivinen proliferaatio. Se hoideetaan kirurgisesti kuten muutkin verisuoniperäiset muutokset. Residiivitaipumuksesta on raportoitu.

15.4 Atypical vascular lesions

Yleensä kyseessä on sädehoidetun rinnan ihomuutokset (eriväriset näppyvät). Varmuudella ei tiedetä miten usein voi transformoitua angiosarkoomaksi.

15.5 Pseudongiomatous stromal hyperplasia PASH

Pseudoangiomatoottinen stromaali hyperplasia (PASH) on pääsääntöisesti premenopausaalisten naisten (keski-ikä 37 v) hyvänlaatuinen muutos, mutta sitä voi esiintyä kaikenikäisillä. Hormonaalinen epätasapaino voi johtaa PASH:n kehittymiseen, myös miehillä, joilla todetaan PASH muutoksia gynekomastian yhteydessä. Yleensä PASH on sattumalöydös biopsian yhteydessä, mutta PASH voi esiintyä myös palpoitavana tuumorina, joka ajoittain kasvaa nopeastikin. Kookkaat ja kasvavat tuumorit poistetaan kirurgisesti. Muutoksella on taipumus residiiviin, mikä johtunee joko epätäydellisestä poistosta, tai sitten muusta rauhaskudoksen jatkuvasta reaktiosta hormonaaliseen epätasapainoon tai hormoneiden eksogeeniseen käyttöön.

15.6 Myofibroblastoma

Myofibroblastooma on strooman benigni tarkkarajainen solidi tuumori, jossa on sekä

fibroblasteja että myofibroblasteja. Myofibroblastooma miehillä assosioituu gynekomastian kanssa. Ei taipumusta residiiviin

15.7 Desmoid-type fibromatosis

Desmoidityyppinen fibromatoosi on fibroblasteista ja myofibroblasteista koostuva invasiivisesti kasvava tuumori, joka voi metastasoida. Se voi kehittyä rinnassa mutta yleensä kasvaa faskiasta rintaan.

Rintarauhasen fibromatoosi on harvinainen (alle 0,2 % kaikista rintatuumoreista) hyvänlaatuisen, mutta paikallisesti aggressiivisesti käyttäytyvä tuumori, joka 29 %:ssa tapauksista voi uusiutua ilmeisesti epätäydellisestä poistosta johtuen. Kliinisesti oireena on palpoituvaa pahanlaatuiselta vaikuttava tuumori. Inspektoiden voidaan todeta ihon vetäytymää ja tuumori voi kiinnittyä rintakehän seinämään. Fibromatoosi voi esiintyä sporadisesti tai tulla trauman tai esimerkiksi rintaimplantin leikkauksen jälkeen. Miehillä fibromatoosi on erittäin harvinainen. Radiologisesti tuumori on yleensä spikulainen tai lobuloitunut, epätarkkarajainen, joka deformatiivisesti infiltroi viereisiä kudoksia. Histologisesti fibromatoosin erottaminen maligneista tuumoreista on vaikeaa. B-kateniini on yleensä positiivinen, mutta vain 80 % tapauksista. Erotusdiagnostisesti on metaplastinen karsinooma, matala-asteinen fibrosarkooma (spindle solu tyyppinen), nodulaarifaskiitti ja arpi. Fibromatoosin hoito on kirurginen. Preoperatiivinen MRI voi auttaa tuumorin laajuuden arvioinnissa.

15.8 Inflammatory myofibroplastic tumour

Inflammatorinen pseudotuumori on harvinainen rinnan alueella. Se on yleisempi muualla pehmytkudoksissa lapsilla ja nuorilla. Residiivitaipumus, ja 5 % niistä metastasoi mutta rinnan alueen tuumoreissa sellaista ei ole raportoitu, tosin tapauksia on raportoitu hyvin vähän.

15.9 Lipoma

Lipooma on rasvasoluista muodostuva hyvänlaatuisen, pehmeä ja tarkkarajainen yleensä subkutaanialueen tuumori.

15.10 Granular cell tumour and benign peripheral nerve-sheath tumours

Granulaari-solu tuumori on perifeerisen hermoston schwann-solu kasvain. Kaikista granulaarituumoreista 8.5 % on rinnan alueella. Nämä ovat lähes poikkeuksetta hyvänlaatuisia (>99 %; kasvaimen yhteydessä on todettu satunnainen malignooma). Epätarkkarajainen tai spikulainen tuumori voi kliinisesti ja radiologisesti simuloida malignia tuumoria ja se voi olla kiinni faskiassa tai ihossa tai aiheuttaa nännin retraaktiota. Maligniteettia tulisi epäillä, jos tuumori uusiutuu, on yli 5 cm, biopsiassa on tumien pleomorfismi tai korostunut mitoosi.

Schwannoma ja neurofibroma ovat yleensä tarkkarajaisia ja muistuttavat fibroadenomia.

15.11 Angiosarcoma

Angiosarkooma on maligni tuumori jossa on endoteliaalinen differentaatio. Jaetaan kahden ryhmään: 1.primaari (Lähes aina naisilla, de novo) on lähtöisin rintarauhasesta ja se esiintyy pesäkkeenä. Iholle ulottuva prosessi näkyy sinertävän punaisena muutoksena, ja 2.sekundaari. Angiosarkooma ilmaantuu sädehoidetun rinnan iholle tai mastektomian hoidetun potilaan rintakehälle (**Stewart-Treves syndrooma**). Angiosarkooma histologisesti gradeerataan kuten muutkin sarkoomat. Tällä luokituksella ei kuitenkaan ole prognostista merkitystä ja matala-asteisetkin tuumorit usein metastasoivat. Metastaasit ovat useimmiten keuhkoissa, ihossa, luustossa ja maksassa ja harvoin imusolmukkeissa.

15.12 Liposarcoma

Liposarkooma (LS) on hitaasti kasvava harvinainen tuumori rinnan alueella (5-10 % kaikista rinnan alueen sarkoomista). Jos liposarkooma on myksoidi, niin tilastollisesti katsottuna on todennäköisempänä että kyseessä on metastaasi kuin primaari rinnan tuumori. Matala-asteisen LS:n prognoosi on suhteellisen hyvä laajan resektion jälkeen. Epätäydellinen tai resektio huonoilla marginaaleilla voi johtaa residiiviin ja kasvaimen erilaistumisen huonontumiseen. Korkea-asteisella LS:lla on taipumus metastosoida keuhkoihin.

15.13 Rhabdomyosarcoma

Rhabdomyosarkooma on yleensä lasten erittäin harvinainen primaari rintatuumori. Rhabdomyoplastinen differentaatio fylloidituumorin metaplastisen karsinooman yhteydessä on yleisempi. Tuumorit voivat olla yksittäisiä tai multippeleita, mutta jälkimmäinen yleensä liittyy metastaointiin.

15.14 Osteosarcoma

Osteosarkooma on erittäin harvinainen (12 % kaikista rinnan sarkoomista) mutta samalla erittäin aggressiivinen ja helposti uusiutuva huonoennusteinen pahanlaatuinen kasvain. Primaarituumorin sairastumisikä mediaani on 64.5 v. Ekstraossealinen osteosarkooman differentaatio voi olla fylloidituumoreissa tai tuumori voi olla rinnan metastaasi muualta.

15.15 Leiomyoma and leiomyosarcoma

Pinnalliset harvinaiset tuumorit yleensä nänni-areolan kompleksin alueella ja syvät ovat erittäin harvinaisia. Leiomyoma on hyvänlaatuinen ja vastaavasti leiomyosarkooma on maligni. Pinnalliset pahanlaatuiset kutaaniset muutokset eivät koskaan metastasoi. Syvien hoito on ehdotettu mastektomiaa eikä imusolmukemetastasoitua ole havaittu.

16. FIBROEPITELIAALISET TUUMORIT

FIBROEPITHELIAL TUMOURS

Kysymyksessä on heterogeeninen tuumoriryhmä jossa on sekä stroomaali- että epiteeli-aali proliferaatiokomponentteja. Ryhmä jaetaan fibroadenomiin ja fylloidituumoreihin. Hamartoma ei ole tarkkaan ottaen fibroepiteliaalituumorivaikka se muistuttaa sitä kliinikoradiologisesti. Se sisältää strooma- ja epiteelikomponentin minkä vuoksi käsitellään samassa ryhmässä.

16.1 Fibroadenoma

Fibroadenoma on lähtöisin TDLU:sta. Se on yleensä tarkkarajainen, kova, mobiili ja aristamaton tuumori, jossa on sekä strooma- että epiteelialiproliferaatiota. Perikanalikulaarisissa fibroadenomassa strooma kasvaa tiehyiden ympärillä ja intrakanalikulaarisessa muodossa strooman kasvu aiheuttaa tiehyiden kompressiota. Lisääntynyttä maligniteettiriskiä ei ole, mutta fibroadenomassa voi olla proliferatiivisia muutoksia, jolloin riski määräytyy sen mukaan. Histologisesti ei ole aina ongelmattonta tai mahdollista erottaa fibroadenomaa fylloidituumorista biopsianäytteiden perusteella. Epäselvä tai epäilyttävä löydös johtaa kirurgiseen hoitoon. Myös nopeasti kasvava fibroadenoma poistetaan kirurgisesti. Benigni fibroadenoma voi kasvaa lyhyessäkin ajassa. [Gordon ym.](#) tutkimuksessa (huom. ONB:lla diagnosoituja) seurannassa turvallinen fibroadenoman tilavuuden kasvu oli <15 % kuukaudessa. Kuuden kuukauden seuranta-aikana kolmen suunnan mittauksissa on 20 %:n kasvu jokaisessa mittaussuunnassa on vielä hyväksyttävää.

Fibroadenoma on yleisin fertiili-ikäisten naisten tuumori. Fibroadenomia voi olla useita samassa tai myös toisessa rinnassa. Taipumus fibroadenomien muodostumiseen on huomattu siirteen vastaanottajilla jotka käyttävät cyclosporinia. Fibroadenomien kasvu pysähtyy immunosuppressiolääkkeen vaihdolla.

Ajan myötä fibroadenoman stroomaan voi tulla hyalinisaatiota tai myksoidia-muutosta. Skleroottiset leesiot yleensä kalkkeutuvat. Mitoottista aktiiviteettia ei ole mutta mitooseja voi nähdä erityisesti raskauden aikana tai hyvin nuorilla. Raskauden aikana voi tapahtua myös fibroadenoman täydellinen infarktaatio. Hyvänlaatuisessa fibroadenomassa voi olla metaplasiaa, eriaisteista hyperplasiaa, fibrokystisia muutoksia tai jopa huomattavaa myoepiteliaalisolukon proliferaatiota.

Juveniili (cellular) fibroadenomassa strooman solukkuus on lisääntynyt ja epiteelisolukko on hyperplastista. Se on tyypillisesti nuorilla naisilla, voi sisältää UDH jossa on hennot mikropapillaariset ulokkeet, on perikanalikulaarinen ja se voi myöhemmin degeneroita (hyalinisaatio ja kalkkien muodostuminen). Juveniili fibroadenoma voi kasvaa kookkaaksi ja nopeastikin. Yli 5 cm kokoisia kutsutaan jättiläisfibroadenomiksi.

Kompleksi fibroadenomasta (complex fibroadenoma) on kirjallisuudessa suhteellisen vähän tietoa. Sellaiseksi luokitellaan fibroadenoma, jossa todetaan > 3 mm kokoiset kystat, sklerosoiva adenoosi, epiteelialiset kalkkeumat tai papillaariset apokriinimuutokset. Dupont ym. tutkimuksessa myöhemmin ilmaantuvan invasiivisen karsinooman riski oli 3.1 kertainen verrattuna 1.89 kertaiseen riskiin, jos aikaisemmin poistettu fibroadenoma ei ole ollut kompleksi-tyyppinen ([Dupont 1994](#)). [Kabat ym.](#) tutkimuksessa vastaava riski oli 1.74 kertainen (ilman atypiaa). [Levy ym.](#) tutkimuksessa kompleksilla fibroadenomalla ei ole todettu lisääntynyttä malignisoitumista lyhyessä seurannassa.

Kompleksi fibroadenoma ei ole siis premaligni tauti, eikä sen yhteydessä ole merkittävää

lisääntynyttä malignisoitumisriskiä, ei edes silloin, jos poistetussa fibroadenomassa on atyyppista hyperplasiaa (Carter ym). Kompleksia fibroadenomiaa hoidetaan ja seurataan samoilla periaatteilla kuin tavallista fibroadenomiaa.

Juveniili, kasvava, yli 3 cm kokoinen tai kivulias FA poistetaan kirurgisesti. Atypia FA:n yhteydessä vaatii myös muutoksen poistoa. Pienet FA:t soveltuvat BLES-toimenpiteisiin

16.2 Phyllodes Tumours

Fylloidituumori on fibroadenomatyyppinen kasvain, jossa kuitenkin on hypersellulaarinen strooma ja lehdykkämäiset rakennelmat. Insidenssi 0,3-1 % kaikista rintatuumoreista ja 2,5 % kaikista fibroepitelialituumoreista. Vanhaa ja hämmentävää cystosarcoma phyllodes nimeä ei tule käyttää, koska suuri osa kasvaimista on hyvänlaatuisia. Fylloidituumoreilla on nopea kasvu- ja residiivitaipumus. Se on yleensä tarkkarajainen makrolobuloitunut (ovaali) tuumori, johon voi liittyä johon voi liittyä kalkkeutumia ja pieniä kystia. Kookkaissa tuumoreissa voi olla hemorragiaa ja nekroosia. Fylloidituumori voi olla benigni, borderline tai maligni. Hoito on aina kirurginen poisto riittävällä marginaalilla.

16.3 Hamartoma

Hamartoma (fibroadenolipoma) ei siis ole fibroepitelialituumori vaan pseudotuumori, joka on tarkkarajainen, enkapsuloitunut ja sisältää normaaleja rintakudosrakenteita (rinta rinnan sisällä). Mainitaan samassa ryhmässä, koska kliinisesti ja radiologisesti se voi simuloida fibroepitelialituumoria. Hyvänlaatuisen tila. Ei taipumusta residiiviin. PASH voi usein olla hamartoman yhteydessä. Kun sileälihaskomponentti on vallitseva, niin muutosta kutsutaan nimeltä "**Myoid Hamartoma**" ja "**Adenolipoma**" jos rasvakomponentti on vallitseva.

17. NÄNNIN TUUMORIT

TUMOURS OF THE NIPPLE

17.1 Nipple adenoma

Nännin adenomat ovat harvinaisia. Histologisesti on runsas benigni nännin duktaaliepiteelin proliferaatio, jossa mukana papillomatoosi, adenoosi tai molemmat. Sairastumisikä on vaihtelevan laaja (20–87 v, keskimäärin 43 v) ja adenoma voi simuloida Pagetin tauti. Hoitona on kirurginen resektio riittävillä marginaaleilla. Epätäydellinen resektio voi johtaa residiiviin.

17.2 Syringomatous tumour

Syringomatoottinen kasvain (invasiivisen kasvutyylin vuoksi adenoma nimeä ei enää suositella) on erittäin harvinainen infiltraava (rajoittuu dermikseen), mutta ei metastasoisi. Sairastumisikä on 11–67, keskimäärin 40 v.

17.3 Paget disease of the nipple

Pagetin tauti on yleisin nännialueen pahanlaatuinen muutos, jossa on histologisesti karsinoomasoluja intraepidermaalisesti. Yleensä muutokseen liittyy proksimaalisten tiehyiden duktaalinen karsinooma in situ ja joskus myös invasiivinen karsinooma (yleensä huonosti erilaistunut), ja nämä voivat olla sentraalisia, perifeerisiä tai multisentrisiä. Insidenssi on hieman suurempi miehillä kuin naisilla. Toisaalta USA:n kansallisen syöpäinstituuttirekisterin (SEER) mukaan insidenssi miehillä on pienempi kuin naisilla, ja sen kokonaisinsidenssi on viime vuosina laskenut. Klassinen kliininen kuva on nännialueen ekseema. Yhden teorian mukaan Pagetin tauti alkaa intraepidermaali- tai syvistä tiehyistä, ja siitä migroi epidermikseen. Toisen teorian mukaan Pagetin tauti olisi lähtöisin Toker-soluista (hyvänlaatuiset nännialueen epidermisen kirkassytoplasmissa soluja), erityisesti silloin kuin rintatuumoria ei Paget-muutoksen yhteydessä löydy. Nännin alueen H&E värjätyissä histologisissa näytteissä Toker-soluja nähdään 10 % tapauksista, ja tekemällä immunohistokemiallinen CK-7 värjäys Toker-soluja voidaan löytää 80 %. Toker-solut ovat yleensä yksittäisiä ja hajanaisia mutta ajoittain löytyy myös soluklustereita mikä tulisi erottaa Pagetin taudista (Paget- ja Merkelsolut ovat myös CK-7 positiivisia). Erotusdiagnostiikassa on otettava huomioon **Bowenin tauti** (ihotuumori, in situ levyepiteelikarsinooma).

Prognosi riippuu taustalla olevan karsinooman levinneisyydestä.

18. LYMFROIDIT JA HEMATOPOIEETTISET TUUMORIT

LYMPHOID AND HAEMOPOETIC TUMOURS

Lymfooma voi olla sekä primaari- (ekstranodaali) että sekundaarituumori. Primaarituumorin määritelmä on lymfooma, joka rajoittuu rinnan ja kainalon imusolmukkeiden alueelle ilman aikaisempaa lymfooma-anamneesia (joskus hyväksytään myös levenneisyystutkimuksissa todettu tauti muualla). Yleisin rintojen lymfooma tyyppi on Diffuusi suurisoluihin B-solu lymfooma (*diffuse large B-cell lymphoma*).

Burkitt Lymfoomassa on 3 varianttia: Endeeminen, sporadinen ja immuunivajaukseen liittyvä. Endeeminen on yleisin rinnan alueella useammin nuorilla naisilla. Burkitt:n lymfooma esiintyy myös raskauden, imetyksen ja murrosiän aikana. Tyypillinen kliininen oire on rintojen vahva-asteinen turvotus.

T-solu lymfooma on harvoin primaaririntatuumori ja yleensä kyseessä on sen disseminaatio. Yleisin muoto rinnan alueella on anaplastinen (anaplastic large cell lymphoma, ALCL), jonka on raportoitu yksittäisissä tapauksissa liittyvän rintaproteeseihin ja niiden seroomiin.

MALT-lymfooma on yleensä primaarinen rintojen alueella mutta voi olla sekundaarinenkin. Se on iäkkäämpien naisten sairaus (>60v), joka ajoittain liittyy autoimmuunitauteihin. Malt-lymfoomat ovat suhteellisen hyvännusteisia kasvaimia.

Muista non-Hodgkinin lymfoomista yleisin rintojen alueella on **folikulaarinen lymfooma**, muuten kyseessä on muualla olevan taudin disseminaatio.

19. METASTAASIT RINNAN ULKOPUOLISISTA KASVAIMISTA

METASTASES OF EXTRAMAMMARY MALIGNANCIES TO THE BREAST

Metastaasit käsittävät 0.2 % -1.3 % kaikista rinnan alueen maligneista tuumoreista. Teoreettisesti mikä tahansa malignooma voi metastasoitua rinnan alueelle. Yleisimmät ovat kuitenkin hematologiset malignoomat, melanooma, keuhko-, munasarja- prostata-, muunuais- ja ventrikkelikarsinoomat sekä karsinoidituumorit. Lapsilla yleisimmät ovat rhabdomyosarkooma ja lymfooma. Kliinisesti ja radiologisesti etäpesäke on yleensä tarkkarajainen kova ja aristamaton, nopeasti kasvava tuumori joka on n 30 % tapauksista syövän ensioire. Metastaasit eivät yleensä muodosta kalkkeutumia lukuun ottamatta munasarjan seroosia papillaarista karsinoomaa.

20. MIEHEN RINTAMUUTOKSET

TUMOURS OF THE MALE BREAST

Miesten rintamuutokset: Rintasyöpä miehillä on harvinainen. Sen incidenssi on <1 % kaikista rintasyövistä. Myös etäpesäke on mahdollinen. Radiologinen diagnostiikka noudattaa samoja periaatteita kuin naisilla. Kaikista palpoituvista, tai epätyypillisistä/ epäilyttävistä muutoksista otetaan aina vain paksuneulabiopsiat!

20.1 Gynaecomastia

Miesten yleisin rintamuutos on gynekomastia. Se on hyvänlaatuinen, ei-neoplastinen tila, jossa rudimentaarisissa rintarakenteissa tapahtuu proliferaatio, joka muistuttaa naisten rintojen fibromatoosia. Retroareolaarisesti voi olla uni- tai bilateraalin induraatio tai resistenssi. Gynekomastia esiintyy yleensä nuorilla (yleensä palautuva) tai vanhoilla miehillä (androgeeni-estrogeneeni hormonien suhteen muutos). Se on yleensä idiopaattinen, mutta sitä tavataan mm. maksakirroosin, hypertyreoidismin, hypogonadismin, keuhkosityövän tai lääkehoidon yhteydessä (esim. androgeenit, antiretroviraali, cimetidine, digitalis, estrogeneeni, marijuana, spironolactone ja trisykliset antidepressantit). Gynekomastiaa tavataan myös **Klinefelterin syndrooman** (47,XXY) yhteydessä.

20.2 MIEHEN RINTATUUMORIT

CARCINOMA OF THE MALE BREAST

Miehillä tavataan sekä in-situ (10 %) että invasiivisia karsinomia. Lobulaariset neoplasiat ja karsinomat ovat harvinaisia. Subareolaaritalassa on kliinisesti resistenssi, mutta verinen nännierite voi olla ensimmäinen oire. Histologinen löydös ja ennuste ovat samanlaiset kuin naisten syövässä.

Primaarituumorin ja metastaasien suhde on 25:1. Yleiset ovat prostatan, paksusuolen, virtsarakon metastaasit sekä maligni melanooma ja lymfooma. **Klinefelterin** syndroomassa rintasyövän riski on 20–50-kertainen.

Syrjäkoski K:n väitöskirjassaan toteaa että ”BRCA2- mutaatiot auttavat selittämään suurimman tunnetun osan miesten rintasyövän alttiudesta Suomessa. Toistuvien BRCA-2 mutaatioiden yleisyys poikkeaa suomalaisilla mies- ja naisrintasyöpöpotilailla toisistaan. Androgeenireseptorigeenin ja CHEK2 1100delC –mutaatio eivät merkittävästi altista miesten rintasyöväälle Suomessa. Osa miesrintasyöpöpotilaista on mahdollisesti BRCA-1 mutaatioiden tai vielä tunnistamattomien rintasyöväälle altistavien geenien mutaatioiden kantajia.”

21. MUUT TILAT

(ei käsitelty erikseen WHO:n luokittelussa)

21.1 Fibrokystiset muutokset

Fibrokystiset muutokset ovat yksi yleisimmistä hyvänlaatuisista tiloista naisilla, joilla on kyhmyiset ja aristavat rinnat tai syklisiä, kuukautiskiertoon liittyviä rintakipuja. Epätasapainoisen estrogeenin ja progesteronin stimulaation seurauksena rintarauhaskudoksessa tapahtuu erilaisia morfologisia muutoksia. Estrogeenin ylistimulaation aikana tapahtuu epiteliaalisolujen proliferaatio tiehyissä (hyperplasia) ja lobuluksissa (adenoosi). Alistimulaatiossa epiteelissä tapahtuu involuutio, tiehyiden laajeneminen kystisesti ja lisääntyvä strooman fibroosi. Rintojen kystat ovat yleisiä, ja ne voivat olla yksittäisiä, mutta usein multifokaalisia ja molemminpuolisia. Tyypillinen ns. ”simppeli” kysta ei vaadi toimenpiteitä. Palpoituvaa kystaa tyhjenetään ohuella neulalla ja hoidetaan ilmalla. Vain verinen saalis tutkitaan sytologisesti ja alue tarvittaessa merkataan kipsillä.

Gynecomastia-like Lesion of the Female Breast on harvinainen tila, joka voi löytyä sattumalta tai vielä harvemmin olla kliinisesti palpoituvaa tuumori. Histologisesti on samankaltaisia muutoksia kuin miesten gynecomastiassa. Muutoksen etiologia on tuntematon ja se usein löytyy fibrokystisten muutosten yhteydessä.

21.2 Juveniili papillomatoosi

Juveniili papillomatoosi (JP) on nuorten naisten harvinainen tila. Koska fibrokystiset muutokset ovat harvinaisia alle 25-vuotiailla naisilla niin JP tulisi ottaa huomioon erotusdiagnoositiikassa. Tyypillisessä JP:ssä on tuumorimainen tarkkarajainen pesäke, johon liittyy useita pieniä kystia, yleensä alle 2 cm kokoisia (Swiss cheese disease). Histologisesti atypiaa löytyy jopa 10 % tapauksista. Pesäkkeestä ja kystisilta alueilta otetaan aina paksuneulabiopsiat. Pesäkkeet suositellaan poistettavaksi. Kirjallisuustietoa tästä muutoksesta on hyvin niukasti, eikä laajoja pitkäaikaisseurantatuloksia ole käytettävissä. Anamneesissa yleensä on sukurasitus rintasyövän suhteen. Vaikka tauti on yleensä hyvänlaatuinen, sairaus on kuitenkin merkki kohonneesta rintasyövän riskistä, ja tämän vuoksi voidaan suositella rintojen seurantatutkimuksia.

21.3 Epätyypilliset kystat

Epätyypillisissä kystissa maligniteetin mahdollisuus tulisi ottaa huomioon, minkä vuoksi nämä vaativat pääsääntöisesti lisäselvittelyä biopsialla tai leikkauksella. UÅ on tärkeä diagnostinen työkalu, jonka avulla mahdollinen solidi osa diagnosoidaan ja sen ohjauksessa muutosalueelta otetaan näytteet. Komplisoituneessa kystassa on lisäkaikuja (debris, märkä tai veri/verihyytymä), joka joskus voi simuloida solidia tuumoria. Maligniteetin mahdollisuus on < 2 %.

Kompleksikystassa on paksu seinä tai paksu väliseinä ($\geq 0,5$ mm) tai se sisältää solidia komponenttia, ja niitä voi jakaa seuraavasti:

tyyppi 1. Paksu seinä ja/tai väliseinä

tyyppi 2. Sisältää yhden tai useamman intrakystisen tuumorin

tyyppi 3. Sisältää sekä solidia että > 50 % kystista komponenttia

tyyppi 4. Pääosin solidi (> 50 %), jossa mukana on eksentrisen kystaosa.

Epätyypillisten kystien maligniteettiriski on huomattava, jopa 31 %. Kompleksikystista otettava aina PNB. Leesiöt kannattaa poistaa kirurgisesti, vaikka biopsian vastaus olisi benigni (myös primaaristi **BLES**-toimenpiteenä).

Erotusdiagnoosissa huomioidaan muutokset, jotka voivat simuloida kompleksikystia, mutta eivät vaadi interventiota, esim. hematooma, rasvanekroosi ja galaktosele.

21.4 Mikrokystat

Rajautuvat leesiot, jotka muodostuvat pienistä (2-5 mm) kystista ilman erillistä solidia osaa kutsutaan ”mikrokystaklusteriksi” ja ne luokitellaan radiologisesti BI-RADS 2 premenopausisilla ja BI-RADS 3 postmenopausisilla naisilla. Mikrokystille suositellaan UÄ seuranta kasvutaipumuksen poissulkemiseksi ([W Berg ym](#), [Berg ym](#), [ACRIN](#)). Harvinaisissa tapauksissa DCIS voi näkyä UÄ:llä mikrokystaklusterina, minkä vuoksi postmenopausaalinaisten mikrokystaklusteri mieluummin biopsioidaan kuin jäädään seuraamaan (ECR-2010). Omassa käytännössä mikrokystaklusteri on biopsioitu (aina PNB) ja usein on löydyntä taustalla ADH, jopa 30-40 v naisilla.

21.5 Rintojen nodulaarinen musinoosi

”Nodular Mucinosi of the Breast”. Muutos on multinodulaarinen stromaalisena liman kertymä rinnassa. Se esiintyy yksittäisinä nännin- tai subareolaarialueella, mutta **Carney syndrooman** yhteydessä se voi olla multippeleina muuallakin rinnassa. Kysymyksessä on benigni harvinainen muutos (katso 13.7 duktiaalinen adenoma).

21.5 Rintarauhaskudosten kehityspikkeamat

Ektoppinen rauhanen (heterotopia) yleensä sijaitsee rintakehässä, vulvassa tai kainalossa ja sen yhteydessä voi olla nänni (polythelia), areola ja rauhaskudos (polymastia). Aberrantti rintakudos sijaitsee yleensä lähellä rintaa tavallisesti kainalossa ja ilman omaa erillistä nänniä niitä on vaikea havaita, jolloin laktation yhteydessä turvonnut rauhanen voi simuloida tuumoria. Makromastia on rinnan liiallinen kasvu. Hypoplasia on rinnan alikehitys, joka kongenitaalisena voi liittyä geneettiseen tautiin, esim. **”Ulnar-Mammary”** tai **”Turnerin” syndrooma**, mutta voi olla iatrogeeninen, esimerkiksi trauman tai sädehoidon jälkeen. Amastiassa puuttuvat sekä molemmat rinnat että nännit. Nännit ilman rintoja on nimeltään amazia.

21.6 Murrosiän makromastia

Murrosiän makromastia on massiivi diffuusinen rinnan suureneminen ilman fokaalilöydystä. Se voi olla asymmetrisen tai unilateraalinen yleensä 10-17 vuotiailla naisilla. Muutos voi uusiutua subtotaaliresektion jälkeen tai raskauden aikana.

21.7 Mastiitti

Akuutti mastiitti imetyksen aikana (puerperal mastitis) voi johtaa paiseen kehittymiseen. Mastiittioire ilman imetystä, vaatii aina radiologisia tutkimuksia tulehduksen rauhoitettua ja tarvittaessa näytteidenottoa tai seurantatutkimuksia maligniteetin poissulkemiseksi.

Toistuvassa subareolaarisessa abskessissa (Zuskan tauti; fisteli, paksu erite ja anamneesissa toistuvat rinnan abscessit) keratiinitulppa tukkii proksimaalisen tiehyen aiheuttaen tiehyen laajentumisen ja repeytymisen. Tämän seurauksena kehittyä abskessi. Hoitona tiehyen kirurginen resektio fistelikanavineen. Prosessi voi residivoida, jos sama prosessi alkaa toisessa tiehyessä.

Rajoittunut abskessi ilman sepsistä pyritään aina primaaristi hoitamaan toistuvilla punktioilla UÄ-ohjauksessa, tyhjennyksillä ja huuhteluilla (antibiottiliuksen kanssa tai ilman), systeemiantibiottien lisäksi. Sarjahoidot uusitaan tarpeen mukaan joka toinen päivä kunnes abskessintelo on tyhjä. Tyhjennyksen tiheys vähennetään jos abskessi reagoi suotuisasti.

Muita tulehduksellisia muutoksia ovat: granulomatoottinen lobulaarinen mastiitti, spesifiset infektiot (bakterielli: bartonella henselae (cat scratch disease; corynebacteria), sieni (actinomycosis, blastomycosis, cryptococcosis, histoplasmosis), vaskuliitti (jättisoluarteriitti, polyarteritis nodosa, Wegenerin granulomatoosi). Tuberkuloosiabskessin mahdollisuus on myös muistettava.

21.8 Galactocele

Galaktosele on yleensä nuorilla imettävillä naisilla tai imetyksen lopettamisen jälkeen tiehyeen tukkeutumisen seurauksena syntyvä hyvänlaatuinen retentiokysta. Se sijaitsee tyypillisesti subareolaarialueella. Voi hävitä spontaanisti tai tulehtua (tarkkarajainen abskessi).

21.9 Granulomatoottinen lobulaari mastiitti

Granulomatoottinen lobulaarinen mastiitti kehittyä lähes poikkeuksetta raskauden ja imetyksen jälkeen (väli noin 2 vuotta; synonyymi: Postlactational granulomatous mastitis). Kliinisesti on palpoituva tuumori retroaolaarialueen ulkopuolella. Se liittyy harvoin ehkäisyhormonien käyttöön, SLE, hyperprolaktinemiaan tai erythema nodosumiin. Histologisesti todetaan vahva lobulosentrinen tulehdus ja vähäinen duktaali- ja periduktaalitulehdus, jonka hoitona on kirurginen poisto tai steroidilääkitys. Muutos voi uusiutua resektion jälkeen.

Erotusdiagnoosissa on huomioitava muut granulomatoottiset tulehdukset (mm. sarkoidoosi, tuberkuloosi) ja sieni-infektiot; duktektasia; Puerperal mastiitti.

21.10 Mondorin tauti

Mondorin tauti on pinnallisen laskimon tromboflebiitti. Sille on tyypillistä aristavan nauhamaisen juosteen äkillinen ilmestyminen, punoitus ihon kiristyksen kanssa. Kyseessä on hyvänlaatuinen muutos, jonka hoito on symptomaattinen (tulehduskipuläkkeet). Kuvantamistutkimukset ovat yleensä negatiiviset, mutta auttavat poissulkemaan pahanlaatuisen kasvaimen.

21.11 Duktektasia

Duktektasia syntyy subareolaaritiehyeiden laajentumana kroonisen tulehdusprosessin seurauksena. Aikaisemmin käytettyjä nimityksiä ovat mm. plasmamolastiitti, periduktaalimastiitti. Laajentuneissa tiehyissä voi olla vaahtosytoplasmaisia histiosyyttejä, myös periduktaalisesti on tulehdusprosessi, jossa on histiosyyttejä, plasmasoluja ja lymfositteja. Myöhemmin voi kehittyä periduktaalifibroosia ja skleroosia, jonka seurauksena voi kehittyä tiehyeen oblitteraatio ”mastitis obliterans”, tai nännin vetäytymä. Kliinisesti muutos voi olla oireeton, mutta nännistä voi tulla eritettä, joka on joskus veristä.

21.12 Rasvanekroosi

Rasvanekroosi on yleensä sekundaarinen traumalle tai tulehdukselle. Maligniteetin poissulkeminen radiologisesti voi olla vaikeaa, erityisesti jos löydös on spikulainen tai alueella on epätyypillisiä kalkkeja. Histologisesti nähdään tumattomia rasvasoluja, vaahtosytoplasmaisia makrofaageja ja jättisoluja.

21.13 Diabeettinen mastopatia

Diabeettisen mastopatian synonyymit ovat mm. diabeettinen lymfositaarinen lobuliitti, lymfositaarinen mastopatia. Kysymyksessä on DM I tyyppin yhteydessä esiintyvä hyvänlaatuinen tila, johon liittyy runsas keloidityyppinen fibroosi ja lymfositaarinen infiltraatti (pääosin B-solut). Kliinisesti todetaan palpoituvaa kova resistenssi, muuten radiologisesti ei todeta spesifisiä löydöksiä. Löydös vaatii aina histologista varmistusta paksuneulabiopsialla.

21.14 Mukosele

Mukosele (Mucocoele-like Lesion of the Breast) on harvinainen leesio jonka yhteydessä obturoituneissa tiehyissä on limamerkitteiden liikatuotantoa ja sen yhteydessä liman ekstravaasatio stroomassa mahdollisen ruptuurin seurauksena. Muutos löytyy usein mikrokal-sinoosibiopsian yhteydessä. Mukoselen yhteydessä voi olla ADH tai DCIS tai harvemmin invasiivinen karsinooma. Arvellaan että kyseessä on musinoottisen karsinooman riskileesio tai esiaste, mutta asiasta on eriäviä mielipiteitä. Selkeätä konsensusta ei myöskään ole, pitäisikö kaikki muutokset poistaa leikkauksella, ilman ADH:ta, pesäkettä tai morfologisesti epäilyttäviä mikrokalsinoosipiirteitä? Usein kuitenkin muutoksen reunoissa on heterogeenisuutta, niin että muutoksen kokonaispoisto on järkevä vaihtoehto.

22. TUUMORISYNDROOMAT

GENETIC SUSCEPTIBILITY: INHERITED SYNDROMES

Kaikkia perinnöllisen rintasyövän geenivirheitä ei vielä tunneta. Kaikista rintasyöivistä noin 5–10 % arvioidaan johtuvan perinnöllisistä yksittäisen geenin mutaatioista. Alle 35-vuotiailla rintasyöpäpotilailla näiden mutaatioiden esiintyvyys on hieman suurempi: BRCA1-mutaatioita on todettu 3,5–12 %:lla ja BRCA2-mutaatioita 3–11 %:lla.

BRCA1-mutaation kantajilla elinikäinen rintasyövän riski on 44–78 % ja BRCA2-mutaation kantajilla 31–56 %. BRCA-positiivisuus ei todennäköisesti ole rintasyövän ennusteellinen tekijä paikallisuusiutumien tai elinajan suhteen. Geenimutaation kantajilla munasarjasyövän elinikäinen riski on noin 20–40 %, tosin erot eri väestöjen ja mutaatioiden kesken ovat suuria. BRCA1 -rintasyöivistä suuri osa on fenotyypiltään basal-like- tai kolmoisnegatiivisia, kun taas BRCA2 -rintasyöpien fenotyyppi on sporadisten syöpien kaltainen.

Modifioituja **Lundin kriteereitä** voidaan käyttää arvioitaessa indikaatioita käynnistää perinnöllisyyslääketieteelliset selvittelyt potilaan niin halutessa:

- Vähintään neljä rintasyöpä- ja/tai munasarjasyöpätapausta lähisuvussa.
- Vähintään kolme rintasyöpä- ja/tai munasarjasyöpätapausta lähisuvussa, joista vähintään yhdellä diagnoosi alle 50-vuotiaana.
- Vähintään kaksi rintasyöpä- ja/tai munasarjasyöpätapausta lähisuvussa, joista vähintään yhdellä diagnoosi alle 40-vuotiaana.
- Rinta- tai munasarjasyöpä alle 30-vuotiaana.
- Rinta- ja munasarjasyöpä samalla potilaalla, miehen rintasyöpä, nuoren potilaan bilateraalinen rintasyöpä.

Lähisuvulla tarkoitetaan tässä yhteydessä 1. asteen sukulaisia (vanhemmat, sisarukset, lapset) tai 2. asteen sukulaisia (isovanhemmat, tädit, sedät, enot, lastenlapset). 1. asteen sukulaisuutta arvioitaessa terveitä miessukulaisia ei huomioida laskennassa.

22.1 BRCA 1

Autosominen dominantti periytymistapa. Se sijaitsee geenissä 17 (17q21.3, frekvenssi 1(860). Siihen liittyy lisääntynyt (65%) rintasyövän riski 70 vuotiaaksi asti. Lisääntynyt syöpäriski on myös muissa elimissä kuten maksassa, paksusuolella, gynekologisissa elimissä ja peritoneumissa. Tyypillisesti rintasyöpään sairastuvat nuoret alle 40-vuotiaat naiset. Medullaarista karsinoomaa tavataan BRCA 1 potilailla useammin kuin sporadisissa syövässä. Lisäksi syövät ovat yleensä aggressiivisempia kuin naisilla, joilla ei ole mutaatiota. Maligneja tuumoreita on tavattu useammin retroglanulaarisesti/prepektoraalisesti (Schradin S, Radiology 2008). Tuumoreiden morfologia radiologisissa tutkimuksissa voi olla benigneja ja muistuttaa fibroadenoomaa. Paksuneulanäytteitä on siis otettava kaikista solideista pesäkkeistä.

22.2 BRCA 2

Autosominen dominantti periytymistapa. Se sijaitsee geenissä 13 (13q13.1, frekvenssi 1/740). Siihen liittyy lisääntynyt rintasyöpäriski (45%), myös miehillä. Lisääntynyt syöpäriski on myös munasarjoissa, eturauhasessa, haimassa, sappirakossa, mahalaukussa ja ihossa (melanoma). Tuomoreiden kliininen kuva ja histologia ovat samanlaisia kuin sporadisissa syövässä.

22.3 Li-Fraumeni

Li-Fraumeni syndroomaan liittyy autosominen dominantti periytymistapa (TP53, 17p13; frekvenssi 1/5000; syöpäriski 60–80%). Malignit tuumorit nuorilla, erityisesti pehmytkudossarkoomat. Syndroomaan liittyviä syöpiä ovat rintasyöpä, aivokasvaimet, leukemia ja adrenokortikaalinen karsinooma. Li-Fraumenin riskin arviointikriteerit ovat: sarkooma, sarastumisikä < 45 v; mikä tahansa syöpä <45 v kahdella sukulaisella (ensimmäisen asteen tai toinen voi olla toisen asteen sukulainen) tai toisella on sarkooma ilman ikärajoitusta.

22.4 Muut harvinaiset:

Cowden syndrooma: Autosominen dominantti (PTEN; 10q24; 1/250 000; riski 25–50%). Syöpäriskielimet: licho, kilpirauhanen, kolon, aivot. **Peutz-Jeghers:** (STK11; 19p13.3; 1/25 000–300 000; riski 32–54%). Riskielimet: Intestinaali polypoosi; munasarjat; kohdunkaula; kives; haima. **Ataxia telangiectasia:** (ATM, 11q22.3; 0.6 %; riski 23 %). Syndroomaan liittyy lymfoomat ja leukemiat, progressiivinen cerebellaarinen ataxia; korostunut herkkyys säteilytutkimuksille.

Osa 2 Kuvantaminen

1. RADIOLOGISET TUTKIMUKSET

Mammografia on ensisijainen kuvantamismenetelmä rintaoireiden tai löydösten arvioinnissa. Nuorilla, alle 30-vuotiailla naisilla ensisijainen perustutkimus on ultraääni (UÄ).

Kliinisessä mammografiassa radiologin tulee olla läsnä tutkimuksen aikana, ohjeistaa tarvittavat lisäkuvat ja tarvittaessa tehdä jatkotutkimuksena rintojen UÄ. Hyvän kliinisen käytännön mukaista on tehdä kaikki kuvantamistutkimukset samalla potilaskäynnillä ja käynnin lopussa kertoa potilaalle tutkimustuloksesta. Seulonnan varmistustutkimukset tehdään kliinisen mammografian periaatteiden mukaisesti ja lisäksi samalla käynnillä otetaan tarvittavat paksuneulanäytteet.

Oireilevasta rinnasta tai rinnan palpaatio- tai kuvantamislöydöksestä on pääsääntöisesti otettava 3 projektiota, niistä 2 ortogonaalista: kraniokaudaali- (CC); viisto- (MLO) ja sivuprojektiot (ML). Tämä on erityisen tärkeää, jos kyseessä on pieni mammografialöydös, jolloin on varmistettava että se on sama kuin mahdollisesti UÄ:ssä ja/tai kliinisesti todettava muutos. Palpoituvat muutokset kannattaa merkata kumimerkillä iholle ennen kuvausta.

Tiiviin rinnan alueella olevasta pesäkkeestä otetaan spotti- tai spottisuurenuskuva sekä muutoksen että sen reunojen arviointia varten. Mikrokalkeista on otettava aina sivukuva ja 2 ortogonaalista spottisuurenuskuvaa. Näiden lisäksi tehdään täydentävä ultraäänitutkimus, ja sen ohjauksessa voidaan ottaa paksuneulanäytteitä. UÄ-tutkimus tulee tehdä myös mikrokalkkilöydöksen vuoksi tutkittaville potilaille.

Maligniteettia epäiltäessä ja ennen syöpäleikkausta tulee kaikille potilaille tehdä täydellinen mammografia lisäkuvin (lisäprojektiot, spottikuvat).

Lähetteessä ja radiologin perustutkimusten lausunnossa tulee aina olla maininta seuraavista seikoista:

- Tarpeelliset esitiedot ja mahdolliset sairaudet
- Sukuanamneesi ja mahdollisen syöpäriskin arviointi
- Tutkimuksen syy
- Kliininen status.
- Rauhaskudoksen tiiviys ja sen rakenne, tiiviysluokka (katso BI-RADS).
- Löydöksen koko ja morfologia käyttäen BIRADS-luokitusta.
- Löydöksen sijainti kvadrantin, kellotaulun ja syvyyssuunnassa kolmanneksen mukaan sekä sen etäisyys nännistä.
- Muut rinnan löydökset, malignisuuspekteissa muutoksissa mahdollisen multifokaalisuuden/multisentrisyyden arviointi. Mikrokalsinoosista ilmoitettava morfologian lisäksi jakauma ja mm onko kyseisellä alueella UÄ-löydöstä.
- Vertailu vanhoihin tutkimuksiin.
- Kainalon imusolmukestatus: Onko morfologisesti patologisia imusolmukkeita ja jos ei, niin onko vartijasolmukealueella korteksiltaan paksuntuneita solmukkeita (katso kohta 8).
- Kontralateraalirinnan kliininen status, UÄ- ja mammografialöydökset.
- Mahdollisesti otetun biopsian PAD-vastaukset

2. RINTASYÖVÄN SEULONTA

Seulontatutkimukset tehdään oireettomalle väestölle. Satunnaistetusti suoritettujen seulontamammografiatutkimukset yli 30 vuoden aikana ovat todistaneet, että naisten kuolleisuus rintasyöpään vähenee seulonnan ansiosta. Ainoastaan yhdessä [kanadalaisessa](#) seulontatutkimuksessa hyötyä ei saavutettu, mahdollisesti johtuen tutkimuksen randomointitavasta, huonosta mammografiatutkimuksen laadusta ja lyhyestä seulontakierroksesta.

Suomalaisessa FinOHTA- raportissa vuodelta 2000 on tehty katsaus mammografiaseulonnan vaikuttavuustutkimuksiin. Päivitettyssä raportissa 2006 (THL) seurantatulokset osoittavat, että mammografiaseulonta vähentää rintasyöpäkuolemia, mutta vaikutus on pienempi kuin arvioitiin viisi vuotta aikaisemmin. Seurantatulosten mukaan seulontaan kutsutuilla yli 50-vuotiailla naisilla rintasyöpäkuolemien määrä on noin 22 % pienempi kuin niillä, joita ei kutsuta seulontaan.

Tilastollisissa analyyseissä hyöy on laskettu kaikille seulontaan kutsutuille, vaikka kaikki eivät ole osallistuneet seulontaan. Esimerkiksi Ruotsissa kaikissa yhdeksässä läänissä tehdyissä tutkimuksissa kuoleman aleneminen oli 27 % kaikista kutsutuista ja seulontaan osallistuneilla arvioitu hyöty oli peräti 39 %.

Rintasyövän seulonnan hyödyt eivät ole kuitenkaan itsestään selvä asia, vaan kiistely tuloksista ja menetelmistä jatkuu. Hyvänä esimerkkinä voidaan pitää Zahl ym. julkaisua, joka on kyseenalaistanut Ruotsin Two-County tutkimuksen tuloksia. Artikkelin oli vedetty pois ennen julkaisua, mutta julkaistiin myöhemmin eri lehdessä ([Zahl ym.](#)). Myös Gøtzsch:n ja Nielsenin kuuluisa Cochrane-katsaus on kyseenalaistanut rintaseulonnan konseptin.

Seulonnessa löytyy hyväennusteisia syöpiä, jotka eivät välttämättä tule oireisiksi tai lyhenä elinaikaa. Näiden syöpien toteaminen on ns. yli diagnostiikka ja voi johtaa ylihoitoon altistaen naisen mahdollisille komplikaatioille. Arviot yli diagnostiikasta vaihtelevat riippuen siitä millä kannalla tutkija on ja siitä miten seulontatulokset on arvioitu. [Jørgensenin ja Gøtzschen](#) (2009) tutkimuksessa 52% seulonnassa todetuista syöivistä on arvioitu edustavan yli diagnostiikkaa eli väestössä joka kolmas rintasyöpä olisi yli diagnosoitu. Tanskalaisessa seulontaohjelmassa yli diagnostiikka oli arvioitu pienemmäksi (33%, väestössä joka neljäs ([Jørgensen ym.](#))). Tanskalaisessa seulonnassa oli vähemmän osallistujia, vähemmän varmistustutkimuksia ja vähemmän DCIS-muutoksia kuin muissa tutkimuksissa. Samaa aineistoa analysoidessaan tanskalaiset tutkijat eivät olleet aikaisemmin löytäneet viitettä merkittävästä invasiivisen syövän yli diagnostiikasta ([Svendens ym 2006](#)). [Duffy/ Tabar ym](#) tutkimuksen mukaan seulonnan yli diagnostiikka ei ole merkittävää ollen 1-5% luokkaa. Tuoreessa julkaisussa ([Duffy / Tabar ym 2010](#)) arvioidaan, että Ruotsin ja Englannin seulontaohjelmatulosten analyysin perusteella jokaista yli diagnosoitua syöpää kohden on 2-2,5 naista pelastunut rintasyöpäkuolemalta.

Suomessa tuoreessa rintasyövän valtakunnallisessa diagnostiikka ja hoitosuosituksessa todetaan, että seulonnassa yli diagnostiikan määräästä on voitu tehdä vain arvioita, eikä sen ole katsottu ylittävän mammografiaseulonnan hyötyjä.

Rintasyöpäseulonnan vaikutus kuolleisuuteen on kiistanalaista. Pohjoismaisen Cochrane-keskuksen julkaisun (2012) mukaan seulomalla 10 vuoden ajan säännöllisesti 2000 naista, välttää yksi heistä rintasyöpäkuoleman, koska syöpä havaitaan seulonnalla aikaisemmin. Itsenäinen englantilainen paneeli on kritisoinut Cochrane-keskuksen tulosta. Heidän arvionsa mukaan Isossa Britanniassa ehkäistään yksi rintasyöpäkuolema kutsumalla 235 naista seulontaan ja seulomalla vähintään 180 naista (todelliset osallistujat) 20 vuoden ajan, jolloin saavutetaan n 20 % vähenemä kuolleisuudessa.

Suomessa rintasyöpäkuolleisuuden aleneminen oli 22 % seulontaan kutsuilla ja 28% seulontaan osallistuneilla (Sarkeala T ym.). Julkaisun johtopäätöksissä todetaan, että mammografiaseulonta Suomessa on ollut vaikuttavaa ja lisää rintasyöpäkuolemia voidaan todennäköisesti ehkäistä laajentamalla seulonta 60–69 vuotiaiden ikäluokkiin.

Rintasyöpäseulonnat ovat Suomessa asteittain laajentuneet koskemaan myös 60–69-vuotiaita naisia. Seulonnassa löydetty syövät ovat yleensä pienempiä ja useammin kainalonegatiivisia kuin seulonnan ulkopuolella todetut syövät. Ne ovat usein myös biologiselta profiililtaan matalia (esim. ER-positiivisia, HER-negatiivisia ja matala-asteisia syöpiä, joilla on matala Ki-67). Suomessa n. 20–25% kaikista rintasyövistä todetaan seulonnassa. Seulontaan osallistuneilla n. 65% rintasyövistä löytyy seulonnassa ja loput 35 % ovat ns. intervallisyöpiä. Syöpärekisterin tietojen mukaan rintasyövän seulontaohjelmassa kutsuvuonna 2009 varmistustutkimuksiin kutsuttiin 2.61 % ja kirurgiseen hoitoon lähetettiin 0.69 % seulotuista. Malignilöydös todettiin 0.56 % :lla seulotuista.

Tuoreessa kotimaisessa T. Lehtimäen väitöstutkimuksessa todettiin että seulonnassa löydettyissä rintasyövissä esiintyi enemmän hyväennusteisia molekulaarisia alatyyppejä, kuin seulonnan ulkopuolella todetuissa syövissä. Kymmenen vuoden seurannassa seulonnassa löydetty syövät olivat lähettäneet etäpesäkkeitä merkittävästi vähemmän kuin samankokoiset, muulla tavoin diagnosoidut rintasyövät. Seulonnan ennusteellinen hyöty säilyi myös pidemmällä, yli 15 vuoden seuranta-ajalla, eivätkä kasvaimien tunnetut biologiset eroavaisuudet selittäneet kokonaan seulonnan ennusteellista hyötyä.

Tiiviissä rinnassa on paljon rintakudosta, joka usein peittää mahdollisen tuumorin, jolloin se voi jäädä mammografiassa näkymättä. Tuumori voi kasvaessaan tulla palpoituvaksi ja löytyä seulontojen välissä, jolloin kyseessä on ns. intervallisyöpä. Mammografian sensitiivisyys on selkeästi riippuvainen rintarauhaskudoksen määrästä; rasvarinnassa se on n.100 %, mutta erittäin tiiviissä rinnassa vain n. 30-48%.

Tiivis rinta on myös itsenäinen rintasyövän riskitekijä. Erittäin tiiviissä rinnassa rintasyöpäriske nousee 4–6-kertaiseksi. Tämän vuoksi USA:ssa on muutamassa osavaltiossa säädetty laissa, että mikäli mammografiassa rintojen tiivysaste on yli 50% tulee tästä informoida naista. Tavoitteena on, että nainen keskustelisi omalääkäriinsä kanssa todellisesta riskistään ja jatkotutkimusten tarpeesta. Lainsäädäntö USA:ssa tulee vääjäämättä lisäämään lisätutkimusten määrää muilla modaaliteeteilla.

Vaikka tiivis rinta on rintasyövän riskitekijä, niin ei ole osoitettu että rintasyöpä tiiviissä rinnassa olisi aggressiivisempi kuin matalatiheyksisessä rinnassa. KYS:n abstraktitietojen perusteella syöpä rasvarinnassa on tilastollisesti merkittävästi huonoennusteisempi kuin tiiviissä rinnassa.

Tomosynteesin merkitystä tiiviiden rintojen seulonnassa tutkitaan parhaillaan. Vahva tieteellinen näyttö vielä puuttuu, mutta alustavat tulokset osoittavat että tomosynteesin avulla kutsut varmistustutkimuksiin vähenevät ja samalla seulonnan sensitiivisyys paranee verrattuna pelkkään mammografiaan. (Skaane 2014, Houssami 2013)

UÄ:n käyttöä tiiviin rinnan seulontamenetelmänä on tutkittu niukasti. Meta-analyysin (Nothacker ym.) mukaan, julkaisujen rajoitukset huomioon ottaen, sen avulla löytyy 0.32 % (0.23 % -0.41 %) syöpiä, jotka eivät näy mammografiassa (vertailun vuoksi mammografiaseulonnoissa syöpien toteamisprosentti vaihtelee väliillä 0.4 % -0.9 %). Suurin osa UÄ:ssä todetuista syövistä löytyi tiiviistä rinnoista (tiivysaste yli 50 %). Tuumorit olivat kooltaan keskimäärin 9.9 mm, 94 % niistä oli invasiivisia ja 90 % kainalonegatiivisia. UÄ:ssä todetuista muutoksista biopsioitiin 2.3 % -4.7 %. Niiden PPV oli 8.4 % -13.7 % tarkoittaen käytännössä, että vain joka kymmenes biopsioitu muutos oli syöpä.

ACRIN 6666 prospektiivisessa monikeskustutkimuksessa ([W.Berg ym.](#)) riskiryhmän seulon-
tapotilaille (yli puolella oli anamneesissa rintasyöpä; <1 % BRCA) tehtiin radiologin toimesta
rintojen UÄ-tutkimus. Mammografialöydöksen perusteella UÄ-varmistukseen kutsuttiin
10.5 % potilaista, joista 3.1 % biopsioitiin. Syöpiä löytyi 0.71 %. Mammografian diagnostinen
tarkkuus oli 0.76 % ja yhdistettynä UÄ tutkimukseen 1.18 %. Seulonnan sensitiivisyys nousi
79 %:sta 91 %:iin (pelkästään UÄ:n sensitiivisyys oli 80 %). Biopsian PPV oli mammografia-
seulonalla 22.6 % ja UÄ:llä 8.9 %. Tiiviissä rinnassa mammografiaseulonnan sensitiivisyys
oli 50 % ja yhdistettynä UÄ-tutkimukseen 77.5 %.

UÄ-tutkimuksen lisääminen mammografiaseulontaan selkeästi parantaa sensitiivisyyttä,
mutta samalla se nostaa kustannuksia kaksinkertaistaen varmistustutkimusten tarpeen ja
lisäämällä turhia toimenpiteitä. Vaikutus tautivapaaseen aikaan, eloonjäämiseen, elämän-
laatuun tai kokonaiskustannuksiin on avoin. Intervallisyöpiä ko. tutkimuksessa oli 20 %,
joista kaikki olivat kainalonegatiivisia, joten jää mietittäväksi, olisiko varhaisemmalla diag-
nostiikalla kuitenkin merkitystä. Toistaiseksi ei ole arvioitu, miten paljon lisäseulonta lisää
ylidiagnostiikkaa ja ylihoitoa. Nykytietämyksen mukaan UÄ-seulonta on tarkoituksenmu-
kaista esim. korkean syöpäriskin potilaille MRI:n sijaan, jos MRI:tä ei ole saatavissa tai sitä
ei voida tehdä

ACRIN-tutkimuksen jatkotutkimuksena arvioitiin MRI:n rooli ([Berg W ym.](#)) keskiasteen
riskin omaavien naisten seulonassa. Tutkimukseen osallistuvilla naisilla oli mammo-
grafisesti tiiviit rinnat (tiheysaste yli 50 %). Mammografialla ja UÄ:llä todettiin rintasyöpiä
1.14%:lla seulotuista; varmistustutkimukset (vt) tehtiin 16.3% ja biopsia (b) 6.2 %. MRI:llä
syöpiä todettiin 2.29 % (vt=26 %; b=8.5) ja kaikilla kolmella modaaliteetilla syöpiä todettiin
2.61 % seulotuista (vt=36.3 %; b=13.2 %). Kolmen seulantakierroksen välissä löytyi 20
intervallisyöpää, joista 11 löytyi ennen MRI seulontaa ja 9 todettiin MRI:ssä sen jälkeen, kun
mammografia ja UÄ oli tulkittu normaaleiksi.

Kolmen seulantakierroksen jälkeen UÄ lisäsi rintasyövän toteamista keskimäärin 0.43 % ja
MRI 1.47%. Ko. tutkimustulostenkin perusteella on selvää, että lisäseulonalla löytyy enem-
män pieniä syöpiä, mutta samalla toimenpiteiden määrä kasvaa ja seulonasta aiheutuvat
haitat ja kustannukset lisääntyvät. MRI:tä ei toistaiseksi suositella seulantatutkimuksena
naisille, joiden elinikäinen rintasyövän riski on <20–25% (Katso kohta 3.1.2).

3. BI-RADS: BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM

Rintasyövän diagnostiikan nopea kehitys viime vuosikymmenen aikana on tuonut paineita luoda ja käyttää kuvantamisessa standardisoitua terminologiaa ja raportointijärjestelmää. Järjestelmän tulisi olla selkeä, helppo ja toistettavissa. Mammografian lisäksi rintoja kuvanetaan UÄ:llä ja MRI:llä, tällöin sanaston tulisi olla kaikille menetelmille yhdenmukainen ottaen huomioon menetelmien fysikaaliset ominaisuudet. Yhdenmukaisen järjestelmän ansiosta radiologin lausunto tehdyistä tutkimuksista olisi ymmärrettävissä ilman kuvien katselutarvetta. Lisäksi järjestelmä helpottaa kommunikointia radiologien ja muiden erikoissalujen asiantuntijoiden välillä. Johdonmukaisessa lausunnossa tulisi olla myös johtopäätöksiä ja suosituksia tarpeellisista jatkotoimenpiteistä, joiden tulisi noudattaa samaa sovittua, näyttöön perustuvaa standardia. Tämän avulla eri keskuksissa tehdyt tutkimukset ja saadut tulokset olisivat vertailukelpoisia.

Amerikkalainen BI-RADS (breast imaging, reporting and data system) on luotu joustavaksi ja dynaamisesti kehittyväksi järjestelmäksi, joka on vastannut yllä oleviin vaatimuksiin. Neljäs painos (ACR 2003) jo sisälsi standardisoidun sanaston erikseen mammografialle, ultraäänelle ja MRI:lle. **BI-RADS**:n viides painos on vastikään ilmestynyt (2013). BI-RADS-luokituksen käyttö rinnan kuvantamistuloksen raportoinnissa antaa nopeasti ja selkeästi lukijalle kuvan maligniteettipäilyn asteesta korostaen tutkimuksissa todettujen muutosten positiivista ennustearvoa (PPV).

BI-RADS:n käyttö on yleistynyt maailmanlaajuisesti, se on käännetty mm. kroatian, ranskan, saksan, mandariini-kiinan, portugalil, romanian, venäjän ja espanjan kielille ja sen käytön yleistymisen myös Suomessa olisi toivottavaa. Kansainväliset julkaisut tehdään pääsääntöisesti uusien BI-RADS-kriteerien mukaisesti. Lisäksi eurooppalaisen asiantuntijasuosituksen mukaan rintadiagnostiikkaa tekevän radiologin tulisi olla perehtynyt ja päteväytynyt BI-RADS:n käyttöön. ([EUSOMA guideline, 2007](#)). Pesäkkeiden tutkimus- ja seurantastrategia ovat samanlaisia sekä eurooppalaisessa että amerikkalaisessa suosituksessa. Pieni ero on kuitenkin olemassa tiettyjen mikrokalsinoosimuutosten luokittelussa, minkä tavoitteena on vähentää amerikkalaisessa seulontajärjestelmässä esiintyvää yli diagnostiikkaa. Ranskalaisten kokemuksia BI-RADS:n integraatiosta kansallisella tasolla on *European Journal of Radiology*:n ([EJR](#)) seitsemässä julkaisussa (Volume 61, Issue 2, (February 2007)).

Ohjeiston lisäksi BI-RADS sisältää tiedonkeruulomakkeita, joiden avulla jokainen radiologi tai seulontakeskus voi esimerkiksi auditoida ja seurata omia henkilökohtaisia tuloksiaan. Tämä edellyttää erillisiä tietokonejärjestelmiä ja ohjelmia, jotka eivät tällä hetkellä ole käytössä Suomessa. Atlas-osiossa on kuvaesimerkkejä erilaisista termeistä ja niiden tulkinnasta.

Ohjeiston alussa korostetaan rintojen omaehtoisen tarkkailun ja tutkimisen tärkeyttä, vaikkakin tieteellinen näyttö sen tehokkuudesta puuttuu. Lisäksi korostetaan, että vaikka mammografia ja UÄ ovat hyödyllisiä rintasairauksien diagnostiikassa, niin radiologiset tutkimukset eivät aina varmuudella poissulje rintasyövän mahdollisuutta. Kolmoisdiagnoistiikan tärkeyttä korostetaan. Osa palpoituvista rintasyöivistä voi olla sekä mammografiassa että UÄ:ssä negatiivisia. Epäilyttävän kliinisen löydöksen tulisi johtaa jatkoselvittelyyn negatiivisesta mammografiasta ja UÄ:stä huolimatta, koska maligniteetin mahdollisuus voi olla 0.1 % -4 % luokkaa.

Mammografian sensitiivisyys on riippuvainen rintarauhasen tiivyydestä ja voi laskea 100 %:sta rasvoittuneessa rinnassa 45 %:iin tiiviissä rinnassa (Berg ym). Rintarauhasen tiivis rakenne on myös yhteydessä lisääntyneeseen rintasyöpäriskiin (meta-analyysi). Tämän vuoksi suoritettujen tutkimusten lausunnoissa tulisi olla maininta rintarauhasparenkyymin rakenteesta ja sen tiivyydestä. Lausunnossa tulisi myös olla maininta löydöksistä, vertailu vanhoihin tutkimuksiin ja loppulausunnossa arviointiluokitus alla olevan taulukon mukaisesti.

BI-RADS luokitus rinnan kuvantamisessa

Luokka 0	Arviointi on kesken. Arviointia varten tarvitaan lisäkuvia/tutkimuksia ja/tai aikaisempia mammografiakuvia vertailuun.
Luokka 1	Negatiivinen, ei huomautettavaa.
Luokka 2	Hyvänlaatuinen löydös: voidaan luokitella tyypillisen ulkonäön perusteella luotettavasti hyvänlaatuiseksi.
Luokka 3	Todennäköisesti hyvänlaatuinen. Suositellaan lyhyen aikavälin seurantaa (maligniteettiriski alle 2 %)
Luokka 4	Epäilyttävä löydös. Biopsia aiheellinen. 4a: Lievä maligniteettiepäily (PPV: >2-≤10 %) 4b: Kohtalainen maligniteettiepäily (PPV: >10-≤50 %) 4c: Kohtalaisen vahva maligniteettiepäily (>50-<95 %)
Luokka 5	Erittäin vahva maligniteettiepäily/melkein varmasti maligni. Syövän todennäköisyys on ≥ 95 %. Asianmukaisiin toimenpiteisiin ryhdyttävä.
Luokka 6	Biopsialla vahvistettu maligniteetti. Asianmukaisiin toimenpiteisiin ryhdyttävä.

Rintakudoksen tiiviyys mammografiassa*

a	Lähes täysin rasvoittunut
b	Hajallaan olevat sidekudos- ja rauhassaarekkeet
c	Epätasaisen tiivis, joka voi peittää näkyvistä pieniä pesäkkeitä
d	Erittäin tiivis, joka alentaa mammografian herkkyyttä

3.1 BI-RADS ja mammografia

Rintarauhaskudoksen tiivysasteen ilmaisu on uudessa BIRADS:ssa muuttunut. Aikaisempi luokitus jaettiin prosentuaalisesti neljänneksiin (< 25 %, 25–50 %, 50–75 %, >75 %). Muutoksen taustalla on tarve korostaa kudostiivyyden peittämisvaikutuksen merkitystä ja sen vaikutusta sensitiivisuuteen. Tiivyyttä voidaan arvioida silmämääräisesti 2D mammografiakuvista. Tarkempi menetelmä on kuitenkin määrittää rintarauhaskudoksen volyyymi kvalitatiivisesti 3D menetelmillä, mutta nämä ovat toistaiseksi käytössä lähinnä tutkimustarkoituksissa.

Pesäke / tiivistymä

Pesäke on ainakin kahdessa suunnassa näkyvä konveksia reunaa omaava kolmiulotteinen muutos. Englannin kielessä käytetty sana density voi tarkoittaa sekä tiivistymää että tiivyyttä/ tiheyttä. Rintarauhaskudokset näkyvät mammografiassa tiivistyminä, mikä on säteilytutkimuksen ominaisuus. Sekaannusten välttämiseksi ja koska pyrkimyksenä on käyttää samankaltaista sanastoa kaikilla kuvantamismenetelmillä, tiivistymän tilalla tulisi käyttää pesäke-termiä (mass). Muutosta, joka ei täytä pesäkkeen kriteereitä, kutsutaan asymmetriaksi.

Pesäke voi olla muodoltaan pyöreä, ovaali tai epäsäännöllinen. ”Lobuloitunut pesäke”-nimitys on poistunut ja muutoksia, joissa on 2-3 pehmeää makrolobulaatiota, kutsutaan ovaaleiksi pesäkkeiksi. Mikrolobulaatio on epäilyttävä piirre kaikissa kuvantamismenetelmissä ja sen nimitys on säilynyt.

Pesäkkeen reuna voi olla tarkkarajainen (tiivin rauhaskudoksen alueella reunasta näkyy vähintään 75 % tarkkarajaisena), peittyneenä (>25 %), mikrolobuloitunut, epätarkkarajainen tai spikulainen.

Pesäkkeen tiivys on myös mainittava ja verrattaessa rintarauhaskudokseen se voi olla tiivis, parenkyymien kanssa saman tiheyksien, matala tai rasvaa sisältävä.

Mikrokalkit

Mikrokalsinoosin arviointi mammografiassa voi olla haasteellista. Mikrokalsinoosin arvioinnissa tulisi aina huomioida niiden koko, tiheys, muodon ja koon vaihtelu sekä jakauma. Ohjeistuksessa on erilaisia kuvia hyvänlaatuisista kalkeista ja niiden terminologiasta. Epäilyttävät mikrokalkit jaetaan seuraaviin ryhmiin:

Amorfiset: utuisia, huonosti rajautuvia, eikä niiden muotoa voi tarkemmin arvioida, PPV 21 %, bilateraalisenä ovat yleensä benignejä, mikäli spottisuurennuksessa ei ole epäilyttäviä piirteitä, BI-RADS 4b

Karkeat, heterogeeniset (coarse heterogenous): koko yleensä 0.5-1 mm, PPV: 13 %, BI-RADS 4b

Hennot (pienet) pleomorfiset (fine pleomorphic): koko yleensä alle 0.5 mm, PPV 29 %, BI-RADS 4b. Epäilyttävä jakauma nostaa luokitusta.

Hennot lineaariset tai haarautuvat (fine linear/ fine linear branching): koko alle 0.5 mm, PPV 70% jopa ilman epäilyttävää jakaumaa, BI-RADS 4c (tietyissä tilanteissa BI-RADS 5)

Mikrokalsinoosin arvioinnissa otetaan huomioon kaikki em. morfologiset piirteet, joiden perusteella tehdään lopullinen luokitus. Esim. lineaariset ja pleomorfiset mikrokalkit ovat vahvimmin malignuspekteja ja karkeat heterogeeniset vähiten, kuitenkin heterogeenisten kalkkien lineaarinen jakauma nostaa luokitusta ja lisää maligniteettipäilyä astetta. Sama koskee muitakin hyvänlaatuisia kalkkeumia, jos niiden jakauma on esim. lineaarinen tai

segmentaalinen (paitsi tankomaisia, rod-like-tyyppisiä kalkkeja, joiden vanha nimitys oli plasmasolumastiittikalkit). Mikrokalsinoosiryhmän (grouped distribution, klusteri poistettu käytöstä) koon yläraja on nyt nostettu yhdestä kahteen cm:iin. Yli kahden cm alueella olevaa mikrokalkkijakaumaa nimitetään regionaaliseksi. Diffuusit pistemäiset tai pyöreät kalkkeumat ovat benignejä (pistemäiset kalkkeumat ovat < 0.5 mm ja pyöreät > 0.5 mm).

Rakennehäiriöt

Rakennehäiriöt voivat olla radiaalisia, lineaarisia ja/tai spikulaisia rakenteita ilman pesäkettä tai aikaisempaa leikkausta. Ne voivat liittyä myös paikalliseen asymmetriaan tai pesäkkeeseen ja vaativat aina lisäselvittelyä maligniteetin poissulkemiseksi. Biopsia on aiheellinen (katso kohta 13.3)

Asymmetriat

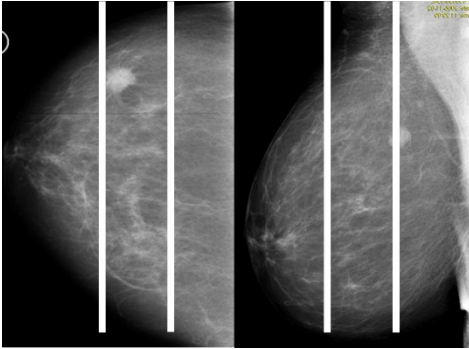
Asymmetria jaetaan alla olevan taulukon mukaisesti neljään osaan. Tavallinen asymmetria näkyy yhdessä projektiossa, kun muut asymmetriat näkyvät vähintään kahdessa. Asymmetrioissa tai niiden läheisyydessä ei ole kalkkeutumia tai rakennehäiriöitä ja muutosalueen palpaatio- ja UÄ-löydökset tulisivat olla negatiivisia. Asymmetrioita tulisi aina verrata vanhoihin mammografiakuviin; tavallisesti ne ovat kudosten summatioartefaktoja. Seulontatutkimuksessa tyypillinen hyvänlaatuinen asymmetrinen kudossaareke voidaan radiologin harkinnan mukaan primaaristi luokitella BI-RADS 1:ksi. Diagnostisessa mammografiassa asymmetrian PPV on raportoitu korkeammaksi kuin seulontatutkimuksissa ja on n. 10%. Palpoitumaton globaali asymmetria ilman rakennehäiriötä tai kalkkeutumia ei yleensä vaadi jatkotutkimuksia. Kehittyvä asymmetria on huolestuttavin löydös ja poikkeuksesta vaatii lisäselvittelyä, myös sen PPV on korkeampi kliinisessä mammografiassa kuin seulonnoissa.

Typpi	kuvaus	PPV (%)			
		Seulonta	kliininen		
1	Asymmetria	Yhden projektion löydös			
2	Globaali asymmetria	Vähintään yksi kvadrantti	Palpoituva	7,5	15
			Ei palpoituva	0	
3	Fokaali asymmetria	Vähemmän kuin yksi kvadrantti		0,5-1	
4	Kehittyvä asymmetria	Uusi, lisääntyvä tai tiiviimpi		12,8	26,7

Lähde 8

Muutoksen syvyys

Uudessa BI-RADS:ssa rinta jaetaan silmämääräisesti kolmeen saman kokoiseen osaan ja löydöksen sijainti ilmaistaan lausunnossa: etu-, keski- tai takakolmanneksen alueella.



Yksittäinen laajentunut tiehyt

Yksittäinen laajentunut tiehyt-ilmio harvoin näkyy mammografiassa, mutta sen yhteydessä on raportoitu jopa 10 % maligniteetin mahdollisuus, minkä vuoksi löydös vaatii jatkoselvittelyä.

3.2 BI-RADS ja UÄ

UÄ:ssä käytettävä sanasto on samankaltainen kuin mammografiassa. Uuden painoksen alussa on käyty läpi rinnan anatomiset rakenteet ja UÄ-laitteen tekniset vaatimukset sekä toiminnan periaatteet, kuten mittaukset ja dokumentointi.

Kudosten kaikurakenne jaetaan kolmeen luokkaan: a: homogeeninen tausta, rasva; b: homogeeninen tausta, fibroglandulaarikudos; c: heterogeeninen (rinnat ovat hankalasti UÄ:llä tulkittavissa). On vielä epäselvää, mikä on tämän luokituksen sensitiivisyys ja vaikutus osuvuuteen.

Arviointikriteerit noudattavat samoja periaatteita kuin mammografiaosuudessa. UÄ:ssä arvioidaan mm. pesäkkeen orientaatiota (samansuuntainen (paralleeli) tai ei), muotoa, ulkoreunoja, kaikurakennetta ja posterioristen kaiuston piirteitä. Pesäkkeen malignisuspektien piirteiden termistöön kuuluvat esimerkiksi; spikulainen, epätarkkarajainen, kaikukatveinen, huomattavan niukkakaikuinen, terävästi anguloitunut, vertikaalisesti orientoitunut (pituus suurempi kuin leveys), pieniä mikrokalkkeja sisältävä, mikrolobuloitunut ja duktaaliekstension omaava pesäke. Makrolobulaatio on poistettu termistöstä mahdollisten sekaannusten välttämiseksi. Kompleksi pesäke sisältää sekä kaiuttomia (nesteisiä) että solideja komponentteja. Mikrokystaklusteri ilman epäilyttäviä piirteitä luokitellaan BI-RADS 3:ksi paitsi silloin kun löydös on multippeli tai molemminpuolinen, jolloin muutokset voidaan luokitella suoraan BI-RADS 2:ksi (oireettomassa seulontarinnassa). UÄ-opastusosiossa on esitetty erilaisia tilanteita ja niiden tulkintaperiaatteita, ja toimintastrategiat on ohjeistettu.

3.3 BI-RADS ja MRI

Pesäkkeen terminologiset ominaisuudet ovat samanlaisia kuin mammografiassa. BI-RADS:n mukainen MRI-sanasto on lueteltu alempana. Jos tehostuva muutos on alle 5 mm kokoinen, eikä näy natiivisekvensseissä, sitä kutsutaan fokukseksi. Oireettoman rinnan satunnaisesti todettuja fokuksia ei tarvitse tarkemmin analysoida. MRI:ssä latautuva leesio luokitellaan dominoivan piirteen mukaisesti.

Fibroglanulaarikudoksen (FGK) määrä: (hieman erilainen kuin tiiviys mammografiassa)

- a Lähes täysin rasvoittunut** (Almost entirely fat)
- b Hajallaan oleva/läiskäinen FGK** (Scattered fibroglandular tissue)
- c Heterogeeninen FGK** (Heterogeneous fibroglandular tissue)
- d Huomattavan runsas FGK** (Extreme fibroglandular tissue)

Taustakudoslatautuma a) Minimaalinen; b) Lievä; c) Kohtuullinen; d) Huomattava

Pesäke

Muoto pyöreä, ovaali (sisältäen makrolobulaatiot), epäsäännöllinen
 Reuna tarkkarajainen, epätarkkarajainen, spikulainen
 Latautuma homogeeninen, heterogeeninen, reunatehostuma,
 latautumattomat sisäiset septat (dark internal septations)
(sentraalinen tehostuma ja latautuvat sisäiset septat on poistettu tuoreessa painoksessa)

Ei pesäke-tyyppiset tehostumat

Jakautuma

Fokaalinen

Lineaarinen

Segmentaalinen

Regionaalinen

Multippeli regionaalinen

Diffuusi

pienemmällä kuin yhden kvadrantin alueella
 suora linja (yleensä tiehyt-tyyppisesti), voi olla haaroittuva
(termi "duktaalinen" on poistettu)
 kolmiomainen tehostuma, jonka kärki osoittaa nännin
 suuntaan
 tehostuma-alue joka on laajempi kuin yksittäinen tiehytalue
 diffuusi, monialueinen (läiskäinen) tehostuminen ilman
 duktaalisuuntaa
 laaja-alainen, koko rinnan alueen latautuma

Sisäinen latautuma

homogeeninen, heterogeeninen, terttumainen, klusteroitunut
 rengasmainen *(retikulaarinen ja täplämäinen poistettu)*

Lisäksi on arvioitava ja kirjattava:

- Löydösten symmetrisyys, koko ja sijainti (myös syvyysuunnassa)
- Kineettinen käyrä:

Alkutehostus

Myöhäinen tehostus

hidas, keskinopea, nopea

nouseva, tasannemainen, washout

- Implantti

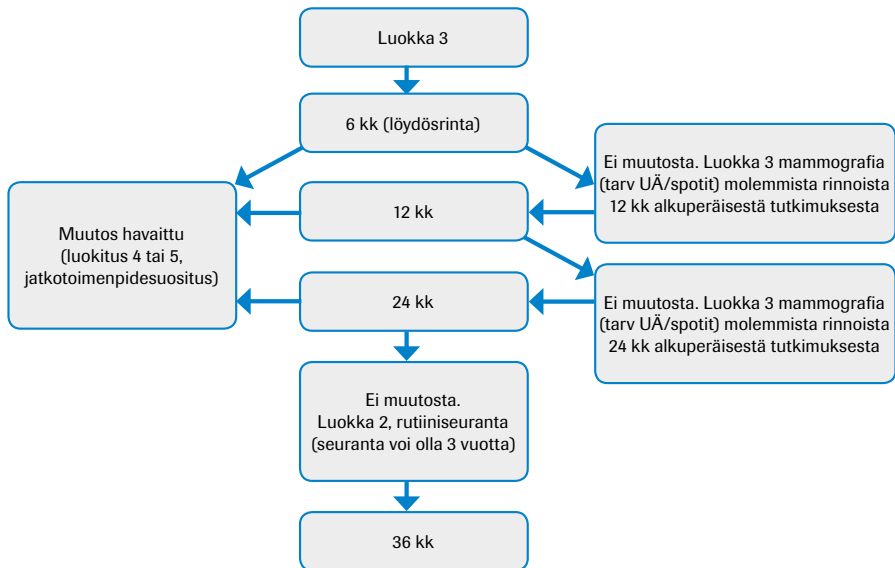
MRI:n terminologia ja tulkintaperiaatteet on muutettu uusien näyttöön perustuvien tietojen mukaisesti ja lukuisia uusia kohtia on lisätty. BI-RADS:n laadinnassa oli mukana tunnettuja ja arvostettuja kansainvälisiä asiantuntijoita. Uusi BI-RADS MRI-luokitus on aiempaa parempi kokonaisuus, joka auttaa sekä tulkinnassa että koulutuksessa ja laadun hallinnassa.

3.4 Arviointikriteerien erityispiirteet

BI-RADS:ssa on maininta mammografiakuvien vertailusta vanhoihin kuviin, jos se katsotaan tarpeelliseksi. Tällainen tilanne on esimerkiksi täysin rasvoittuneessa rinnassa, jolloin vertailu ei anna lisää informaatiota. Asymmetrian oikea arviointi on kuitenkin vaikeaa ilman vertailukuvia, joten mammografiatutkimusta tulisi aina verrata vanhoihin kuviin. Mikäli vertailukuvat eivät jostain syystä ole käytettävissä tutkimuksen aikana, lausunto annetaan, mutta lopullinen vastaus jää odottamaan vertailukuvia, ja löydös luokitellaan BI-RADS 0:ksi. Kliinisessä mammografiassa tätä tilannetta kuitenkin tulee välttää ja aina tulee pyrkiä lopulliseen arvioon. BI-RADS 0:ksi rinnan tilanne luokitellaan myös silloin, kun perusteellisten mammografia- ja UÄ-tutkimusten jälkeen tilanne jää epäselväksi ja jatkotutkimukseksi suositellaan esimerkiksi MRI:tä (katso myös osa 2 kohta 5.1.1/7). MRI:ssä luokan käyttö tulee rajata mahdollisuuksien mukaan vain seulontatutkimuksiin ja tilanteeseen, jolloin tutkimus ei ole teknisesti diagnostinen.

BIRADS 1-luokkaan kuuluvat normaalirakenteet, joita ei tarvitse kommentoida, mutta jos niistä puhutaan lausunnossa niin loppuluokitus on BI-RADS 2. Usein lähettävä lääkäri katsoo itse kuvia ja voi jäädä ihmettelemään löydöstä, joka radiologin mielestä on tyypillisesti benigni, eikä sitä ole lausunnossa mainittu. Radiologi siis itse päättää, mainitako benignit sattumalöydökset lausunnossaan vai ei.

BI-RADS 3-luokkaa ei tulisi käyttää pelkästään seulontakuvien tai yhden perustutkimuksen perusteella, vaan aina perusteellisten tutkimusten jälkeen, eli sivu- ja spottikuvien ja/ tai UÄ:n jälkeen. Seurannassa noudatetaan kansainvälisiä suosituksia alla olevan kaavion mukaisesti.



Kuuden kuukauden seurantasuositus on tärkeä nopeasti kasvavien malignoomien toteamisessa. Ranskalaisessa järjestelmässä ensimmäinen seuranta voi olla jopa 4 kk kuluttua, ja tällainen on perusteltu käytäntö, jos kyseessä on esimerkiksi hyvin nuori potilas.

Turvallisesti seurattavia muutoksia ovat esimerkiksi tarkkarajaiset, ei-kalkkeutuneet, pyöreät pesäkkeet, fokaalinen asymmetria ja pistemäisten kalkkkeumien yksittäinen kalkkiryhmä, edellyttäen että on tehty kliininen tutkimus ja asianmukaiset radiologiset varmistustutkimukset. Muissakin tilanteissa seuranta sallitaan, mutta radiologin tulee perustella menettelynsä.

MRI:ssä BI-RADS 3-löydöksiä on vaikeampi karakterisoida, koska toistaiseksi on epäselvää, millaisia muutoksia voidaan turvallisesti seurata. Ohjeistuksessa on mainittu useita tilanteita, mutta asia vaatii vielä lisää tutkimustuloksia. Lisäksi MRI:ssä on toistaiseksi oletuksena että BI-RADS 3-luokan PPV:n tulee olla alle 10%, mutta jatkossa tavoitteena on pystyä luokittelemaan muutoksia, joiden PPV on alle 2, kuten muillakin modaliteeteilla.

Mikäli rinnassa on epäilyttävä palpaatiolöydös, mutta sille ei kuvantaen löydy vastinetta, käytetään BI-RADS luokkaa 1, eli lopullinen lausunto perustuu rinnan kuvantamistutkimusten tuloksiin eikä kliiniseen statukseen. Tästä huolimatta palpoituva muutos tulee neulanäyttein tutkia. Proteesiruptuura ja Pagetin tauti edustavat BI-RADS luokkaa 2 silloin, kun mammografiassa ja UÄ:ssä ei ole löydöksiä. Lausunnossa kuitenkin tulee olla maininta jatkoselvityksen tarpeesta.

Palpoituvi, sinänsä kuvantaen benigniksi tulkittavia muutoksia, ei tieteellisen näytön niukkuuden vuoksi voi luokitella BI-RADS 3-muutoksiksi. Suosituksena on ottaa kaikista palpoituvista muutoksista neulanäytteet. Palpoituva tai oireinen tyyppinen kysta kuitenkin luokitellaan BI-RADS 2-kategoriaan.

Seuranta voi olla 2 tai 3 vuotta. BI-RADS-luokituksessa ei ole kuitenkaan määritelty,

milloin seurannaksi riittää kaksi vuotta kolmen sijaan. Kansainvälisissä julkaisuissa yleensä katsotaan, että kaksi vuotta seurattuna ollut muuttamaton muutos on benigni. Kuitenkin tiedetään, että osa maligneista muutoksista on erittäin hidaskasvuisia ollen toki pääsääntöisesti hyväennusteisia. Seurannassa tarvitaan radiologin ja klinikon asiantuntevaa harkintaa. Seurannan välttämiseksi on mahdollista ottaa BI-RADS 3-muutoksesta neulanäytteet.

Eurooppalaisessa käytännössä esimerkiksi nuorten, alle 30v naisten (ei riskiryhmään kuuluvia) pienet, sattumalta löydetty ja palpoimattomat tyypilliset fibroadenomat voidaan jättää biopsoimatta ja seuraamatta. Kahden vuoden seurannassa ollut stabiili muutos on yleensä benigni ja sen luokitus muutetaan BI-RADS 2:ksi.

Amorfiset mikrokalkit ovat BI-RADS luokittelussa aina epäilyttäviä (4b). Kuitenkin pieni mikrokalsinoosifokus, joka sisältää hajanaisia amorfisia kulkeutumia, ilman muita epäilyttäviä morfologisia piirteitä, luokitellaan ranskalaisessa järjestelmässä BI-RADS 3:ksi. Tämän tavoitteena on nostaa seulonnan spesifisyyttä ja välttää mahdollisuuksien mukaan turhia biopsioita. Samoin ns. karkeiden heterogeenisten kalkkeutumien luokitus on ranskalaisessa järjestelmässä amerikkalaista alempi silloin, kun kyseessä ovat todennäköisesti degeneroituneen fibroadenoman kalkit. Benigneissä kalkeissa voi olla koon vaihtelua, joka liittyy eri alueiden erivaiheiseen kehitykseen, mutta pienten (<0.5 mm) kalkkien esiintyminen muun kalkkiryhmän yhteydessä on aina huolestuttava piirre.

Pesäkkeiden arvioinnissa ei ole merkittäviä eroja eurooppalaisen ja amerikkalaisen järjestelmän välissä.

BI-RADS 4 alaluokituksilla on nyt taulukon mukainen PPV. Alaluokituksen mukainen maligniteettipäilyn asteen ilmaisu on tärkeää tässä ryhmässä. Esimerkiksi BI-RADS 4a- luokassa epäilyn aste on sen verran vähäinen, että jos esim. toimenpiteellä on riskejä tai kontraindikaatioita voisi harkita seurantaa. BI-RADS 4c-kategoriassa maligniteetin epäily on vahva, jolloin on harkittava työläämpää histologista analyysia lisävärjäyksineen.

Esimerkin vuoksi omassa käytännössämme noudatamme kalkkimuutoksissa seuraavanlaista toimintatapaa: 4a: rutiini analyysi, 4b: preparaattikuvan perusteella kalkkinäytteistä otetaan edustavin vakuuminäyte erikseen analysoitavaksi; se leikataan patologialla kokonaisuudessaan sarjana läpi, mikäli alustava diagnoosi on benigni, 4c: näytteet tutkitaan kokonaisuudessaan läpi, mikäli alustava diagnoosi on benigni; tarvittaessa tehdään lisävärjäykset.

MRI:ssä ei käytetä BI-RADS 4:n alaluokkia. Tarvittaessa BI-RADS 4-muutoksia voidaan seurata benignin biopsiavastauksen jälkeen.

BI-RADS 5-muutokset ovat radiologisesti klassisia maligneja löydöksiä, jotka käytännössä aina poistetaan leikkauksella, vaikka biopsiavastaukset olisivatkin benignejä. BI-RADS 6-luokkaa käytetään silloin, kun kyseessä on biopsialla vahvistettu malignooma esim. preoperatiivisessa levinneisyyselvittely-MRI:ssä tai tutkittaessa tuumorin vastetta neoadjuvanttihoidolle.

Omassa kokemuksessa BI-RADS 5-luokituksen osuvuus on parempi solideissa muutoksissa kuin mikrokalkkeissa. Maligneja muutoksia ovat simuloineet esim. radial-scar solideissa ja sekä fibroosi- ja fibrokystiset muutokset mikrokalkkeissa. Tutkimustulokset BI-RADS:n käytöstä ja osuvuudesta Kuopion yliopistollisen sairaalan aineistossa ovat vertailukelpoisia kansainvälisten tulosten kanssa. Alla olevassa taulukossa on esitetty tulokset BI-RADS:lla luokiteltujen mammografialöydösten maligniteettiasteesta.

Luokat	PPV %		PPV %	
	solidit	N	mikrokalkit	N
BI-RADS 3	0	13	0	22
BI-RADS 4	27	59	45	62
BI-RADS 5	92	25	86	22

*Lähde: Koskela A, Radiology 2005

4. MIEHEN RINTAMUUTOKSET

Tyypillinen bilateraalinen gynekomastia ei vaadi kuvantamista. Gynekomastian ongelmalanteiden kuvantamisen indikaatiot ovat seuraavia:

- Toispuolinen gynekomastia (biopsiaa harkittava)
- Pseudogynekomastia-epäilyt (yleensä kyseessä on obeesi mies, tyypillisesti puuttuu nännin alla levymäinen kovettuma)
- Syöpä/tuumoriepäilyt; yleensä kyseessä on patti, harvemmin nännierittely, ekseema tms.
- Usein kansainvälisesti mainitaan indikaatioissa myös fokaalinen kiputuntemus. Myös epätyypillinen kliininen kuva. Näihin suhtaudutaan samalla tavalla kuin naisten kuvantamisessa, eli toimitaan kolmoisdiagnoosiin periaatteiden mukaisesti ja muutoksista otetaan aina vain PNB.

5. RINTOJEN MRI

Rintojen MRI on vahva työväline rintasyövän diagnostiikassa johtuen erittäin korkeasta sensitiivisyydestä invasiivisen syövän toteamisessa. Vastapainoksi sen spesifisyys on matala. Rinnassa on paljon hyvänlaatuisia tiloja, jotka voivat simuloida maligniteettia. Tästä huolimatta MRI:n käyttö on jatkuvasti lisääntynyt. Ensimmäinen eurooppalainen suositus ilmestyi vuonna 2008 ([EUSOBI Guidelines](#)). Tuoreessa, käytännönläheisessä suosituksessa on tehty laaja kirjallisuuskatsaus. MRI:n eri indikaatioille on merkitty näytön taso, suositukset tai asiantuntijoiden konsensuslausuma ([EUSOMA breast MRI guidelines 2010](#)).

Julkaisuja MRI-tekniikasta ja käyttöindikaatioista on tarjolla runsaasti. Rintojen MRI:n

tulkinnan edellytys on BI-RADS:n mukainen kuvien arviointi ja raportointi. Standardisoidun terminologian ansiosta MRI:n tutkimustulokset ovat pääosin vertailukelpoisia ja tämän avulla tutkimuksista saatua informaatiota voidaan maailmanlaajuisesti hyödyntää päivittäisessä toiminnassa. Tästä huolimatta MRI:n tulkinnassa, kuten muissakin uusissa tutkimusmenetelmissä, on oppimiskäyränsä, ja MRI:n sensitiivisyys ja spesifisyys paranevat kokemuksen karttuessa.

MRI:ssä arvioidaan latautuvan muutoksen sekä kineettiset että morfologiset piirteet. Alla olevassa taulukossa on koottuna kirjallisuustuloksia erilaisten morfologisten piirteiden ennustearvoista. Arvot ovat suuntaa-antavia ja voivat muuttua lisätulosten valossa. Näiden lisäksi arvioidaan sekundaariset morfologiset löydökset, kuten esimerkiksi: pesäkkeen signaali ja reuna natiivi T1:ssä, ihon paksuntuma, signaali T2:ssa, ödeema, yhteys pectoralis-lihakseen (hook sign), "blooming sign" jne. Myös pieniä <5 mm kokoisia pesäkkeitä tulisi aina arvioida sekä kineettisesti että morfologisesti, erityisesti silloin, kun kyseessä on samassa rinnassa oleva, biopsialla vahvistettu malignooma. Tamoksifenin hoidon aikana näkyvä latautuma tai fokus on aina epäilyttävä. On muistettava että MRI:n tulkinnassa huomioidaan useita morfologisia piirteitä eikä luoteta ainoastaan yhteen. Esimerkiksi tarkkarajainen pesäke, joka on T2:ssa kirkassignaalin, ja jossa on latautumattomat septat ja siitä saadaan tyyppi 1-käyrä, on tyypillinen fibroadenoma. Jos sama muutos on epätarkkarajainen, on biopsia aiheellinen.

Pesäketyyppinen-tehostuma	NPV%	PPV%
Tasainen reuna (Smooth margin)	95	
Ei tehostumaa (Lack of enhancement)	88-96	
Latautumattomat septat (Low signal intensity internal septa)	53-98	
Latautumaton/heikosti latautuva ovaali (Oval low/nonenhancing mass)	98-100	
Ovaali kohtalaisesti/vahvasti latautuva (lobulated moderate/marked enhancement)	67	
Epätarkkarajainen/ spikulainen (irregular/ speculated)		81-91
Rengasmainen (rimlike)		79-84
Ei-pesäketyyppinen		
Lineaarinen (linear)		24
Lineaarinen-haarautuva (linear +/-branching)		24-/85
Lievä regionaalinen (mild regional)	92	
Kohtalainen tai huomattava regionaalinen (moderate or marked regional)		59
Terttumainen (clumped)		60
Heterogeeninen (heterogeneous)		53
Homogeeninen (homogeneous)		67
Regionaalinen (Regional)		58
Segmentaalinen (Segmental)		78
NPV: negatiivinen ennustearvo; PPV: Positiivinen ennustearvo		

5.1 MRI:n tutkimusindikaatiot

MRI:tä voidaan käyttää täydentävänä tutkimusmenetelmänä silloin, kun perinteiset kuvantamismenetelmät eivät luotettavasti voi poissulkea maligniteetin mahdollisuutta tai kun radiologisten ja kliinisten löydösten välillä on ristiriitaa. On kuitenkin muistettava, että MRI ei poissulje luotettavasti DCIS:a, joka mammografiassa voi näkyä kalkkikertymänä. MRI ei myöskään poissulje kaikkia invasiivisia syöpiä, jotka voivat joskus olla heikosti latautuvia tai latautumattomia. Lopullisessa arvioinnissa tulisi ottaa huomioon kaikkien kuvantamismenetelmien tulokset ja tarvittaessa ohjata potilas neulabiopsiaan.

MRI:n tutkimusindikaatiot voidaan jakaa kahteen ryhmään: diagnostiikka ja seulonta

5.1.1 Diagnostiikkaindikaatiot

1. Kainalometastasointi, primääri rintatuumori tuntematon

MRI on erityisen hyödyllinen silloin, kun potilaalla todetaan rintasyövän etäpesäkkeitä kainalossa eikä primaarituumoria löydy mammografialla tai UÄ:llä (alle 1% kaikista rintasyövistä). Aikaisemmin hoitovaihtoehtona oli mastektomia ja kainalon tyhjennysleikkaus perinteisillä tutkimusmenetelmillä näkymättömän rintatuumorin poistamiseksi. Tästä huolimatta kolmasosa tuumoreista ei löydy lopullisessa patologisessa tutkimuksessa. [Meta-analyysi](#)ssa MRI:n sensitiivisyys oli 90 % mutta spesifisyys oli matala 31 % (vaihteluväli 22 % – 50 %). MRI-löydös tulee aina varmistaa neulanäytteillä ennen leikkausta. Ainakin 80 % MRI:ssä todetuissa muutoksissa oli paikallistettu jälkikäteen kohdennetulla UÄ-tutkimuksella, jonka ohjauksessa voidaan ottaa näytteitä ja merkitä alue klipsillä. MRI:n avulla noin kaksi kolmesta syövästä löytyy preoperatiivisesti (61 %). Tämä mahdollistaa osaresektiohoidon, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa ja tarvittaessa tuumorialueen paikallinen tehoste-annos. Mikäli primäärituumori ei löydy MRI:llä, katsotaan tuumorirasite pieneksi, eikä mastektomiaa tarvita. Tästä on ristiriitaisia näkemyksiä, näyttöä ei juuri ole tilanteen harvinaisuuden takia, huomioitava on myös potilaan toive.

2. Tuumorin vasteen arviointi neoadjuvanttihoidolle

Neoadjuvanttihoidon tuumorivasteen arviointi onnistuu parhaiten MRI:n avulla. Tästä syystä rintojen MRI on syytä tehdä ennen hoitojen alkua. Samalla voidaan selvittää, onko tuumori levinnyt rintakehän seinämään, ja arvioida, onko m. pectoralis majorin ja minorin välissä interpektoraaalisia ns. ”Rotterin” imusolmukkeita.

Mahdolliset metastaasit tai infiltraatit voivat hävitä hoidon myötä, mutta pieni residuaalitauti voi säilyä rinnan ulkopuolella, jolloin suunniteltu radikaalinen kirurginen hoito jää epätäydelliseksi. Ensimmäinen MRI tehdään siis aina ennen hoitoja. Toinen MRI voidaan tehdä hoitojen puolesta välissä (tyypillisesti ennen kolmatta sykliä), jolloin arvioidaan lääkehoidon mahdollinen teho ja voidaan tarvittaessa jo varhaisessa vaiheessa siirtyä tehokkaampaan hoitoon vaikkakin isoissa tuumoreissa vaste voidaan arvioida myös kliinisesti tai UÄ:n avulla. Tasokkaassa [ACRIN 6657](#) nimisessä tasokkaassa tutkimuksessa MRI oli selkeästi parempi kuin kliininen tutkimus hoitovastetta arvioitaessa. Kolmas MRI tehdään hoitojen loputtua (2 viikkoa viimeisen hoitoannoksen jälkeen ja 2 viikon sisällä ennen kirurgista hoitoa).

Tuumorivaste voidaan arvioida seuraavien kriteerien mukaisesti (WHO: RECIST kriteerit; The Response Criteria in Solid Tumors; Huom- invasiiviset kasvaimet, ei DCIS):

- CR; Täydellinen vaste: tuumori häviää
- PR; Osittainen vaste: pisimpien akselimittojen summan pieneneminen >30 %
- PD; Progressiivinen tauti: mittojen suureneminen >20 %
- SD; Stabiili tuumori/ei vastetta: ei merkittävää muutosta

ACRIN tutkimuksessa tuumorin volyyminmitan käyttö oli kuitenkin parempi ennustamaan vastetta! Lisäksi MRI:ssä näkyneet nopea responsi ennusti parhaiten histopatologista täydellistä vastetta (pathologic Complete Response, pCR)

Dynaamisia parametreja käytetään myös tuumorivasteen arvioinnissa (angiogeneesin väheneminen), tosin tutkimusjulkaisuja asiasta on vähän. Diffuusion käyttö on vielä kokeellista, mutta [meta-analyysi](#) mukaan diffuusio lisää MRI-tutkimuksen osuvuutta. Tulee myös muistaa, että MRI:ssä tässäkin taudin ryhmässä on edelleen väärä positiivisia ja negatiivisia tuloksia (vaihtelevasti eri tutkimuksissa), erityisesti täydellisen hoitovasteen arvioinnissa.

Unifokaaliset tuumorit soveltuvat parhaiten osaresektioon neoadjuvanttihoiton jälkeen. Mikäli primaarituumoria aiotaan resektoida hoidon jälkeen, tuumorialue merkataan kliipsillä ennen hoitoja. Resektiota suositellaan, vaikka tuumori häviäisi kuvantamisessa kokonaan, koska MRI:ssä latautumattomia, mutta elinkykyisiä tuumorisoluja voi löytyä lopullisessa histologisessa tutkimuksessa.

3. Aikaisemmin hoidetun rintasyövän residiviin seuranta

Rintasyövän residiviit osaresektion ja sädehoidon ja nykyaikaisten onkologisten hoitojen jälkeen ovat selkeästi vähentyneet. HUS:n aineistossa potilailla, joilla oli hoidettu pT1 (< 2 cm) tuumori, vajaan viiden vuoden seurannassa residivointi todettiin 2,1% (mukana 11 (27%) sädehoidosta kieltäytynyttä potilasta) ([Siponen ym](#)). Samassa aineistossa kontralateraalirinnassa on seurannassa todettu 1%:ssa tapauksista uusi syöpä. Kainalometasointi (ipsi- tai kontralateraalii) oli 0,7%. [Gorechlad ym](#) tutkimuksessa reilun viiden vuoden seurannassa ipsilateraalirinnan residivi oli 1,7% ja kontralateraalirinnan syöpä 2,3%.

Suurin osa residiveistä löytyy perinteisillä tutkimusmenetelmillä. Rutiini seulontatyyppinen MRI-tutkimus residiviin osoittamiseksi varhaisemmassa vaiheessa ei ole näyttöön perustuvaa tai kustannustehokasta, ottaen huomioon residiviin vähäisen määrän. Jo todetun ipsilateraalirinnan residiviin paikallislevennyksen selvittäminen MRI:llä ei ole yleensä tarpeellista, lukuun ottamatta harvinaisempia epäselviä tapauksia, kuten esim. epäiltäessä lihas- tai rintakehänseinämän infiltraatiota. Julkaisuja MRI:n käytöstä on rajallinen määrä. [Meta-analyysissä \(2013\)](#) on arvioitu 10 julkaisua, joissa MRI:n kuvausaika leikkauksen jälkeen on vaihdellut. MRI:n sensitiivisyys ja spesifisyys kasvavat, mitä kauemmin leikkauksesta on kulunut aikaa. MRI on hyvä erottamaan arvet residiveistä mutta sitä tulisi käyttää vain ongelmatapauksissa.

4. Erittävän rinnan tutkiminen

Kirjallisuuskatsaus

Nännierite on kolmanneksi yleisin rintaoire kivun ja kyhmyän jälkeen. Tästä huolimatta julkaisuja asiasta on suhteellisen vähän, eikä uusia diagnostisia läpimurtoja ole pitkällä aikavälillä tapahtunut. Patologiseksi tulkittava nännierite on unilateraalista, yhdestä tiehytaukosta spontaanisti tulevaa veristä, kirkasta tai kirkkaan kellertävää seroosia eritettä. Bilateraalisen, useasta aukosta tulevan tai maitomaisen erittelyn syy on usein hormonaalinen, mutta voi olla myös farmakologinen tai idiopaattinen.

EUSOMA:n suositusten mukaan kuvantamiseen ei ole tarvetta, mikäli rintaerite tulee useammasta kuin yhdestä aukosta tai se on bilateraalista. Epäilyttävän, yhdestä tiehyestä tulevan rintaeritteen perustutkimuksena ovat anamneesin ja kliinisen tutkimuksen lisäksi mammografia (tarvittaessa lisäksi spottisuurenuskuvat retroareolaaritulasta) ja UÄ. Duktografia (galaktografia) on ensisijainen täydentävä tutkimus. Suomessa nännieritteen irtosolututkimusta ei yleensä suositella, koska hyvänlaatuinen löydös ei sulje luotettavasti pois syövän mahdollisuutta (näytönaste C), EUSOMA suosittelee kuitenkin ottamaan verisestä eritteestä sytologisen näytteen.

Kirjallisuudessa **Tabar ym** duktografiatutkimuksessa arvioitiin 204 potilaan aineisto, joista 30 potilaalla oli vihertävää tai maitomaista eritettä useammasta tiehytaukosta, jotka kaikki olivat hyvänlaatuisia (fibrokystiset muutokset ja duktektasia). Yhden tiehyeen seroosi tai verinen erite oli 174 potilaalla, joista 10 %:lla oli maligniteetti; näistä 3:lla (17 %) oli seroosi ja 15:lla (83 %) verinen erite. Saman kirjoituksen kirjallisuuskatsauksessa on arvioitu, että maligniteetin riski seroosieritteessä on keskimäärin 7% ja verisessä 13%.

Sardanelli ym tutkimuksessa oli 36 potilasta, joilla oli erittelyä yhdestä maitotiehyestä. Potilaat tutkittiin eritteen sytologialla, kaikukuvauksella ja kaikkuohjatuilla ohutneulanäytteillä. Kaikki tapaukset varmistettiin kirurgisella biopsialla. Eritteen sytologialla päädyttiin oikeaan diagnoosiin 25 % tapauksista (9/36). Syövästä 4/5 ja papilloomista 21/26 jäi löytymättä. Kaikukuvauksella löydetyn tiehyensisäisen tuumorin ONB:n sytologian osuvuus oli parempi, mutta sekin jäi 50 %. Papilloomista 13/26 ja syövästä 2/5 jäi löytymättä.

Suurissa tutkimusaineistoissa patologisen nännieritteen taustalta löytyi maligniteetti 4–24 % potilaista. Suurin osa löydöksistä on hyvänlaatuisia, kuten esimerkiksi duktektasia, papillooma tai proliferatiiviset tilat. Kirurgisen hoidon tavoite on sekä diagnostinen, eli erittävän tiehyen poisto histologista analyysia varten, että häiritsevän erittelyn lopettaminen. Suurimmat potilastutkimusaineistot ovat vanhoja. Taulukkoon 1 (jäljempänä) on kerätty tuoreimmat, 1995 jälkeen julkaistut, pääsääntöisesti yli 100 potilaan aineistot, joissa on mainittu sensitiivisyydet ja spesifisyydet. Vanhempien isojen aineistojen tulokset ovat arvioitavissa esim. **Tabar ym** ja **Paterok ym.** julkaisuista. Pubmedin hakukriteereinä olivat ductography, galactography ja nipple discharge.

Kaikki duktografiaa ja eritteen sytologiaa käsittelevät julkaisut perustuvat retrospektiivisiin aineistoihin. Suurimmasta, 1948 nännieritteen sytologian tutkimusaineistosta (**Gupta ym, 2004**) ei valitettavasti voi tehdä johtopäätöksiä suuntaan tai toiseen. Kaiken kaikkiaan julkaisuista on vaikeaa saada tarkempaa tietoa duktografiasta tai sytologiasta ja niiden tulkinnasta. Tulokset vaihtelevat riippuen siitä, mitä parametreja analyysiin otetaan mukaan. Osassa tutkimuksista on erotettu patologiset ja ei-patologiset nännierittelyt. Osassa tutkimuksista atypia-löydös (C3) on todettu positiiviseksi, osassa ainoastaan vahvasti epäilyttävät ja malignit löydökset (C4 ja C5). Kaikille potilaille ei ole tehty kaikkia mahdollisia tutkimuksia, mutta pääsääntöisesti suurimmalle osalle oli tehty ainakin mammografia ja/

tai UÄ. Kaikista muutoksista ei myöskään ole histologista vahvistusta tai seuranta on ollut lyhyt, eivätkä kaikki seurannat ole standardoituja tai asianmukaisia. Tulokset olivat kuitenkin samansuuntaisia: duktografian sensitiivisyys on korkeampi kuin spesifisyys ja sytologian tulos on päinvastainen, eli menetelmät todennäköisesti täydentävät toisiaan. Patologisessa nännieritteessä maligniteetin mahdollisuus vanhemmissa julkaisuissa oli 10–15% ja uusissa tutkimuksissa keskimäärin n. 14 %, eli esiintyvyys on pysynyt kutakuinkin stabiilina.

Kaikki tutkijat ovat samaa mieltä mammografian ja UÄ:n tarpeellisuudesta preoperatiivisesti niille potilaille, joilla on patologinen nännierite. Osa ei kuitenkaan suosittele duktografiaa tai sytologista tutkimusta niiden huonon osuvuuden vuoksi ([Gray ym.](#); [King ym.](#); [Al Sarakbi ym.](#)).

Duktografia on kuitenkin hyödyllinen tutkimus, jonka tavoitteena on näyttää mahdollisesti taustalla olevan patologisen prosessin sijainti ja sen laajuus hoidon suunnittelua varten. Duktografian tekniikka ja tulkinta on esitetty perusteellisesti [Slawson ym.](#) julkaisussa. Duktografian negatiivinen tulos ei kuitenkaan automaattisesti poissulje mikroskooppista papillomatoosia tai maligniteettia. Esimerkiksi [Lanitis ym](#) tutkimuksessa 10,5 % tapauksista leikkauksessa löydettiin maligniteetti, vaikka preoperatiiviset tutkimukset tulkittiin hyvänlaatuisiksi tai olivat negatiivisia.

Duktografian yhteydessä todettujen muutosten ja tiehyiden rakennetta on yritetty luokitella maligniteettiriskin mukaisesti ([Dinkel ym.](#); [Hou ym.](#)). [Berna-Serna ym](#) ehdottivat BIRADS:n kaltaista GICS- luokitusta (Galactogram Image Classification System):

- GICS 0: Arviointi on kesken (esim. ekstravasaation seurauksena).
- GICS 1: Normaali: säännölliset, kohti periferiaa kapenevat tiehyet
- GICS 2: Benigni: duktektasia ja fibrokystiset muutokset, ei täyttödefektejä
- GICS 3: Todennäköisesti benigni: makrodefekti duktektasiassa, päätiehyessä tai sen haarautumiskohdassa segmentaalitiehyn kanssa. Biopsia-suositus.
- GICS 4: Epäilyttävä: multippelit makrodefektit ja duktektasiaa segmentaali- tai subsegmentaalitiehyyssä. Biopsia-suositus.
- GICS 5: Vahvasti malignisuspekti: multippelit mikrodefektit, seinämän epätasaisuutta ja ”koinisyömä”-muoto, stenooseja ja tukoksia usein perifeerisissä ei laajentuneissa tiehyissä, stenooseja ja äkillinen kaliberin vaihtelu, mikrokystia, joissa täyttödefektejä, segmentaalitiehyn stenoosi ja sakkulaatio. Biopsia-suositus.

[Reiner ym.](#) tutkimuksessa otettiin 18 potilaalta duktografia-ohjauksessa vakuumbiopsia-näytteitä (VAB). Maligniteetti löytyi 9 potilaalta (50 %). VAB-näytteet aliarvioivat DCIS:a ja invasiivista karsinoomaa 50 % tapauksista, vääriä negatiivisia oli 7 %. Merkittävin tulos oli kuitenkin se, että residuaalituumorია jäi biopsia-alueelle kaikissa tapauksissa. VAB:lla ei siis päästy täysin luotettavaan diagnoosiin tai tuumorin poistoon.

Erittävän tiehyn poistoleikkaus on perinteisesti tehty metyleenisinimerkkauksessa, eli värjäämällä erittävä tiehyt preoperatiivisesti metyleenisinisellä, mutta muukin merkkauksen menetelmä, kuten esimerkiksi stereotaktinen, UÄ- tai duktoskopiaohjattu lanka- tai koilimerkkaus on mahdollinen ([Koskela ym.](#), [Rissanen ym.](#), [Zhu ym.](#)).

Maitotiehyiden huuhdeltua ja aspiratointimenpiteiden käyttöä on julkaistu useammassa tutkimuksessa ([Masood ym.](#); [Masood S.](#); [Arun B.](#); [O’Shaughnessy](#)). Menetelmiä on käytetty riskiryhmiin arvioinnissa. Potilasaineistot ovat pieniä ja menetelmät ovat vielä kokeellisia.

Mikroendoskopia on kehittyvä alue, johon kiinnostus on lisääntynyt teknisen kehityksen myötä. Nykyisin käytössä olevat mikroendoskoopit ovat halkaisijaltaan reilut 1 mm, ja niiden yhteydessä on 0,4 mm työskentelykanava biopsiaa ja harjanäytteiden ottoa varten. Uusien

tähystimien halkaisija on jopa 0,4 mm. Menetelmä ei ole laajalle levinnyt kalliiden laiteiden vuoksi. Se vaatii harjoittelua ja oppimiskäyrä on kohtalaisen pitkä. Tutkimustulokset ovat rohkaisevia, mutta menetelmää voi pitää kokeellisena ja sen soveltaminen on vielä vailla tieteellistä näyttöä ([Beetchey-Newman](#); [Sauter ym](#); [Leris ym](#); [Escobar](#); [Hünerbein ym](#); [Mokbel](#), [Albrecht ym](#))

EUSOMA:n suosituksessa MRI:n käytöstä on arvioitavissa yhteensä kymmenen julkaisua. Johtopäätöksissä todetaan, että näyttö on riittämätön, jotta MRI:n käyttöä suositeltaisiin rutiinisti. Maissa, joissa suoritetaan rutiinisti duktografiaa, voidaan preoperatiivisesti harkita MRI-tutkimusta, jos duktografia epäonnistuu tai potilas kieltäytyy toimenpiteestä (näytön-taso 3b).

Ensimmäinen tapausselostus ns. MR-duktoografiasta on vuodelta 1997 [Yoshimoto ym \(1997\)](#). [Rovno ym. \(1999\)](#) tutkimuksessa arvioitiin retrospektiivisesti 25 potilaan yksittäisen intra-duktaalipapillooman MRI- löydökset; 7 potilaalla oireena oli nännierite. Myöhemmin saman keskuksen tutkijat [Orel ym. \(2000\)](#) raportoivat ensimmäisenä MRI:n tulokset 23 potilaan retrospektiivisessä aineistossa. Kaikille potilaille tehtiin mammografia (22:lla oli negatiivinen tulos ja yhdellä fokaalinen kudosasymmetria); duktografia tehtiin vain yhdelle potilaalle. Potilaista 15 leikattiin ja loppuja seurattiin keskimäärin 20 kk. Maligni löydös todettiin 7/15 tapauksista, joista ainoastaan yksi osoittautui MRI:ssä vääräksi negatiiviseksi. Kirjoittajien mukaan MRI:n ja histologisen löydöksen korrelaatio oli hyvä, minkä vuoksi arveltiin, että MRI:llä voidaan erottaa benignit muutokset maligneista, mikä ei kuitenkaan nykytietämyksen valossa pidä paikkaansa.

[Krämer ym, 2000](#) raportoi hyvät tulokset sekä mammografia/galaktografia-yhdistelmälle että MRI-tutkimukselle, siitäkin huolimatta, että MRI oli tehty vuosina 1994–1998 käyttäen 4 mm leikepaksuutta ja subtraktiiviteknikkaa. [Nakahara ym, 2003](#) retrospektiivisessä tutkimuksessa syväät löytyivät paremmin MRI:llä kuin mammografialla tai duktografialla.

[Morrogh ym. \(2007\)](#) julkaisussa analysoitiin 306 potilaan patologisen nännieritteen aineistoa, jossa potilaiden kliininen status, mammografia ja UÄ olivat negatiivisia; MRI oli tehty 52 potilaalle. MRI:n sensitiivisyys oli 77 % ja spesifisyys 62 % ja duktografian 76 % ja 11 %, mutta kaikille MRI potilaille ei oltu tehty duktoografiaa.

[Ballesio ym \(2008\)](#) tutkimuksessa arvioitiin 44 nännieritepotilaan (43 naista ja 1 mies) MRI löydöksiä. Kaikille potilaille oli tehty UÄ, mammografia oli tehty 43 naiselle ja 12 potilaalle oli tehty myös duktoografia. MRI:ssä löydös oli 22,7 % potilaista BI-RADS 3 ja 34,1 %:lla BI-RADS 4. MRI-positiiviset leikattiin ja MRI-negatiivisia (43,2 %) tapauksia seurattiin 6 ja 12 kuukauden kuluttua. Leikkauksessa maligneja löydöksiä oli 3 potilaalla (6,8%). Kirjoittajien mielestä MRI on hyödyllinen ja varteenotettava menetelmä tutkittaessa nännieriteoireilua. Kirjoittajat eivät esitä tilastolaskelmia MRI-tutkimukselle, mutta tulkitsemalla leikkaukseen johtaneet BI-RADS 3- ja BI-RADS 4 - muutokset positiivisiksi löydöksiksi saadaan MRI:n sensitiivisyudeksi (mukaan lukien ADH) 100 %, spesifisyudeksi 48,7 % (CI 33,9–63,5), PPV:ksi 20 % (CI 8,2–31,8) ja NPV:ksi 100 %.

[Yücesoy ym \(2008\)](#) prospektiivisessä julkaisussa vertailtiin 16 potilaan duktoografiakuvia ns. MRI-duktografiaan. Erittävään tiehyeseen ruiskutettiin röntgenpositiivista kontrastianetta, johon oli sekoitettu gadoliniumia (10 % Gado-seos). Dukoografian jälkeen otettiin T1-sekvenssi ilman suonensisäistä varjoainetta. Kirjoittajien mielestä menetelmä on hyödyllinen ja on lupaavaa. Toisaalta julkaisun MRI-kuvien laatu oli selkeästi heikompi kuin duktografian. Menetelmän hyöty sellaisenaan, ilman samanaikaista suonensisäistä varjoainetta, jää kyseenalaiseksi.

[Schwab ym, 2008](#) prospektiivisessä tutkimuksessa verrattiin 23 potilaan perinteisen duktografian ja MRI-duktografian eri sekvenssien erotuskykyä erittävän rinnan muutosten

arvioinnissa. Tutkimuksesta ei voi tehdä johtopäätöksiä MRI-duktografian antamasta lisäinformaation hyödyistä tai vaikuttavuudesta hoitoihin. Duktografian vertailutuloksia MRI:n kanssa ei ole esitetty.

Wenkel ym, 2011 tutkimuksessa verrattiin 30 potilaan MRI-duktografiaa perinteiseen duktografiaan. Maligneja löydöksiä todettiin 7 potilaalla (23 %). Tulosten perusteella MRI-duktografia oli verrattavissa perinteiseen duktografiaan ja sitä voisi tarvittaessa käyttää korvaavana menetelmänä. Julkaisussa oli mainittu myös perinteisen iv-tehosteisen MRI:n tulokset: 21 tapauksessa (70 %) MRI:n löydös oli luokiteltu BI-RADS 4:ksi tai BI-RADS 5:ksi; yksi matala-asteinen DCIS oli MRI:n negatiivinen. Tuloksista saadaan laskettua MRI:n sensitiivisyydeksi 85,7 % (CI 73,4–98); spesifisyydeksi 34,8 % (CI 17,7–51,8), PPV:ksi 28,6 % (CI 12,4–44,7) ja NPV:ks 88,9 % (77,6–100).

Lorenzon ym, 2010 38 potilaan retrospektiivisessä tutkimuksessa MRI:tä verrattiin mammoграфияan ja UÄ tutkimukseen. MRI:n raportoitu sensitiivisyys (malignit ja korkean riskin leesiot) oli 94,7 % ja spesifisyys 78,9 %. MRI oli parempi kuin mammoграфия (26,3 % ja 94,7 %) ja UÄ (63,2 % ja 84,2 %). Tutkimuksessa on ilmeisesti valikoitu potilasmateriaali, lisäksi BI-RADS 3-löydökset tulkittiin positiiviseksi, mikä voi selittää MRI:n tulokset.

Kurz ym, 2011 retrospektiivisessä tutkimuksessa analysoitiin 20 benignin papillooman (vain viidellä oli nännierite) MRI:n kineettiset ja morfologiset parametrit kolmen erilaisen tulkintamallin avulla (Fischerin ehdottama Göttingenin pisteytys, Kinkelin ja Tozakin arviointitaulukot). Arviointimenetelmästä riippumatta papilloomilla voi olla samankaltaisia epäilyttäviä piirteitä kuin maligneilla tuumoreilla. Tässä pienessä aineistossa MRI yliarvioi pienten, ja aliarvioi isompien papilloomien kokoa.

Kanemaki ym (2004) ja **Bhattarai ym, 2006** ovat esittäneet papilloomien ja erittävän rinnan kuvantamista mikrokoilikelalla. **Hirose ym, 2006** julkaisussa on käytetty uutta menetelmää, jossa yhdistetään MR-duktografiakuvat (T2 sekvenssit, leikepaksuus 3 tai 1,5 mm) ja iv-tehosteiset MRI-sekvenssit yhteen kolmiulotteiseen kuvaan. Menetelmän avulla voidaan arvioida intraduktaalisten leesioiden lisäksi niiden tehostumiskäyttäytymistä tai esimerkiksi tiehyen ulkopuolella olevan prosessin laajuutta ja sen suhtautumista duktaalirakenteisiin (Multi-volume Fusion Imaging). **Hirose ym (2007)** katsauksessa on erilaisia kuvia yllä mainituista tutkimuksista.

Ranskalaisessa tutkimuksessa (Boisserie-Lacroix ym) 50 potilaalle, joilla on patologinen nännierite mutta normaalit mammoграфия ja UÄ, tehtiin MRI. Rutiini-MRI tehtiin 16 potilaalle ja fuusio-duktografia-MRI 34 potilaalle. MRI:n sensitiivisyys oli odotetusti korkea, mutta kolmessa tapauksessa MRI oli väärä negatiivinen ja kolmessa tapauksessa väärä positiivinen.

Taulukko 1 Kirjallisuudessa raportoidut duktografian ja sytologian diagnostiset luvut

Tutkimus	n./n sytologia	Maligni%	Duktografia		Nännieritteen sytologia	
			Se %	Sp %	Se %	Sp %
Groves ym. 1996	329	6.9	-	-	46.5	99.5
Dinkel ym 2001	314/384	8.8	83	41	31,2	97,4
Cabioglu ym 2003	146 (84/69)	13	100	5,6	26,7	81,1
Lee 2003	174 (82)	10(22)	-	-	55,6	100
Simmons ym 2003	108	12	0	90	11,1	96,3
Pritt ym 2004	466	3,8	-	-	85	97
Lau ym. 2004	118 (110/83)	9,3	73	61	57	81
Adepoju ym. 2005	168	12	75	49	-	-
Kooistra ym 2009	618	8,6	-	-	16,7	66,1
Carvalho ym 2009	98	6	77,4	29,2	40	61,3
Montroni ym 2010	915 (792/634)	23,9	54,2	98,3	69,8	92,2
Morrogh ym. 2010	416 (150/37)	37	79	12	73	59

Tiivistelmä

Patologisen nännieritteen selvittely on edelleen haasteellista ja tutkimusstrategia kiistan-alaista. Kirurginen hoito on kultainen standardi, jota ennen tulisi tehdä riskin arviointi anamneesilla, kliinisellä tutkimuksella sekä mammografialla ja UÄ:llä. Vaikka esim. Saksassa duktografian käyttö on suhteellisen harvinaista ja siellä on tapahtunut siirtymistä primaari-diagnostiikassa UÄ ja MRI tutkimusten suuntaan (Scheurlen ym 2, Scheurlen ym 1). Meta-analyysityyppisen julkaisun mukaan ei ole vahvaa näyttöä MRI:n tai duktografian käytölle, eikä sen mukaan duktografiaa enää tarvittaisi. Tästä huolimatta duktografia on hyödyllinen ja tarpeellinen jatkotutkimus patologisessa nännieritteessä. Sen tavoitteena on mahdollisen patologisen prosessin osoittaminen ja hoidon laajuuden arvioiminen.

Nännieritteen sytologista tutkimusta ei Suomessa perinteisesti suositella. Vakuuttavaa tieteellistä näyttöä ei myöskään sytologiselle tutkimukselle kirjallisuudessa ole (tulokset

tiivistettynä taulukossa 1). Duktografian yhteydessä otettavat huuhtelunäytteet olisi paras tapa kerätä riittävästi soluja, mutta tästäkään ei ole näyttöä. Tuoreen tutkimustulosten perusteella ([Morirty ym](#)) sytologinen tutkimus nännieritteestä on epäluotettava ja sen toistettavuus huono.

MRI tutkimustuloksia on rajallinen määrä ja potilasaineistot ovat pieniä. MRI:n rooli patologisen nännierittelyn selvittämisessä on edelleen avoin ja vakuuttava tieteellinen näyttö puuttuu, mutta lisääntyvässä määrin sitä käytetään ongelmatilanteiden diagnostiikassa ([Ferris-James ym](#)). Sitä voidaan tehdä myös esim. riskiryhmään kuuluville potilaille, jos on vahva maligniteettiepäily (esim. GICS 5 tai sytologia C4-5) tai jos duktografia epäonnistuu teknisesti. MRI:ssä todetuista epäilyttävistä muutoksista tulee ottaa neulanäytteet.

MRI:n sensitiivisyys ja negatiivinen ennustearvo ovat korkeita, minkä vuoksi osassa tapauksista negatiivisessa MRI:ssä voidaan jäädä seurantalinjalle. Spesifisyys ja positiivinen ennustearvo ovat matalia, kuten muissakin MRI:n tutkimusindikaatioissa. MRI:n käyttö rutiinisti kaikille potilaille ei siis ole perusteltua eikä kustannustehokasta.

Yleisin tila patologisen nännieritteen taustalla on papillooma. Pääsääntöisesti papilloomat suositellaan poistettavaksi. [Cyr ym](#) tutkimuksessa 24 % neulanäytteillä benigneiksi papilloomiksi diagnosoiduista muutoksista löytyi lopullisessa histologisessa tutkimuksessa maligniteetti (50 %) tai ADH (50 %). [Skandarajah ym](#) tutkimuksessa lopullisessa histologiassa löytyi 19 % tapauksista maligniteetti, vaikka preoperatiiviset radiologiset ja neulanäytteiden tulokset olivat sopineet benigniin papilloomaan.

Patologisen nännieritteen tutkimusstrategia tulisi rakentaa tapauskohtaisesti moniammatillisessa rintaryhmässä. Aina tulee muistaa, että negatiivinen MRI, duktografia ja/tai sytologiset tulokset eivät poissulje maligniteetin mahdollisuutta. Myös vääriä positiivisia tuloksia on näissä raportoitu.

5. Soveltuvuus totaaliin ihoa säästävään mastektomiaan

Rintasyövän kirurgisessa hoidossa on viime vuosina tapahtunut siirtymää konservatiivisempaan suuntaan. Osaresektion turvallisuutta on tutkittu laajasti; huomioon on otettu myös hoitojen vaikutusta elämänlaatuun sekä sairastuvuuden vähentämiseen. Joskus joudutaan turvautumaan rinnan poistoleikkaukseen, jonka haittojen vähentämiseksi voidaan tehdä joko samanaikaisesti tai myöhemmin erilaisia rekonstruktioita.

Mastektomian käsitteet:

- Radikaali mastektomia: poistetaan rintarauhanen, myös iho, ja rinnan alla olevat rintakehän lihakset, tyhjennetään kainalo
- Tavallinen mastektomia: rintarauhanen ja ihoa poistetaan
- Ihoa säästävä mastektomia: nänni ja nännipiha sekä mahdollinen aiempi syöpäleikkausarpi poistetaan. Säästetty ihotasku täytetään kudossiirteellä tai rintalihaksen alle asetettavalla proteesilla. Nänni voidaan rakentaa paikallisella ihokielekkeellä ([Jahkola ym](#)).
- Ihoa vähentävä mastektomia (edellisen modifikaatio): liika iho, nänni ja nännipiha poistetaan reduktioplastiatekniikoita hyödyntäen (potilaalla hyvin suuret tai suuret ptoottiset rinnat), myös iho tuumorin päältä tulee poistettua.

- Nänniä säästävä mastektomia (Nipple-areola sparing tai NAC (Nipple-Areolar-Complex) sparing mastectomy, Nipple Sparing Mastectomy (NSM)) tai totaali ihoa säästävä mastektomia: Näitä leikkauksia tehdään valikoidusti. Yleisin indikaatio on profylaktinen mastektomia, joskus myös pieni perifeerinen invasiivinen syöpä ilman mainittavaa intraduktaalista komponenttia (esim. potilas, joka on saanut lymfooman takia sädehoidon, eikä siksi voida tehdä säästävää leikkausta, tai pienirintainen potilas, jolla aiempi augmentaatio implantilla). Mitä suurempi ja sentraalisempi karsinooma, sitä todennäköisemmin on mamilla affisoitunut.

Mielenkiinto NSM-leikkauksiin on viime vuosina lisääntynyt. Laajassa kirjallisuuskatsauksessa [Rusby ym \(2010\)](#) selvitti toimenpiteen turvallisuutta ja siihen liittyviä komplikaatioita. Vertailu eri tutkimusten välillä oli vaikeaa erilaisten sisäänottokriteerien, histologisten tutkimusprotokollien ja jälkihoitojen vaihtelujen vuoksi. Useissa julkaisuissa potilaiden määrät olivat liian pieniä, jotta niistä olisi voinut tehdä johtopäätöksiä. Ennen leikkausta tulisi selvittää, onko retroareolaaritalassa todettavissa maligniin prosessiin viittaavaa. Histologiset leikkeet tulisi ottaa koronaalisuunnassa, jolloin alue saataisiin kattavasti tutkittua. Näin ei oltu kuitenkaan tehty kaikissa katsauksen 18 tutkimuksessa. Retroareolaaritalan affision vaihteluväli oli eri tutkimuksissa suuri, 0-58 %. Osassa tutkimuksista oli mukana myös kliinisesti affisoitunut nänni.

[Brachtel ym](#) 316 mastektomia-aineistossa, jossa tehtiin 73,5 % potilaista terapeuttinen ja 26,5% profylaktinen mastektomia, tuumorin etäisyys nännistä oli keskimäärin n 4 cm ja nännialue oli kliinisesti normaali. Profylaktisen mastektomian ryhmässä retroareolaaritala oli terve kaikissa tapauksissa, mutta terapeuttisen mastektomian ryhmässä piilevä syöpä löytyi 21 % tapauksista (DCIS, IDC, lymfovaskulaari-invaasio, lobulaarinen neoplasia). Tuumorin etäisyys nännistä korreloi syövän esiintymiseen: jos tuumori sijaitsi alle 4 cm etäisyydellä nännistä, löytyi retroareolaaritalasta syöpää 30 %:lla tapauksista, mutta jos tuumorin etäisyys nännistä oli yli 4 cm, retroareolaaritalasta löytyi maligni prosessi vain 10 %.

[Loewen ym](#) 302 potilaan mastektomia-aineistossa piilevä retroareolaarinen syöpä todettiin 10 %:lla. Tuumorin etäisyys nännistä oli mitattu mammografia-kuvista, ja siitä oli tehty korrelaatio piilevän syövän ennustettavuuteen (etäisyys <4,96 cm: 82 % sensitiivisyys, 62 % spesifisyys, 20 % PPV ja 97 % NPV).

[Pirozzi ym.](#) tutkimuksessa oli 50 potilaan aineisto, jossa 24 %:lla todettiin maligni löydös NAC-alueelta. Merkittävimmät ennustavat tekijät olivat: tuumorin etäisyys korkeintaan 3 cm mamillasta, alle 50 v:n ikä ja DCIS (mikropapillainen tai EIC). [Gulben ym](#) 397 potilaan aineistossa NAC-alueen positiivinen löydös oli 14,6 %. NAC alueen malignoomien riskitekijät olivat: tuumorin sentraalinen sijainti (tuumori sijaitsee sylinterisen kudosalueen sisäpuolella NAC:n alla, alkaen dermiksestä ja ulottuen faskiaan asti), alle 10 imusolmukkeen metastasointi ja lymfovaskulaari-invaasio. [Li ym](#) 2323 mastektomian aineistossa piilevä syöpä todettiin 10,7 %. Kirjoittajien mukaan parhaiten NSM leikkaukseen soveltuu pieni, perifeerinen, unifokaalinen, HER-2 negatiivinen syöpä, johon ei liity kainalometasointia tai lymfovaskulaari-invaasiota.

[Niemeyer ym \(2011\)](#) katsauksessa on arvioitu uusimpien NSM-julkaisujen tulokset sekä pienissä perifeerisissä että isommissa sentraalisissa tuumoreissa. Tuumoriresidiivien määrä julkaisuissa oli vajaat 5 %, nänninekroosi tuli 8 % ja osittainen nekroosi 16 % potilaista. Kosmeettinen tulos ja potilaiden tyytyväisyys olivat NSM:ssa parempia kuin ihoa säästävissä mastektomiassa. Nännin erektilitteetti voi säilyä, samoin kuin jonkinasteinen ihontunto. Kaiken kaikkiaan julkaisuja on vähän ja potilasmäärät ovat pieniä. Tuoreessa kirjallisuuskatsauksessa menetelmä on todettu turvallisiksi hyvin valikoiduissa potilasryhmissä ([Mallon ym](#)).

Suurin yhden keskuksen aineisto tulee Milanosta (1001 potilasta, [Petit ym, 2009](#)), jossa NSM:n yhteydessä on annettu intraoperatiivisesti sädehoitoa 80 % potilaille. Hoitoindikaatioina olivat invasiivinen karsinoma 82 % ja DCIS 18 % tapauksista. Keskimäärin 20 kk (1–69 kk) seurannassa, jossa 83 % potilaista seurattu, totaalinetroosi on havaittu 3,5 % ja osittainen nekroosi 5,5 %. Kosmeettinen tulos oli hyvä. Paikallisresidiivi todettiin 1,4 % (ei NAC-alueella). Ihotunto oli säilynyt 15 % potilaista mutta heilläkin alentuneena.

[Rosen ym](#) (1985) histologisessa tutkimuksessa nännin alueella terminaalisia duktobulaa-riyksiköitä löydettiin 17 % ja vastaavasti tuoreessa [Stolier ym](#) tutkimuksessa niitä oli 9 %, ja niiden lukumäärä oli vähäinen (1–3 kappaletta). Näin ollen korkean riskin potilaiden profylaktisen NSM:n pitäisi olla turvallinen. Lyhyessä seurannassa ei ole todettu merkittävästi lisääntyntä primäärituumorin riskiä NAC-alueella. Pitkäaikaiseurantatulokset isoilla potilasmäärillä kuitenkin vielä puuttuvat. [Gerber ym](#) tutkimuksessa keskimäärin 101 kuukauden seurannassa residiivien määrässä ei ollut eroa erityyppisillä mastektomioilla. Myöskään potilaiden tyytyväisyydessä toimenpiteeseen ei ollut eroa. Postoperatiivinen sädehoito yksittäisenä tekijänä vähensi tyytyväisyyttä.

Yksittäisissä julkaisuissa on yritetty preoperatiivisesti selvittää piilevän syöväen mahdollisuus retroareolaaritalassa. [Govindarajulu ym](#) tutkimuksessa 33 potilaalta otettiin retroareolaari-alueelta vakuumiaspiraationäytteitä UÄ-ohjauksessa (36 toimenpidettä); 19,5 % tapauksista löydettiin piilevää syöpää.

Samoin kuin ennen tavallista mastektomiaa, MRI ei ole indisoitu ennen ihoa säästävää mastektomiaa, joka on todettu turvalliseksi ja residiivien määrä pieneksi. NSM:ssa tilanne on toinen ja MRI:llä saattaisi olla merkitystä valikoitaessa potilaita toimenpiteeseen. MRI:llä on tärkeä rooli profylaktisten NSM-leikkausten yhteydessä, koska yleensä kyseessä on korkean riskin potilas, joka kuuluu automaattisesti MRI-seurantaan.

Preoperatiivisen MRI:n rooli ennen terapeuttista NSM-leikkausta on vielä avoin ja lisää näyttöä tarvitaan. Muutamassa tutkimuksessa on vain maininta, että preoperatiiviset radiologiset tutkimukset oli tehty, mukaan lukien MRI. [Wijayanayagam ym](#) tutkimuksessa kaikille potilaille oli tehty preoperatiivisesti rintojen MRI. Potilaat soveltuivat tutkimuksessa NSM-leikkaukseen, jos tuumorista vapaa alue retroareolaarisesti oli MRI:ssä ainakin 2 cm. Operaation yhteydessä alueelta ei otettu näytettä jääleiketutkimukseen vapauttavan preoperatiivisen MRI:n vuoksi. Toistaiseksi kuitenkin jääleiketutkimus on suositeltava leikkauksen yhteydessä. [Steen ym](#) tutkimuksessa preoperatiivinen MRI osoittautui hyödylliseksi, mutta ei ollut ylivoimainen verrattuna kliiniseen arviointiin.

6. Pagetin tauti

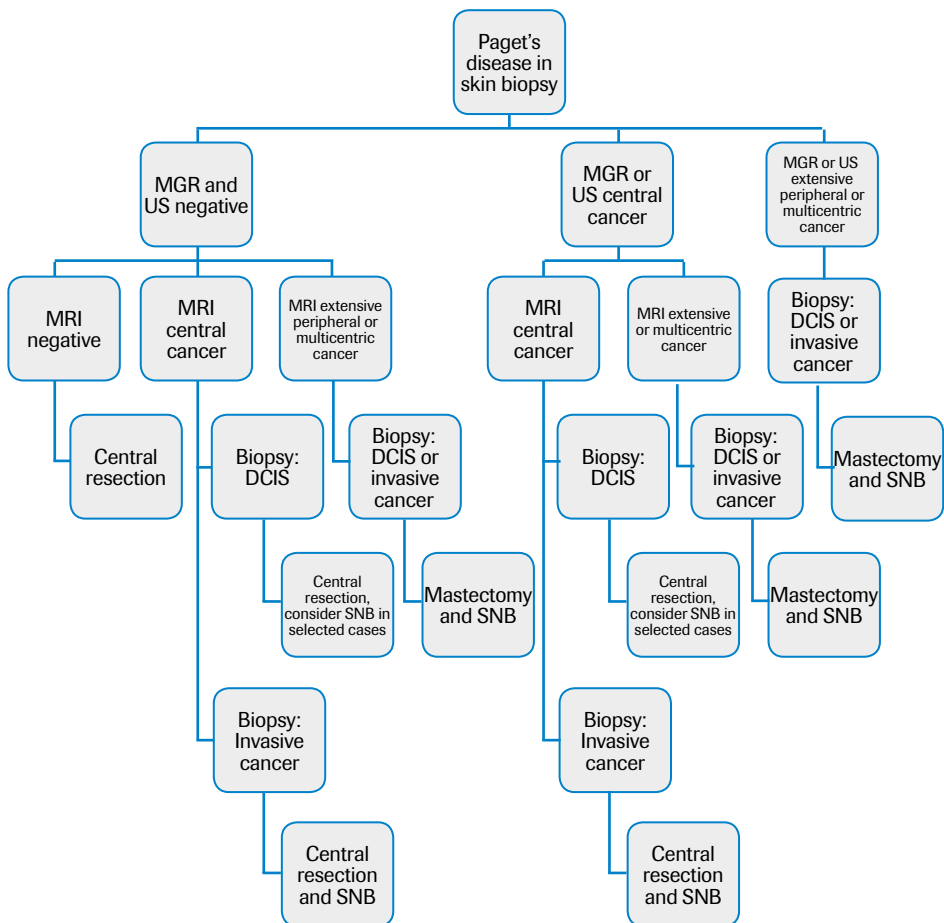
Pagetin taudin yhteydessä tai sen taustalla on usein rinnan DCIS tai invasiivinen karsinoma, jotka voivat olla sentraalisia retroareolaarisesti tai perifeerisesti. Perinteisesti Pagetin taudin hoitona on ollut mastektomia, mutta viime vuosina sitä on enenevässä määrin hoidettu sentraalisella osaresektiolla. [Chen ym](#) laajassa aineistossa 1642 potilaasta ainoastaan 18 % oli hoidettu sentraalisella resektiolla. [Caliskan ym](#) 114 potilaan aineistossa vain 6 %:lla oli puhtaasti nännin Pagetin tauti; osaresektiolla hoidettiin 38 % potilaista. [Dalberg ym](#) ruotsalaisessa aineistossa 223 potilaasta 19 % hoidettiin osaresektiolla.

Ennen leikkaukspäätöstä kaikille potilaille tulisi olla tehtynä perusteelliset mamografia- ja UÄ-tutkimukset. Vahvaa tieteellistä näyttöä MRI:stä ei vielä ole, koska julkaisut ovat useimmiten retrospektiivisiä ja potilaiden määrät vähäisiä ([Morrogh ym](#), [Frei ym](#), [Haddad ym](#)).

Tästä huolimatta yleisesti hyväksytään MRI:n käyttö preoperatiivisesti ennen osaresektiota silloin, kun perinteiset tutkimukset ovat negatiivisia ekstensiivisen tai multifokaalisen taudin poissulkemiseksi (NICE) tai jos rinta on tiivis tai vaikeasti tutkittavaa (Morrow M).

Suomessa Siponen *ym* n.12 vuoden aineistossa oli 60 potilasta, joista 58 on analysoitu. Näistä puhtaasti nännin Pagetin tauti oli 3,5 %. Rintojen MRI oli tehty 14 potilaalle, joista seitsemällä oli löydöksiä. MRI:n sensitiivisyys invasiivisissa syövässä oli 100 % ja DCIS:ssa 44 %. Osaresektiolla hoidettiin 24 % potilaista. Multifokaalisia tai multisentrisiä tuumoreita löydettiin 23 potilaalta.

Tutkimukseen liittyen on kehitetty hoitoalgoritmi, jota kannattaa hyödyntää muuallakin Suomessa (kuva jäljempänä; Lähde M. Leidenius). Pagetin taudin yhteydessä oleva perifeerinen, ekstensiivinen tai multisentrisen maligniteetti hoidetaan mastektomialla ja SNB:lla. Mikäli perinteiset tutkimukset ovat negatiivisia tai tauti on sentraalinen, suositellaan MRI tutkimusta ja sen mukaan jatkohoitosuunnittelua. Löydöksistä tulee ottaa preoperatiivisesti neulanäytteitä.



7. Perinteisillä tutkimusmenetelmillä epäselviksi jääneet löydökset

MRI:tä ei tulisi käyttää korvaavana menetelmänä huonosti tehdyille perinteisille tutkimuksille. Kolmoisdiagnostiikkaan kuuluu aina täydellinen mammografia spottisuurennuskuvineen sekä täydentävä UÄ-tutkimus. Kaikista epäilyttävistä muutoksista tulisi ottaa paksuneulanäytteet. MRI:tä ei pitäisi käyttää biopsian korvikkeena (Flamm ym, Yau ym). Sama johtopäätös voidaan tehdä MONET- tutkimuksen tuloksista, joissa 53 %:lla oli epäilyttävä löydös mammografiassa, mutta MRI oli negatiivinen. Näistä 20 %:ssa lopullinen histologinen löydös oli maligni, pääosin DCIS.

MRI:tä voidaan käyttää harvinaisissa tapauksissa, esimerkiksi silloin, kun mammografiassa yhdessä suunnassa on löydös, joka ei ole paikallistettavissa biopsiaa varten tai jos mammografiassa ja/tai UÄ:ssä on epäily multifokaalisesta taudista, jolle ei ole saatu histologista vahvistusta. MRI:tä on käytetty yksittäisissä tapauksissa myös silloin, kun kolmoisdiagnostiikalla löydös on epäilyttävä, mutta biopsiatulos on benigni. MRI:n avulla mahdollinen biopsian kohde saadaan tarkemmin määriteltyä ja paikallistettua kolmiulotteisesti. Myös kehittyvä asymmetria tai rakennehäiriö mammografiassa ilman UÄ- tai statuslöydöstä tai biopsiakohdetta voisi indisoida MRI:n (Leung j, Moy ym), samoin mammografiassa tai UÄ:ssä epäilyttävä leikkausarpi, joka on biopsoiden benigni. MRI pystyy erottamaan melko luotettavasti arvet residiiveistä. MRI-tutkimuksen yhteydessä tehty diffuusio voi meta-analyysin mukaan parantaa MRI:n spesifisyyttä. Asia on kuitenkin vielä kokeellinen ja diffuusioarvot vaihtelevat eri tutkimuksissa.

8. Riskileesioiden arviointi

MRI:n kliininen käyttö riskileesioiden arvioinnissa on vielä kokeellista ja yleensä liittyy edellisessä kappaleessa (kappale 7.) kuvattuihin tilanteisiin. Biopsialla todetut riskileesiot kuten ADH, LN, FEA, radial scar ja papilloomat vaativat pääsääntöisesti kirurgista hoitoa. Tiedetään, että perkutaanisiin neulanäytteisiin liittyy aliarviointia, joka voi johtua sekä neulan kohdennuksesta että rintaleesioiden heterogeenisuudesta. Houssami ym laajassa aineistossa noin joka kolmas neulanäytteellä diagnosoitu riskileesio osoittautui kirurgisessa näytteessä maligniksi, joista noin joka kolmas oli invasiivinen karsinooma. MRI:llä voidaan pyrkiä löytämään mahdolliset epäilyttävät invasiivisen karsinooman alueet, joihin biopsia voidaan kohdentaa.

Linda ym tutkimuksessa MRI:n sensitiivisyys riskileesioiden arvioinnissa oli 89 % ja NPV 98 %, mutta PPV vain 33 %. Kirjoittajien mielestä osaa MRI-negatiivisia tapauksia voidaan jäädä seuraamaan kirurgian sijasta. Heller ym tuoreessa kirjallisuuskatsauksen perusteella MRI aliarvioi riskileesioita 13 % -57 % tapauksia. Julkaisujen määrä on kuitenkin rajallinen ja potilaiden määrä pieni luotettavien johtopäätösten tekemiseen. MRI:n käytöllä riskileesioiden arvioinnissa ei siis ole vakuuttavaa näyttöä.

Papilloomien preoperatiivinen kuvantaminen MRI:llä ei ole kustannustehokasta. Yksittäisissä ongelmatapauksissa MRI:tä voidaan käyttää esim. papillomatoosin laajuuden selvittämiseksi ennen leikkausta, mikäli se ei ole luotettavasti määritettävissä mammografialla tai UÄ:llä.

ADH mikrokalkkiopiopsian diagnoosina ei ole harvinainen, eikä rutiinisti edellytä lisäselvitystä MRI:llä. Poikkeuksena voi olla esim. muun biopsian yhteydessä saatu ADH tiiviissä rinnassa tai nuorilla potilailla. Kuitenkin tulee muistaa että negatiivinen MRI ei luotettavasti poissulje esim. DCIS:n mahdollisuutta.

Paksuneula- tai vakuumiaspiraatiobiopsialla diagnosoitu lobulaarinen neoplasia vaatii kirurgista resektiota. Ennen leikkaushoitoa voidaan tehdä MRI, ellei kyseessä ole yksittäi-

nen vähäinen löydös muun benignin prosessin ohessa. Aggressiivisissa pleomorfisissa ja nekroosi-LCIS-varianteissa MRI:stä saattaa olla apua mahdollisten invasiivisten tuumoreiden toteamisessa.

Tiiviissä rinnassa todetun radial scar-muutoksen voi preoperatiivisesti MRI:llä kuvantaa mahdollisen invasiivisen karsinooman poissulkemiseksi. FEA:ssa MRI:n käyttö ei ole perusteltua.

9. Postoperatiivinen residuaalituumori

Osaresektion jälkeen, ennen uusintaleikkausta, voidaan residuaalituumorin arvioimiseksi tehdä MRI, mikäli säästävää hoitoa suunnitellaan edelleen, eikä MRI:tä ole preoperatiivisesti tehty. Haasteellista MRI:ssä voi olla postoperatiivisten muutosten (granulaatio, ödemareaktio) erottaminen residuaalisyydestä. [Lee ym](#) tutkimuksessa MRI:n sensitiivisyys kyseisissä tapauksissa oli vain 61 %. [Chae ym](#) tutkimuksessa sensitiivisyys oli 79,9 % ja spesifisyys 73 %, joka kuitenkin merkittävästi parani (90,5 %), kun tulkintaan otettiin mukaan kinetiikan arviointi (wash-out parametri). Tälläkin indikaatiolla tulisi mahdollisista löydöksistä ottaa neulanäytteet, mikäli MRI-löydös muuttaa uusintaleikkaussuunnitelmaa tai johtaa ablaatioon. Kuvaus kannattaa tehdä yleensä aikaisintaan 1 kk:n kuluttua tehdystä leikkauksesta ([Frei ym](#))

10. Retroglandulaarituumorit

Rinnan posterioriosassa olevien tuumoreiden mahdollisen rintalihasinvaasion osoittaminen perinteisillä kuvantamismetodeilla voi olla haasteellista. Myöskään kliinisesti ei aina voida yksiselitteisesti arvioida, infiltroiko tuumori lihakseen ja miten laajalla alueella. MRI:n avulla voidaan saada tärkeää tietoa tuumoriprosessin sijainnista lihaksen tai rintakehän seinämän suhteen. Toisaalta kokenut rintakirurgi voi havaita leikkauksen yhteydessä mahdollisen infiltraation ja tällöin resekoidea sopivat marginaalit. Erityisesti suunniteltaessa laajoja rekonstruktioleikkauksia on kuitenkin yleensä tärkeää tietää jo ennen leikkausta lihasinfiltraation mahdollisuus. [Morris ym](#) tutkimuksessa MRI antoi tarkempaa tietoa lihasinfiltraatiosta kuin kliininen tutkimus tai mammografia. Tutkittua tietoa MRI:stä tässäkin indikaatiossa on toistaiseksi vähän.

MRI:tä voi harkita retroglandulaaristen tuumoreiden kuvantamisessa, jos kliinisesti, mammografiassa tai UÄ:ssä herää epäily mahdollisesta lihasinfiltraatiosta ja suunnitellaan primääristi rekonstruktioleikkausta. MRI:n tarve tulisi aina arvioida tapauskohtaisesti moniammatillisessa rintaryhmässä.

11. Preoperatiivinen MRI rintasyövän paikallisen levenneisyyden arvioinnissa

MRI-kuvantamisesta rintasyövän diagnostiikassa on tehty lukuisia retro- ja prospektiivisiä tutkimuksia. Tulokset ovat samansuuntaisia: MRI:n sensitiivisyys invasiivisen syövän toteamisessa on korkeaa ylittäen selkeästi mammografian ja UÄ-tutkimuksen sensitiivisyyden. MRI on myös luotettavin menetelmä arvioitaessa tuumorin kokoa, multifokaalisuutta ja multisentrisyyttä sekä EIC-muutoksia. Sen spesifisyys on kuitenkin matala. Rinnoissa on paljon hyvälaatuista tiloja, jotka voivat latautua varjoaineella simuloiden syöpää. Ennen hoitoa maligniteetti tulee aina vahvistaa neulanäytteillä.

MRI:n käyttö on lisääntynyt maailmanlaajuisesti, koska ajatellaan, että mitä tarkemmin tiedetään tuumorin paikallisesta levenneisyydestä, sitä paremmin voidaan vaikuttaa rintasyö-

vän hoitotuloksiin. Tutkimusmenetelmien vaikuttavuus ja tieteellinen näyttö tulisi kuitenkin arvioida prospektiivisessa randomisoidussa tutkimuksessa, jota saatiin odottaa pitkään. Ensimmäisessä Eurooppalaisessa suosituksessa ([Eusobi Guidelines 2008](#)) suositeltiin käytännössä kaikille rintasyöpäpotilaille preoperatiivista MRI-tutkimusta kontralateraalirinnan arviointia varten pillevän syövän toteamiseksi tai poissulkemiseksi. Tieteellisen näytön puuttuessa ipsilateraalirinnan indikaatioina olivat lobulaarinen karsinooma ja syöpä tiiviissä rinnassa. Tarkemmin ei kuitenkaan ole määritely millainen rinta luokitellaan tiiviiksi.

Ensimmäisen merkittävän vertailevan retrospektiivisen tutkimuksen mukaan ([Fischer ym., 2004](#)) varhaisvaiheen rintasyövän preoperatiivisen MRI:n potilaiden ryhmässä syöpäresidiivien määrä oli selkeästi vähäisempi kuin potilailla, joille ei oltu tehty MRI:tä (1,2% vs. 6,8 %), samoin kontralateraalirinnan syöpien määrä (1,7 % vs. 4 %). Tutkimusta on kuitenkin kritisoitu ja sen johtopäätöksiä kyseenalaistettu usean sekoittavan tekijän vuoksi.

Toisessa, edellistä laadukkaammassa [Solín ym.](#) retrospektiivisessä tutkimuksessa paikallisresidiiveissä ei todettu eroa MRI:n ryhmässä verrattuna potilaisiin, joille ei oltu tehty preoperatiivista MRI-tutkimusta (3 % vs. 4 %), myös kontralateraalisyöpiä oli saman verran (6 % vs. 6 %). Tätäkin tutkimusta on kritisoitu, koska puolelle potilaista oli tehty MRI-tutkimus postoperatiivisesti positiivisen marginaalin jälkeen. Osalle oli tehty mastektomia MRI-tuloksen perusteella, mutta näitä ei ollut otettu mukaan analyysiin. Joka tapauksessa johtopäätös oli oikeutettu, eikä kaikille potilaille tulisi tehdä rutiinisti preoperatiivista MRI-tutkimusta. Tutkimuksen perusteella ei voida arvioida, mikä potilasryhmä hyötyisi eniten MRI:stä.

COMICE (Comparative effectiveness of MRI in breast cancer trial) on ensimmäinen prospektiivinen randomisoitu monikeskustutkimus, jonka tavoitteena oli vähentää MRI:n avulla 5 % uusintaleikkausten määrää säästävän kirurgisen hoidon jälkeen verrattuna potilasryhmään, jolle ei tehdä MRI:tä. Tilastollisesti merkittävää eroa tuloksissa ei kuitenkaan ollut. Tässäkin tutkimuksessa oli omat rajoituksensa. Tutkimuksen perusteella voidaan kuitenkin tehdä useita johtopäätöksiä; tärkein niistä on, että kaikille potilaille ei tulisi tehdä rutiinisti preoperatiivista MRI-tutkimusta. Tutkimuksessa yli 70 % potilaista oli postmenopausaalisia ja yli 50-vuotiaita. Lobulaarisia karsinomia oli 9.1 %. Uusintaleikkauksia oli MRI-ryhmässä 18.75 %, ja ei-MRI ryhmässä 19.33 %. Mastektomioiden määrät olivat suunnilleen yhtä suuria molemmissa ryhmissä, mutta MRI-ryhmässä 27,6 % (16/58) mastektomia oli tarpeeton, lopullisen histologisen tutkimuksen perusteella. Kaikkia MRI:llä todettuja muutoksia ei siis oltu biopsioitu preoperatiivisesti. Piileviä syöpiä kontralateraalirinnassa todettiin 1.6 %, mikä on selkeästi vähemmän kuin aikaisemmin on raportoitu.

MONET (MR mammography of non-palpable breast tumors) on toinen randomisoitu prospektiivinen tutkimus, jossa pyrittiin selvittämään rutiinisti tehdyn MRI:n vaikutusta hoitoon epäilyttävissä rintamuutoksissa ennen neulabiopsian ottoa. Tutkimus sinänsä on tarpeeton, koska MRI ei ole indisoitu rutiinisti kaikille potilaille matalan spesifisyyden takia. Tämäkin asia tuli kuitenkin tutkittua, eikä positiivista vaikutusta todettu. Päinvastoin, MRI ryhmässä oli enemmän uusintaleikkauksia kuin ilman MRI:tä (45 % vs. 28 %).

Preoperatiivisten paikallislevinneisyyttä arvioivien MRI-tutkimusten **Meta-Analyysin** tulokset on tiivistetty alempana. MRI johtaa siis suurempiin leikkauksiin ilman, että sen hyöty olisi dokumentoitu randomisoiduissa tutkimuksissa. MRI-lisälöydökset tulisi aina biopsioida ennen leikkausta, eikä MRI saa johtaa esim. mastektomiaan osaresektion sijaan ilman histologista vahvistusta.

TP+FP	16 %
PPV	66 %
TP:FP suhde	1.91
TP, mastektomia osaresektion sijaan	8.1 %
Suurempi osaresektioleikkaus	11.3 %
TP, laajempi leikkaus	3.0 %
FP, laajempi leikkaus	4.4 %
FP, mastektomia osaresektion sijaan	1.1 %

TP: oikea positiivinen FP: väärä positiivinen

EUSOMA suositus (2010) MRI-tutkimuksesta on käytännönläheisempi kuin ensimmäinen EUSOBI:n suositus. Nykyiset eurooppalaiset suositukset preoperatiiviselle MRI-tutkimukselle ovat:

- invasiivinen lobulaarinen karsinoma (näytöntaso 2a)
- korkean riskin potilaat (näytöntaso 2b)
- alle 60 vuotiaat, joilla on tuumorin koossa mammografiassa ja UÄ:ssä > 1cm ristiriita (näytöntaso 2b)
- potilaat, joille suunnitellaan osittaista sädehoitoa (Partial Breast Irradiation (PBI); näytöntaso 3b)

MRI muuttaa 5-10 %:ssa tapauksista soveltuvuutta PBI-hoitoon. Nopeutetun PBI:n käyttö on viime vuosina selkeästi lisääntynyt. Ensimmäinen suositus sen käytöstä kliinisesti valikoituissa potilasryhmissä on julkaistu v 2009 (**ASTRO suositus**: American Society for Radiation Oncology). Suosituksessa kuitenkin todetaan, että näyttöä MRI:n käytölle preoperatiivisesti ei ole, eikä sitä voi suositella rutiinisti myöskään kaikille APBI ehdokkaille, mutta hoitavat lääkärit voivat halutessaan käyttää sitä.

Toisin kuin mammografian ja UÄ-tutkimuksen, MRI:n sensitiivisyys ei ole riippuvainen rinnan tiivyydestä. Tiiviissä rinnassa MRI on sensitiivisin tutkimusmenetelmä, joka parhaiten näyttää tuumorin laajuutta, ja auttaa kontralateraalirinnan arvioinnissa. Nuoret ja naiset, joilla on tiiviit rinnat, todennäköisesti hyötyvät preoperatiivisesta MRI:stä (**Biglia ym**; **Berg ym.**)

Tuoreessa meta-analysissä (9 julkaisua) kirurgisen hoidon tuloksista, MRI:n käyttö vähensi uusintaleikkauksia invasiivisessa lobulaarisessa karsinoomassa lisääntyneiden mastektomioiden kustannuksella. Meta-analysin tulokset tiivistetysti alla olevassa taulukossa.

	MRI	Ei-MRI
Primäärästi mastektomiahoito	16,4 %	8.1 %
Uusintaleikkaus	11.6 %	11.4 %
kaikki mastektomiat	25.5 %	18.2 %
Lobulaarinen karsinoma		
Primäärästi mastektomiahoito	31.1 %	24.9 %
Uusintaleikkaus	10.9 %	18.0 %
kaikki mastektomiat	43.0 %	40.2 %

DCIS ja MRI

DCIS on haasteellinen sekä diagnostiikassa että osaresektiohoidossa. MRI:n sensitiivisyys on matalampi DCIS:ssa kuin invasiivisessa karsinoomassa, johtuen pääosin pienistä MRI-negatiivisista DCIS-fokuksista. [Sardanelli ym.](#) julkaisussa mammografian ja MRI:n sensitiivisyydet olivat 35 % ja 38 % ja yhdistettynä 46 % DCIS:n toteamisessa, kun koko rinta tutkittiin histologisesti mastektomian jälkeen.

MRI-tulokset ovat osittain ristiriitaisia, mutta MRI näyttää olevan myös DCIS:ssa herkempi tutkimusmenetelmä kuin mammografia ([Kuhl ym.](#)). Mammografia, UÄ ja MRI eivät ole kuitenkaan erikseen tai yhdistettynä täysin luotettavia DCIS:n laajuuden arvioimisessa, ja erityisesti MRI-löydökset tulisi tulkita erityisen varovasti väriin positiivisten löydösten vuoksi ([Schouten van der Velden ym.](#)). Usein DCIS:n ympärillä on runsaat benignit proliferatiiviset muutokset, jotka voivat latautua, ja niiden erottaminen DCIS:sta on vaikeaa, ellei mahdotonta. Vääriä positiivisia tuloksia on raportoitu 11–28 % ja vääriä negatiivisia 17–28 % tapauksista. MRI voi olla hyödyllinen arvioitaessa EIC:tä tai epäiltäessä/arvioitaessa mahdollista invaasiota ([Deurloo ym.](#)).

DCIS:n arvioinnissa MRI:tä tulisi käyttää harkiten ja sen rajoitukset huomioiden. MRI-tutkimus on aiheellista tehdä etenkin arvioidessa soveltuvuutta säästävään leikkaukseen mastektomian sijaan, jolloin pyritään kartoittamaan tuumorin kokonaisuus ja edellytyksiä onkoplastisen kirurgisen hoidon onnistumiselle. Palpoituvan tai kalkkinegatiivisen DCIS:n arvioinnissa tulisi käyttää kaikkia mahdollisia tutkimusmenetelmiä, mukaan lukien MRI.

5.1.2 Seulontaindikaatiot

a. Korkean riskin potilaat

MRI on sensitiivisin kuvantamismenetelmä riskipotilailla. Näyttö sen ylivoimasta mammografiaan ja ultraääneen verrattuna on vahva. Laajojen monikeskustutkimusten tulokset puoltavat MRI:n käyttöä riskipotilaiden seurannassa. [MRISC 1](#) (Dutch Magnetic Resonance Imaging Screening, 1909 potilasta), [MARIBS](#) (Magnetic Resonance Imaging Breast Screening, 649 potilasta), [Kanadalainen](#) (236 potilasta), [HIBCRIT](#) (278 potilasta), [Norjalainen](#) (491 potilasta), [Weinstein](#) (609 potilasta), [MRISC 2](#) (2157 potilasta) ja [EVA](#) (687 potilasta) seulontatutkimuksissa MRI:n sensitiivisyys oli 71–94% ja spesifisyys 81–98% ja mammografian 33–41% ja 93–99,7 %. Paremmat tulokset saavutetaan, jos yhdistetään MRI

ja mammografiatulokset (lukuun ottamatta EVA-tutkimusta). EVA:ssa MRI oli ylivoimainen myös DCIS:ssä ja erityisesti sen huonosti erilaistuneessa, aggressiivisessa muodossa. Vain kaksi DCIS:a jäi MRI:llä toteamatta, mutta nämä jäivät kiinni mammografialla. EVA-tutkimuksen tuloksia tulee kuitenkin tulkita varoen. Tutkimuksessa mukana olevista naisista vain 65:lla (9.5 %) BRCA 1/2 oli dokumentoitu. Lisäksi potilasryhmä oli varsin heterogeeninen, mm. 212 naisella, joista 26:lla oli BRCA1/2, oli aikaisemmin todettu rintasyöpä. Sairastumisiin mediaani oli 44 v, ja vain 5:lla naisella (15 %) syöpä löytyi alle 40-vuotiaana. Tutkimuksen aikana ei todettu intervallisyöpiä, mikä ilmeisesti liittyy valikoituun hyväennusteiseen potilasaineistoon. Julkaisun tilastollisessa analyysissä on huomioitu vain BI-RADS 4 ja 5 luokat ja niiden korrelaatiot biopsiatuloksiin. Tämä sinänsä vääristää vertailua muihin tutkimuksiin, joissa positiivisena kuvantamislöydöksenä on analysoitu myös BI-RADS-luokat 0 ja 3.

BRCA-1-geenimutaatioon liittyvät syövät ovat yleensä aggressiivisia: huonosti erilaistuneita, reseptorinegatiivisia ja medullaarisia tai atyyppisiä medullariipirteitä sisältäviä. DCIS-muutoksia tavataan BRCA-1-mutaatioissa harvemmin kuin sporadisissa tai BRCA-2-mutaation yhteydessä. BRCA-2-geenimutaation yhteydessä ilmenevät syövät muistuttavat sporadisia syöpiä.

BRCA geenimutaation kantajat kuuluvat automaattisesti MRI- ja mammografiaseulontaan, samoin BRCA:n kantajan ensimmäisen asteen testaamattomat sukulaiset ja naiset, joiden elinikäinen rintasyövän sairastumisriski on yli 20–25%. Suositusten mukaan MRI-seulontaan kuuluvat myös Li-Fraumenin ja Cowdenin syndrooma-potilaat ja heidän ensimmäisen asteen sukulaisensa, sekä naiset, jotka ovat saaneet rintakehän sädehoitoja 10–30 vuoden iässä, esim. lymfooman vuoksi ([Cutuli ym](#)).

Tuoreen NICE-suosituksen mukaan korkean riskin potilaaksi luetaan nainen, jolla elinikäinen rintasyövän riski on > 30 %. Uudet NICE-suositukset ovat käytännönläheisiä ja soveltuvat yleiseen laajaan käyttöön. Riskipotilaiden seurantasuositukset ovat taulukossa jäljempänä.

Riskiryhmän potilaat kuuluvat automaattisesti MRI-seulontatyyppiseen seurantaan. Seurantatutkimuksena tehdään myös mammografia, paitsi harvinaista TP53-mutaatiota kantaville potilaille lisääntyneen säteilyherkkyyden vuoksi (NICE-suosituksessa, mutta ei WHO:ssa). Perinteisten tutkimusmenetelmien osuvuudet ovat riskiryhmissä matalia.

Mammografiaseulontatulosten perusteella rinnan tiiviys on itsenäinen riskitekijä sairastua myöhemmin rintasyöpään, esim. BI-RADS:n mukaisen (4-painos, 2003) tiiviysluokka D2-rinnoissa riski olisi 2,04 kertainen, D3-rinnoissa 2,81 ja D4-rinnoissa 4,08 kertainen (vaihteluväli 2,96–5,63). Mammografian sensitiivisyys on matala tiiviissä rinnassa, jossa on yleensä enemmän lobulaarisia, multifokaalisia ja multisentrisiä karsinomia. Osassa tutkimuksissa tuumorit olivat suurempia kuin ei tiiviissä rinnassa. Tuoreissa tutkimuksissa tiiviissä rinnassa oli enemmän luminaali-A-tyyppisiä syöpiä ([Arora ym](#)), enemmän residiivejä osaresektion ja sädehoidon jälkeen ([Park ym](#)) ja korrelaatio suurempaan kuolleisuuteen ([Chiu ym](#)). Toisaalta, on tutkimustuloksia joiden mukaan syövät tiiviissä rinnassa ovat parempiennusteisiä kuin rasvoittuneessa rinnassa. Toistaiseksi ei ole vahvaa näyttöä tiiviin rinnan seulonnasta MRI:llä jos elinikäinen rintasyövän riski on alle 20 %. Amerikkalaiset ACR:n (2012) suositukset poikkeavat tässä suhteessa eurooppalaisista. Niiden mukaan hyväksytään tiiviin rinnan ja LCIS:n lisäseulonta tarvittaessa MRI:llä. Mammografia täydentää MRI-tutkimusta kaikissa ikäryhmissä 25-ikävuodesta alkaen.

Riskiryhmien seulonta MRI:llä ja mammografialla on siis hyväksytty indikaatio ja näytön aste vahva. Randomisoituja tutkimustuloksia ei ole, eikä sellaista voi tutkia eettisen ristiriidan vuoksi. Näin ollen tutkittua tietoa vaikuttavuudesta kuolleisuuteen ei ole,

joten vertailu tehdään aikaisempiin mammografiaseulontatuloksiin. Esimerkiksi MRI-seulontaryhmien kainaloimisolmukkeiden metastasointi on tilastollisesti vähäisempää kuin seulontamammografiaryhmässä.

Konsensuslausuman mukaisesti seulonta MRI-tutkimukseen kuuluvat myös naiset, jotka ovat saneet rintakehän alueen sädehoitoa ennen 30. ikävuootta, esim. Hodgkinin taudin takia. Seulonnat aloitetaan 8 vuotta sädehoidon päättymisestä.

Table 7.5*: Summary of recommendations on surveillance for women with no personal history of breast cancer

	Moderate risk	High risk				
Age	Group 1 Moderate risk of breast cancer	Group 2 High risk of breast cancer (with a 30% or lower probability of a BRCA or TP53 mutation)	Group 3 Untested but greater than 30% BRCA carrier probability	Group 4 Known BRCA1 or BRCA2 mutation	Group 5 Untested but greater than 30% TP53 carrier probability	Group 6 Known TP53 mutation
20-29	Do not offer mammography	Do not offer mammography	Do not offer mammography	Do not offer mammography	Do not offer mammography	Do not offer mammography
	Do not offer MRI	Do not offer MRI	Do not offer MRI	Do not offer MRI	Annual MRI	Annual MRI
30-39	Do not offer mammography	Consider annual mammography	Annual MRI and consider annual mammography	Annual MRI and consider annual mammography	Do not offer mammography	Do not offer mammography
	Do not offer MRI	Do not offer MRI			Annual MRI	Annual MRI
40-49	Annual mammography	Annual mammography	Annual mammography and annual MRI	Annual mammography and annual MRI	Do not offer mammography	Do not offer mammography
	Do not offer MRI	Do not offer MRI			Annual MRI	Annual MRI
50-59	Consider annual mammography	Annual mammography	Annual mammography	Annual mammography	Mammography as part of the population screening programme	Do not offer mammography
	Do not offer MRI	Do not offer MRI	Do not offer MRI unless dense breast pattern	Do not offer MRI unless dense breast pattern	Do not offer MRI unless dense breast pattern	Consider annual MRI
60-69	Mammography as part of the population screening programme	Mammography as part of the population screening programme	Mammography as part of the population screening programme	Annual mammography	Mammography as part of the population screening programme	Do not offer mammography
	Do not offer MRI	Do not offer MRI	Do not offer MRI unless dense breast pattern	Do not offer MRI unless dense breast pattern	Do not offer MRI unless dense breast pattern	Consider annual MRI
70+	Mammography as part of the population screening programme	Mammography as part of the population screening programme	Mammography as part of the population screening programme	Mammography as part of the population screening programme	Mammography as part of the population screening programme	Do not offer mammography

* NICE riskipotilaiden seurantasuosituksukset Lähde: Familial breast cancer: classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. Clinical guidelines, CG164 - Issued: June 2013

b. Proteesirinta

MRI on sensitiivisin tutkimusmenetelmä rinnan proteesiruptuuran osoittamiseksi. Intrakapsulaarisen ruptuuran erottaminen ekstrakapsulaarisesta onnistuu myös parhaiten MRI:llä. MRI:ssä voidaan käyttää erilaisia sekvenssejä vaimentamaan vesi- tai silikoonisignaalia, tai vahvistamaan niitä. Varjoainetta ei yleensä tarvita, joten proteesirinnan tutkimusprotokollaa ei voi käyttää syöpädiagnostiikkaan. Silikoni-implanttiruptuuroita on kuvattu 0,3 % -77 %, ja näistä ekstrakapsulaarisia ruptuuroita on 12-26%. Tämän pohjalta FDA suositteli vuonna 2006 proteesirinnan seuranta MRI:llä kahden vuoden välein ja seurannan aloittamista kolme vuotta proteesin asentamisen jälkeen. Tieteellistä näyttöä MRI:n käytöstä rutiinisti proteesirinnan seuraamiseksi ei kuitenkaan ole, eikä esim. EUSOMA:n suosituksessa sitä suositellakaan rutiinisti oireettomille naisille. EUSOMA-suosituksen mukaiset proteesirinnan MRI- tutkimuksen indikaatiot ovat:

- oireileva rinta, jossa epäillään proteesiruptuuraa (natiivitutkimus)
- kolmoisdiagnoosiin perusteella epäselväksi jääneet löydökset rinnassa (sekä silikoni-implantin sekvenssit että varjoainetehosteinen dynaaminen tutkimus)

c. Kontralateraalirinnan piilevän syövän toteaminen

Naisilla, joilla on todettu rintasyöpä, on 2-6 kertainen riski sairastua myös kontralateraalirinnan syöpään; epidemiologisten tilastojen mukaan 2-11 % naisista kehittyä kontralateraalirinnan syöpä (Chen ym.). Laskennallinen 10 vuoden sairastumisriski on 6,1 % ja 20 vuoden 12 % (Gao ym.). DCIS:ään sairastuneilla 10 vuoden riski on 6 % ja invasiiviseen lobulaariseen karsinomaan sairastuneilla 6,4 %. Muut riskiä lisäävät tekijät ovat sukuanamneesi, sairastumisikä ja toisen rinnan medullarinen karsinoma. Toisaalta kemoterapia vähentää kontralateraalirinnan sairastumisriskiä (kerroinsuhde 0,3-0,56) ja Tamoksifeeni 39 % -50 % (EBCTCG, Chen ym.).

Preoperatiivisen MRI:n Meta-Analyysi (2009) kontralateraalirinnan löydökset on esitetty taulukossa jäljempänä. On siis selvää, että MRI:llä löydettyjen piilosyöpien määrä on merkittävä. Määrä on suurempi lobulaariseen karsinomaan sairastuneilla, noin 7 % (Mann R, 2010). Vertailun vuoksi suomalaisessa seuloonnassa rintasyövän toteamisprosentti on 0,5 % eli preoperatiivisella MRI:llä löytyy moninkertainen määrä piilevää kontralateraalisyöpää, jonka hoitaminen samanaikaisesti toisen rinnan syövän kanssa yleensä varhaisessa vaiheessa säästää resursseja, ja ennen kaikkea vähentää inhimillistä kärsimystä ja hoitoihin liittyviä komplikaatioita.

Toisaalta uusissa julkaisuissa viiden vuoden seurannassa kontralateraalirinnan syöpien määrä on vähäinen, noin 1-3 % (HUS:ssa 1,4 % seitsemässä vuodessa). Näin ollen, tutkimukseen tulisi valikoida potilaita, jotka hyötyvät eniten preoperatiivisesta MRI:stä, kuten esimerkiksi nuoret ja korkean riskin potilaat, triplanegatiiviset ja aggressiiviset syövät tai perinteisillä menetelillä hankalasti tutkittavat tiiviit rinnat. ACR-suosituksessa ei poissuljeta MRI:n käyttöä tälläkään indikaatiolla (2013). Vahvaa näyttöä em. asioista ei kuitenkaan ole.

Toistaiseksi ei ole osoitettu, että varhainen kontralateraalirinnan syövän toteaminen vähentää sairastavuutta tai vaikuttaa eloonjäämiseen. Arvostetun [Morrow M](#) analyysin mukaan pienten lukujen vuoksi intensiivisempi seuranta muulla kuin mammografialla, ei ole tarpeell-

linen tai kustannustehokas, ja lisätietoa tarvitaan ennen kuin kaikille potilaille suositellaan rutiinisti preoperatiivista MRI tutkimusta.

Meta-Analyysin kontralateraalirinnan MRI tulokset:

FP+TP	16%
PPV	47,9
TP:FP suhde	0,9-1,0
Vain MRI positiiviset	9,3%
Syövän toteaminen	4.3%
DCIS/ Invasiiviset	35/65%
DCIS keskikoko	6,9 mm
Invasiivisten keskikoko	9,3 mm

FP: väärä positiivinen TP: oikea positiivinen

Nykyiset EUSOMA:n suositukset MRI:n tutkimusindikaatiosta lyhyesti

MRI tutkimuksen indikaatio	Suositus
Korkeariskin potilaan seulonta	Kyllä
Ongelmatapaukset	Kyllä
Kainalometasointi, primäärituumori tuntematon	Kyllä
Preoperatiivinen paikallinen levenneisyys (staging)	Kiistanalainen; ei rutiinisti
Rintasyövän uusiminen	Kiistanalainen; ei rutiinisti
Kontralateraalirinnan seulonta	Kiistanalainen; ei rutiinisti
Nännin erite	Ei riittävää näyttöä
Epäselvät löydökset perinteisillä tutkimusmenetelmillä	Vain erikoistapaukset
Miehen rinta	Ei
Silikoni-implantti	Vain oireiset

6. DIFFUUSIO; Diffusion Weighted MRI

Diffuusiopainotteinen MRI mittaa vesimolekyylien liikkeitä biologisissa kudoksissa. Diffuusiossa molekyylit pyrkivät siirtymään vahvemmassa pitoisuudesta laimeampaan pitoisuuteen satunnaisen lämpöliikkeen eli Brownin liikkeen mukaisesti.

Isotrooppisissa aineissa molekyylien liike on satunnaisliikkeen mukaista eli diffuusiota tapahtuu kaikkiin suuntiin yhtä paljon. Kudoksissa diffuusio on anisotrooppista eli diffuusiota tapahtuu tiettyihin suuntiin enemmän kuin toisiin. Diffuusio on siis rajoittuneempaa hyper-sellulaarisissa kudoksissa ja myös kudoksissa, joissa on ehjät kalvot. Diffuusiossa sekvenssit muodostavat kaksi kuvasarjaa: T2 painotteinen referenssikuva (S0) ja DW kuvat joissa mukana on diffuusion gradientti (SD) joka heijastaa veden liikkuvuutta. DW kuvat ovat T2 painotteisia, jolloin diffuusio voi peittyä läpi tulleen tuumorin signaalilla (T2 shine-through efekti), minkä vuoksi tehdään laskennallinen ADC- (apparent diffusion coefficient) kartta. DW kuvissa esim. maligni rintatuumori voi näkyä kirkkaana, mutta ADC-kartassa tummana.

Rintojen diffuusiokuvantamiseen liittyy paljon haasteita ja selvittämättömiä seikkoja eikä tutkimus ole kaikilta osin standardoitu. Tärkeintä, että kuvausparametrien ja kuvauksen ajankohdan (ennen tai jälkeen varjoaineen) tulee olla jokaisen keskuksen toiminnassa muuttumattomia.

Normaali rintakudoksen ADC-arvo vaihtelee (1.51×10^{-3} - 2.09×10^{-3} mm²/s; tulokset mitattu vaihtelevilla b-arvoilla 600-1000 mm²/s). Maligneissa tuumoreissa on runsaammin diffuusiota rajoittavia soluja ja täten diffuusio on alentunutta, minkä vuoksi tyypillisesti niillä on matalammat ADC- arvot. Malignin tuumorin ADC- arvon raja vaihtelee eri tutkimuksissa ja on meta-analyysin mukaan keskimäärin 1,23, jolla saavutetaan 89 % sensitiivisyyttä ja 77 % spesifisyyttä (b 1000) ([Tsushima ym](#)). Menetelmän tarkkuus voidaan säätää ADC arvon kautta. Arvon nosto huonontaa spesifisyyttä ja parantaa sensitiivisyyttä (seulontatarkoitukseen maksimi sensitiivisyys esim. 1.81; b 600, mutta optimoitu esim. arvolla 1.6×10^{-3}).

Erotusdiagnoosissa musinoottiset tuumorit voivat simuloida benignejä muutoksia sillä niillä on vahva T2 signaali ja korkeat DW arvot. Väärän positiiviset matalat ADC arvot tavataan yleensä papilloomissa ja intramammaari imusolmukkeissa ([Partridge ym](#)).

Diffuusio-sekvenssejä voidaan siis käyttää diagnostiikan apuna, mutta tulee kuitenkin muistaa, että benignien ja malignien rintatuumoreiden ADC-arvoissa on päällekkäisyyttä ja niiden standardointi vaatii vielä lisätutkimusta.

7. BIOPSIAT

Kirurgisten ja onkologisten hoitovaihtoehtojen lisääntyminen edellyttävät entistä yksityiskohtaisempia diagnooseja, jotka huomioidaan entistä enemmän ennen hoitopäätöstä. Tämän vuoksi rintamuutosten diagnostinen biopsia on erityisen tärkeässä roolissa. Aikaisemmin rintamuutoksista on otettu ohutneulabiopsia (ONB), jonka sensitiivisyys on kuitenkin selkeästi matalampi kuin paksuneulabiopsian (PNB). Kudosnäytteiden avulla benigneistä muutoksista saadaan spesifinen diagnoosi, jolloin seurannan tarvetta voidaan vähentää. Maligneista muutoksista saadaan tarkka kudostyyppitys, hormoni reseptorit ja HER-2-onkogeenin määrittäminen jo preoperatiivisesti, jolloin hoito voidaan suunnitella yksilöllisesti ja voidaan myös arvioida lisätutkimusten tarvetta paikallisen levenneisyyden selvittämiseksi. ONB on osoittautunut suomalaisessa tutkimuksessa kalliimmaksi menetelmäksi kuin PNB, nimenomaan sen matalan absoluuttisen sensitiivisyyden vuoksi ([Hukkinen ym.](#)).

Rintadiagnostiikan ensisijainen biopsiamenetelmä Suomessa on PNB, mistä on nyt selkeä kansallinen kannanotto. Kaikista UÄ:ssä näkyvistä rinnan epäilyttävistä muutoksista otetaan kudosnäytteitä ultraääniohjatuksi vähintään 14G paksuisella neulalla, pienempiä (G16 tai G18) neuloja ei suositella. ONB:aa käytetään kystiin liittyvissä toimenpiteissä (kompleksi kysta vaatii aina PNB:n) tai silloin, kun epäilyttävä pesäke on anatomisesti hankalassa paikassa, jolloin PNB:n käyttö ei ole turvallista. Muutoin pienet muutokset tai muut löydökset, jotka näkyvät vain mammografiakuivissa, biopsoidaan vakuumiaspiraatiotekniikalla stereotaktisesti. Näytteitä otetaan useita: UÄ-ohjatusti vähintään 3 kpl, stereotaktisesti vähintään 5 kpl.

Näytteenoton yhteydessä tulisi aina varmistaa, että neula on läpäissyt kohteen. Erityisesti UÄ-ohjauksessa tulisi biopsian aikana kääntää anturia 90 astetta ja tarkistaa, onko neula mennyt läpi vai ei. Mikäli asia jää epävarmaksi, tulisi lausunnossa olla tästä merkintä. Katso tarkemmin toimintastrategia ja biopsiaohjeita seuraavasta artikkelista ([US guided biopsy; Radiographics, Volume 27, Issue 1](#)).

Vaikka PNB:n osuvuus on korkea, siihenkin liittyy väärien negatiivisten tulosten mahdollisuus. Tämän vuoksi histologista löydöstä on aina verrattava radiologiseen löydökseen, eikä näiden välillä saa olla ristiriitaa. Biopsiassa todettua benigniä palpoitumatonta muutosta voidaan tapauskohtaisesti tarvittaessa seurata biopsian jälkeen, yleensä 1 ja 2 vuoden kuluttua. Mikrokalsinoosien biopsiat ovat haasteellisempia pääosin taustalla olevan muutosten heterogeenisuuden vuoksi. PNB:ssa alidiagnostiikka on merkittävää; ADH vastaus voi aliarvioida taustalla mahdollisesti olevaa DCIS:a ja DCIS tulos voi aliarvioida invasiivisen/mikroinvasiivisen syövän mahdollisuutta. PNB:n osuvuus onkin matalampi mikrokalsinooseissa kuin solideissa muutoksissa. Käytettäessä vakuumbiopsiaa, uusintabiopsoiden määrä on ollut selkeästi vähäisempi kuin PNB:n jälkeen. Tämän vuoksi kaikki kalkkibiopsiat suositellaan tehtäväksi vakuumiaspiraatiotekniikalla (VAB). VAB:n aikana ja sen jälkeen varmistetaan preparaatti- ja biopsiakohteen kuvien avulla, että biopsioituja kalkkeja on näytteissä. Edustavimmat näytteet laitetaan tarvittaessa erikseen patologille tutkittavaksi, jolloin nämä voidaan leikata sarjana läpi ja tutkia kokonaisuudessaan. Mikäli biopsiakohde poistetaan kokonaan, tulee alue aina merkata klipsillä. Biopsiat voidaan tehdä tapauskohtaisesti myös stereotaktisesti duktografiiohjattuna. Kaikista rintasyöivistä, sekä palpoituvista että palpoitumattomista, tulisi saada biopsianäytteiden avulla preoperatiivinen syöpädiagnoosi > 90 % tapauksista. Preoperatiivisesti diagnosoimatta jääneitä syöpiä paljastuu tavallisesti ADH:n, benignin papillooman tai erittävän rinnan leikkausten yhteydessä.

MRI ohjattu biopsia on kallis ja aikavievä toimenpide. Biopsiakohde on yleensä haasteellinen ja aliarvioinnin minimoimiseksi biopsia suositellaan aina tehtäväksi vakuumbiopsiatekniikalla.

Tuumorin poisto kaappaus-biopsiatekniikalla (Breast Lesion Excision System, **BLES**) on kallis mutta vaivattomampi ja edullisempi toimenpide kuin leikkaus silloin kun on poistettava benigni tai riskimuutos, joka kooltaan on <1 cm. Menetelmä on todettu turvalliseksi. BLES:n avulla voidaan joko ottaa kookkaita kudospäytteitä tai poistaa kokonaisia pieniä kudosmuutoksia stereotaktisesti tai UÄ-ohjatusti paikallispuudutuksessa. BLES näytteenottolaitteeseen kuuluu virran tuottava yksikkö, näytteenottokahva, johon laitetaan näytteenottokauha sekä vakuumiyksikkö. Näytteenottokahva yhdistetään virtaa tuottavaan yksikköön, sekä vakuumiyksikköön. Laite toimii siten, että radiofrekvenssi virtaa näytteenottokahvassa sijaitsevassa näytteenottokauhan langassa, joka leikkaa kudosta ja tekee samalla hemos- taasia. Laitteessa oleva vakuumiyksikkö imee näytteenoton aikana kudospäytteen ja käryn. Näytteenottokorin/kudospäytteen nominaaliset mitat ovat 12, 15 ja 20 mm.

8. RINTASYÖVÄN LEVINNEISYYS KAINALON IMUSOLMUKKEISIIN: PREOPERATIIVINEN ARVIOINTI

Tausta

Rintasyövän kainaloimusolmukemetastaasi esiintymistä pidetään edelleen tärkeänä ennustetekijänä, joka voi ohjata onkologisia hoitoja. Kirurgisen vartijaimusolmukebiopsian (sentinel lymph node biopsy, SLNB) käyttö on mullistanut kainalolevonneisyyden hoitokäytäntöjä ja on nopeasti syrjäyttänyt rutiinomaisen kinalon evakuation invasiivisissa rintasyövässä. Kinalon evakuatioon liittyy sairastuvuutta ja merkittäviä potilaan elämänlaatuun ja toimintaan vaikuttavia haittoja, kuten kipua, tuntohäiriö ja yläraajan turvotus. Vähemmän aggressiivisella kirurgialla voidaan valikoiduissa tapauksissa vähentää kinalon tyhjentämiseen liittyviä haittavaikutuksia ilman heikennystä eloonjäämisennusteeseen.

Kinalon imusolmukkeiden tila voidaan selvittää vartijaimusolmukebiopsialla niillä potilailla, joilla kaikututkimuksen perusteella arvioituna on yksittäinen, enintään 3 cm läpimittainen invasiivinen kasvain. Tästä on vahva tieteellinen näyttö. Vartijaimusolmukebiopsiasta voivat hyötyä myös potilaat, joilla on laaja-alainen intraduktaalinen karsinooma (DCIS) ja joilta poistetaan rinta. Vartijaimusolmukkeen metastasoinnin selvittämiseksi käytetään jääleiketkimusta, mutta tulee huomioida, että histologisella perusvärjäyksellä ei aina löydetä pieniä metastaattisia solurykelmiä. Diagnoosin varmistamiseksi jääleiketkimuksesta jäljelle jäävä kudospainemateriaali tulee kiinnittää formaliinilla ja jatkaa useita leiketasoja tavanomaista histologista tekniikkaa käyttäen.

Jälkikäteen histologisessa tutkimuksessa todettu metastasointi johtaa kinalotyhjennykseen eli uusintaleikkaukseen. Vartijaimusolmukebiopsian tulos saattaa olla myös virheellisesti negatiivinen. Vartijasolmuke voi olla terve, vaikka syöpä olisi lähettänyt etäpesäkkeitä kinaloon (Leidenius 2008; Filippakis ym. 2007). Imunestekierto vartijaimusolmukkeeseen voi olla metastasoinnin vuoksi estynyt, jolloin imunestekierto ja merkkiaine ohjautuvat seuraavaan imusolmukkeeseen. Vartijaimusolmukebiopsia on kallis ja aikavievä prosessi, joten mahdollisen metastasoinnin osoittaminen preoperatiivisesti säästää aikaa ja resursseja.

Kinalon UÄ-tutkimus ja ONB:n sensitiivisyys

Ultraäänitutkimus on ensisijainen tutkimusmenetelmä kinalon imusolmukkeiden arvioinnissa (Pamilo ym. 1989). Lääketieteellisessä kirjallisuudessa on runsaasti tutkimustuloksia, joista suurin osa on retrospektiivisiä, mutta myös prospektiivisiä tutkimuksia kuten mm. Kuopiossa tehty tutkimus (Mustonen ym. 1990).

Vaikka preoperatiivinen UÄ on herkempi havaitsemaan metastaaseja kuin palpaatio, ei se yksin riitä kainalolevonneisyyden luotettavaan diagnostiikkaan. Pelkästään imusolmukkeen koon tai morfologian perusteella ei voida luotettavasti määrittää kinalotyhjennysleikkauksen tarpeellisuutta.

Meta-analysissa (Alvarez ym. 2006) arvioitiin yhteensä 16 prospektiivista tutkimusta, joissa kinalon UÄ:n sensitiivisyys oli patologisten imusolmukkeiden arvioinnissa pelkän koon perusteella (yli 5 mm, sekä palpoituvat että palpoitumattomat) 69,2 % ja spesifisyys 75,2 %. Jos UÄ:ssä imusolmukkeiden morfologia on epäilyttävä, niin vastaavasti sensitiivisyys ja

spesifisyys olivat 71 % ja 86,2 %. Muiden tutkimustulosten analyysi antaa samansuuntaisia tuloksia keskimäärin sensitiivisyys 62 % ja spesifisyys 86 %. Kun peruskuvan lisäksi käytetään doppler UÄ:tä, tulokset olivat vain marginaalisesti parempia (65 % ja 89 %). Sensitiivisyys laskee, jos analyysiin otetaan vain palpoitumattomat imusolmukkeet, mutta spesifisyys säilyy. Esimerkiksi [Rijk ym. 2006](#) tutkimuksessa metastasointi todettiin UÄ:llä ja ONB:lla 21 %:ssa kaikista operaatioissa metastaatiksiksi osoittautuneista kainaloista, (8%:lla kaikista tutkituista potilaista).

Myöhemmin ilmestyneessä NICE-suosituksessa tehtiin laaja kirjallisuuskatsaus ja kustannusanalyysi kansallisella tasolla. Johtopäätöksenään NICE suosittelee kinalon UÄ-tutkimusta kaikille rintasyöpäpotilaille ennen leikkausta. Neulanäytteitä suositeltiin otettavaksi, jos imusolmukkeessa on epäilyttävä morfologia tai jos sen kuorikerroksen paksuus on >2mm.

Myöhemmin laaditun kansainvälisen asiantuntijaneeluosuituksen mukaisesti tulisi SLNB tehdä kaikille potilaille, joilla ei ole kliinisesti palpoituvia imusolmukkeita. Muissa tapauksissa (pois lukien T4-tasoiset ja inflammatoriset tuumorit) tulisi tehdä UÄ-tutkimus, ja epäilyttävistä imusolmukkeista tulisi ottaa ohutneulabiopsia (ONB). Positiiviset ONB-löydökset ohjataan kinaloevakuaatioon ja negatiiviset SLNB:aan, jolloin leikkauksen aikana poistetaan myös kaikki epäilyttävät palpoituvat imusolmukkeet.

Imusolmukkeista otettujen neulanäytteiden sensitiivisyys oli meta-analyysissä 75% ja spesifisyys 98,3%. Muissa tutkimuksissa sensitiivisyys oli keskimäärin 43% ja spesifisyys 100%. Tulokset vaihtelevat riippuen tutkimusasetelmasta ja sisäänottokriteereistä. Imusolmukemetastasoinnin todennäköisyys on myös riippuvainen rinnan primaarituumorin graduksesta ja/tai koosta. Mitä suurempi tuumori tai huonompi sen erilaistumisaste on, sitä suurempi todennäköisyys on löytää metastasointi preoperatiivisesti neulanäytteillä ([Damera ym. 2003](#), [Somasundar ym. 2006](#), [Ciatto ym. 2007](#), [Koelliker ym. 2008](#)). Sensitiivisyys myös nousee, jos näytteitä otetaan useammista imusolmukkeista, ei pelkästään yhdestä, eniten epäilyttävästä.

Kustannusvaikuttavuus

Kainaloimusolmukkeiden preoperatiivisten neulanäytteiden positiivista kustannusvaikutavuutta on analysoitu neljässä tutkimuksessa ([Brancato ym. 2004](#), [Davis ym. 2006](#), [Genta ym. 2007](#), [Boughey ym. 2010](#)). Tulokset kuitenkin riippuvat eri maiden ja jopa saman maan eri keskusten hintatasosta ja voivat vaihdella merkittävästi. Brittiläinen NHS on tehnyt oman perusteellisen arvionsa mahdollisista kustannuksista kansallisella tasolla ([NICE, Appendix 3](#)). Tilastollisen malliesimerkin mukaan rutiinisti tehtävä UÄ ja tarvittavat neulanäytteet lisäävät kustannuksia £285:lla. Kustannussäästöt saavutettaisiin, mikäli UÄ:n hinta olisi £15. Johtopäätöksessä kuitenkin todetaan, että kokonaisterveydellinen hyöty on saavutettavissa.

Kainalosolmukkeen rakenne ja morfologiset muutokset

Imusolmukkeen rakenteeseen kuuluu sentraalinen lipomatoottinen keskiosa ”hilum”, jossa on verisuonirakenteita ja imunestettä solmukkeesta vieviä imusuonia. Perifeerisesti sidekudoskapselin alla on kuorikerros ”kortex”. Lukuisat afferentit lymfatiehyet johtavat lymfanestettä imusolmukkeen subkapsulaaritilaan, jossa on metastaaissolujen ensisijainen sijoittumisalue. Lymfaneste kulkeutuu sitä kautta trabekulaari- ja lopulta medullaarisinuksiin. Lymfaneste poistuu efferentitiehyyttä pitkin (hilumissa). Normaalin imusolmukkeen rakenne voi olla samanlainen kuin viereisen kinalokudoksen, minkä vuoksi niitä ei aina havaita UÄ:llä.

Morfologisesti patologisen imusolmukkeen määritelmät vaihtelevat eri tutkimuksissa, ja ne ovat seuraavia: niukkakaikainen korteksi (viereisiin kainalokudoksiin verrattaessa); niukkakaikainen hilum; lobuloitunut korteksi; dislokoitunut tai hävinnyt hilum; korteksin eksentriinen/kosentriinen paksuuntuma $>2\text{mm}$; pituussunnan/poikkisuunnan läpimitan suhde alle 2; korteksi on paksumpi kuin hilum poikittaissuunnassa, eli hilumin osuus on $<50\%$.

Normaalissa imusolmukkeessa on dopplerilla havaittavaa veren virtausta pääosin vain sentraalisesti hilusalueella. Perifeerisen tai lisääntyneen virtauksen havaitseminen voidaan tulkita patologiseksi, paitsi reumaa sairastavilla potilailla, joilla usein on diffuusisti suurentuneet reaktiiviset imusolmukkeet, joissa virtaus on lisääntynyt.

Niukkakaikuisen korteksin yli 2 mm paksuutta pidetään patologisen rajana. [Deurloo ym 2003](#) tutkimuksessa korteksin paksuus yli 2 mm oli merkittävin kriteeri metastasoinnin mahdollisuudelle. Cho ym. 2009 tutkimuksessa korkea sensitiivisyys (85%) on saavutettavissa silloin, kun kortikaalisen paksuuden rajana oli 2,5 mm. Spesifisyys oli kuitenkin matala, 78% (lankamerkkauksella poistettujen imusolmukkeet!). Imusolmukkeen koko pituussuunnasta mitattuna ei korreloi metastasoinnin mahdollisuuden kanssa. Suurikokoinen imusolmuke voi hyvinkin olla vapaa metastasoinnista.

Neulanäytteiden sensitiivisyyteen voidaan vaikuttaa joko valikoimalla morfologisia kriteerejä, jotka ovat vahvasti malignisuspekteja, esim. > 4 mm paksuinen korteksi, puuttuva hilum, pollomaisen muotoinen imusolmuke ja eksentrisyys tai esim. biopsioimalla imusolmukkeita vain silloin kun primääri rintasyöpä on aggressiivinen tai suurikokoinen. Tällä tavalla kuitenkin kohtalainen osa metastaseista voi jäädä toteamatta.

HUS:n vartijaimusolmukebiopsia-aineistossa makrometastasointi pieniin T1 ($< 2\text{cm}$) tuumoreihin liittyen oli 19 % (N1 ja N2) ([Leidenius ym, 2009](#)). Oletettavasti aggressiivisempi preoperatiivinen lähestymistapa voisi löytää osan näistä metastaseista. Niiden lisäksi samassa aineistossa 12 % tapauksista oli mikrometastasointi (pN1mi; mikrometastaasi > 0.2 mm ja ≤ 2 mm) ja 5 % morfologisista tutkimuksista löydettiin yksittäisiä kasvainsoluja (ITC; pN0(i+)). On ilmeistä, että jälkimmäisten diagnosointiin ei voida vaikuttaa radiologisen menetelmin.

ONB vai PNB

Valtaosassa tutkimuksista imusolmukebiopsian menetelmänä on käytetty ONB. Muutama paksuneulabiopsiatutkimus (PNB) on julkaistu ([Damera ym. 2003](#), [Topal ym. 2005](#), [Holwitt ym. 2008](#), [Abe ym. 2009](#), [Britton ym. 2009](#), [Garcia-Ortega ym. 2010](#)). Prospektiivisia satunaistettuja tutkimuksia ei kuitenkaan ole, kuten ei myöskään aikaisemmin ollut vertaenotettavia vertailevia tutkimuksia samalle potilasryhmälle. [Britton ym. \(2009\)](#) tutkimuksessa saman potilasryhmän ONB:ssa riittämättömiä näytteitä oli peräti 53%, mutta ONB:n tutkimusasetelmassa ja radiologien kokemuksissa oli puutteita. Toisen keskuksen vertailututkimuksessa, PNB:n sensitiivisyys eri potilasryhmissä oli hieman parempi kuin ONB:n (82% vs. 75%), spesifisyys molemmilla 100%. Kirjoittajan mielestä sensitiivisyyden marginaalinen paraneminen ei ole riittävä peruste PNB:n käyttöönotolle lisääntyneiden kustannusten vuoksi (\$404 vs. \$237; [Rao ym. 2009](#)).

Kainalolevinneisyyden selvittely UÄ:llä ja neulanäytteellä on tärkeä osa preoperatiivista rintasyövän diagnostiikkaa. Toisin kuin rintatuumoreiden diagnostiikassa, paksuneulabiopsia ei ole vielä vakiinnuttanut asemansa kainaloimusolmukkeiden arvioinnissa. Kainalossa sijaitsee tärkeitä verisuoni- ja hermorakenteita, joiden anatomia tulisi tuntea biopsiakomplikaatioiden välttämiseksi, ja radiologilta edellytetään perusteellista tuntemusta kainalon anatomia. Näytteet tulisi ottaa ei-automatisoidulla neulalla, ainoastaan käsin työnnettävällä

kärjellä, jonka sijaintia tulisi aina valvoa reaaliaikaisesti. Näytteet otetaan inferolateraalisesista suunnasta superiomedialaiseen suuntaan, pois päin verisuonirakenteista (Abe ym. 2007). Syvät ja suonten lähellä olevat imusolmukkeet tulisi mieluummin biopsoida ONB:lla, ellei ole täyttä varmuutta, että PNB on turvallinen. PNB:lla otetaan ainakin kaksi näytettä: toinen korteksin alueelta ja toinen subkapsulaarialueelta.

PNB on ensisijainen biopsiamenetelmä, jos kainalossa on patologisia imusolmukkeita, eikä rinnosta löydy mammografialla tai UÄ:llä tuumoria. Näissä tilanteissa muu maligniteetti (esim. lymfooma, melanooman metastointi) tai benigni prosessi on todennäköisempi vaihtoehto kuin rintasyöpä (Schwab ym. 2010). Uuden BI-RADS:n mukaan rintasyövän metastasointi on näissäkin tapauksissa yleisempää. Joka tapauksessa PNB antaa selkeämmän vastauksen tuumorin etiologiasta.

ONB toteutetaan usealla kiertoliikeiskulla koko korteksin alueelta ja myös subkapsulaarisesti. Iskujen määrään ei ole olemassa suosituksia, mutta tavoitteena on saada aina makroskooppisesti riittävä saalis. Yleensä 10 iskukertaa pitäisi olla riittävä. Eniten epäilyttäviä imusolmukkeita biopsioidaan erityisesti kainalon kaudaaliosasta, rinnan rajan läheisyydestä. UÄ-tutkimuksessa pyritään löytämään mahdolliset vartijaimusolmukkeet, jotka tavallisesti sijaitsevat rintarauhasen reunan kaaren risteytyskohdassa rintalihaksen kanssa.

Myös multifokaalisissa ja suuremmissa, yli 3 cm kokoisissa tuumoreissa, voidaan tapauskohtaisesti harkita isotooppi vartijaimusolmukebiopsiaa, edellyttäen, että kainalossa ei ole kliinisesti palpoituvia epäilyttäviä imusolmukkeita. Preoperatiivinen kainalon arviointi UÄ:llä ja ONB:lla on hyödyllinen näissäkin potilasryhmissä, ja neulanäytteen tulos auttaa kliinikkoa tekemään hoitopäätöksen vartijaimusolmukebiopsian ja suoran kainalotyhjennyksen välillä. HUS:n aineistossa metastaseja ei ollut peräti 35 % tapauksista (unifokaaliset >3 cm tuumorit) (Meretoja ym, 2009). Myöskään pienissä multifokaalisissa tuumoreissa (< 3 cm) metastaseja ei löytynyt 44% tapauksista. Pohdinnassa kirjoittajat toteavat, että rutiinisti tehty UÄ ja ONB, tutkimuksen loppupuolella, on vähentänyt positiivisten vartijaimusolmukkeiden määrää 48 %:sta 38 %:iin. Samassa aineistossa suurissa, > 3 cm kokoisissa multifokaalisissa tuumoreissa kainalometastasointi on ollut 94 %, jolloin kainalon preoperatiivisen näytteenoton hyöty jää selkeästi vähäisemmäksi.

Kaufmann ym, 2010 asiantuntijoiden konsensuslausumassa palpoitua imusolmuke ei ollut kontraindikaatio vartijaimusolmuketutkimukselle. Näissä tilanteissa suositellaan ONB:aa kuvantamisohjatuksi, ja negatiivisissa tapauksissa tehdään vartijaimusolmuketutkimus, mutta samalla poistetaan palpoituvat imusolmukkeet tutkittavaksi, vaikka niissä ei olisi vartijasolmukemerkkiä. Vartijaimusolmuketutkimusta ei kuitenkaan suositella T4- ja inflammatorisissa karsinooissa.

Houssami ym, 2011 meta-analyysissä analysoitiin ansiokkaasti yhteensä 31 julkaisua, joissa 24:ssä biopsiamenetelmänä oli ONB ja 4:ssä PNB. Biopsioiden yhdistetty sensitiivisyys oli 79,6% (ONB 72.2% ja PNB 83.3%; mukaan lukien riittämättömät näytteet). Biopsiamenetelmien välinen ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkittävä (P=0.13). Johtopäätöksissä todettiin, että jokainen ”rintakeskus” voi valita biopsiamenetelmänsä riippuen paikallisista resursseista ja kokemuksesta (6). Rajoituksina meta-analyysin johtopäätöksiin voidaan kuitenkin todeta, että ne perustuivat tilastollisiin laskelmiin tutkimuksista, joiden tutkimusmenetelmät ja tulokset olivat heterogeenisiä, joten loppupäätelmä ei ole täysin luotettava. Uusimmassa meta-analyysissä (2014) ei ollut uutta tietoa biopsiamenetelmistä. Sen tuloksen mukaan preoperatiivisesti löydetään puolet kainalometastasoineista.

Kuopion Yliopistollisessa sairaalassa (Rautiainen ym, 2013) käynnistettiin vuonna 2011 prospektiivinen vertaileva imusolmukebiopsiatutkimus. Tutkimukseen otettiin peräkkäiset potilaat, jotka tulivat rintasyöpäepäilyin vuoksi sairaalaan tutkimuksiin yhden vuoden aikana.

Yhteensä arvioitiin UÄ:llä 178 potilaan 182 kainaloa, ja 66:lta potilaalta, jotka täyttivät NICE-kriteerit (kts yllä), otettiin samalla tutkimuskerralla epäilyttävimmistä imusolmukkeista sekä ONB että PNB (16G). PNB osoittautui ONB:aa luotettavammaksi menetelmäksi: sen sensitiivisyys oli tilastollisesti merkittävästi parempi kuin ONB:n, 88,2% vs. 72,5%, $P=0.008$. PNB:sta on tullut KYS:ssa ensisijainen näytteenottomenetelmä myös kainaloimusolmukkeiden levinneisyystutkimuksena.

Kainaloalueen PNB todettiin turvalliseksi biopsiamenetelmäksi, mutta siihen liittyy vähäinen potentiaalinen komplikaatoriski. Kaksi edustavaa PNB-näytettä kuorikerroksen alueelta riittänee. KYS:n aineistossa näytteitä otti useampi radiologi eri biopsiakokemustasoilla sekä eri neuloin (eteenpäin ampuvalla tai työnnettävällä) ilman haittavaikutuksia.

Yksi ONB:n merkittävimmistä rajoituksista on riittämättömien näytteiden korkea määrä, mikä tuli esille myös KYS:n tutkimuksessa: ONB:ssa 10,6% (7/66), ja PNB:ssa 1,5% (1/66) siitä huolimatta, että epäilyttävään imusolmukkeen kuorikerrokseen iskettiin neulalla useampia kertoja kuin muissa tutkimuksissa, vähintään 10 kertaa. Näytteiden käsittely oli standardoitu ja automatisoitu, ja näytteet analysoitiin kahden kokeneen patologin toimesta, itsenäisesti ja konsensusessa. PNB-näytteitä otettiin korkeintaan kaksi, jos ne olivat radiologista edustavia. Tilastollinen merkittävä ero ONB:n ja PNB:n välillä säilyi, vaikka analyysistä poistettiin epäedustavat näytteet. Johtopäätös on yksiselitteinen: kainaloimusolmukkeiden PNB on ylivoimainen biopsiamenetelmä rintasyövän kainalolevinneisyyden arvioinnissa. [Ganott ym](#) tuoreessa tutkimuksessa ero ONB:n ja PNB:n välissä ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevää. Tutkimuksella on kuitenkin useita merkittäviäkin rajoituksia.

Kirjallisuudessa PNB:n tutkimustulosten määrä on rajallinen ja käytännöt sekä raportointi vaihtelevat huomattavasti (Taulukko 1 alempana). Tulokset riippuvat laajalti tutkimusten sisäänottokriteereistä ja kynnyksestä ottaa biopsiat kuorikerroksen paksuuntuman perusteella.

Käytännöt kainaloimusolmukkeiden tulkitsemisessä epäilyttäviksi edellyttävät neula-näytteenottoa, mutta ne vaihtelevat runsaasti kansallisestikin. Tarvitsemme käytäntöjen yhtenäistämistä tuoreimpien tieteellisten tutkimusten mukaisiksi. Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n tuoreessa Rintasyövän valtakunnallisessa diagnostiikka- ja hoitosuosituksessa suositellaan UÄ -tutkimusta kaikille potilaille ennen leikkausta, ja patologisiksi tulkituista imusolmukkeista suositellaan ottamaan neulanäytteet UÄ-ohjatusti.

Kliinisen mammografian ja seulonnan varmistustutkimusten yhteydessä tulisi aina tehdä myös kainaloiden UÄ ja lausunnossa tulisi olla tästä maininta. Selkeästi patologiset palpoituvat imusolmukkeet tulisi aina biopsioida riippumatta rintastatuksesta. BIRADS 5 tuumoreiden biopsian yhteydessä tulisi aina samassa istunnossa biopsioida imusolmukkeet yllä mainittujen kriteerien mukaisesti. Osa tuumoreista on kuitenkin luokituksestaan BIRADS 4, jolloin lopullinen histologinen vastaus voi olla benigni, eikä imusolmukebiopsia olisi silloin tarpeellinen. Mikäli näytteitä ei oteta, tulisi lausunnossa olla maininta kainaloimusolmukkeiden mahdollisista morfologisista muutoksista. Näin voidaan jälkikäteen arvioida biopsian tarvetta viiveettömästi ilman ylimääräistä UÄ-tutkimuskustannusta.

Taulukko 1

Paksuneulabiopsia-julkaisujen ja Meta-Analyysin (M-A) raportoidut diagnostiset tunnusluvut

Julkaisu	Vuosi	Tutkimus	n.	Neulan koko (g)	Biopsiat n	Sensitiivisyys	Spesifisyys	PPV	NPV	OA	Se M-A*
Damera	2003	Prospective	166	14	48	42	100	100	74	NS	79.4
Topal	2005	Prospective	39	16	39	90	100	100	66	92%	89.7
Nori	2007	Retrospective	132	14, 16	14	91.6	100	100	66.6	92.8	--
Nathanson	2007	Prospective	179	14, 18	121	77.3	94.4	94.4	77.3	--	--
Abe	2009	Retrospective	144	14	100	94	--	--	89	--	92
Britton	2009	Prospective	139	16	121	53.4	--	--	--	--	60.9
Rao	2009	Retrospective	250	18	25	82	100	--	--	--	78.9
Caretta-Weyer	2011	Retrospective	84	14, 18	27	54	100	100	80	--	--
Garcia-Ortega	2011	Retrospective	587	14	253	69.1	100	100	68.2	81.4	--
Torres Sousa	2011	Retrospective	197	14	74	94	--	--	88.9	--	--
Solon	2011	Retrospective	445	18, 20	121	96.5	100	100	63.6	96.7	--
Rautiainen	2013	Prospective	182	16	66	88.2	100	100	91.2	90.9	--

*Sensitiivisyys meta-analysissa

Lähtulevaisuuden haasteet

Kainalolevenneisyyden preoperatiivinen arviointi on murroksessa, ja lähtulevaisuudessa on odotettavissa huomattavia muutoksia hoitokäytännöissä.

Tuoreessa amerikkalaisessa **ACOSOG Z0011, 2011**-tutkimuksessa potilaat, joilla oli varhaisvaiheen rintasyöpä ja kliinisesti negatiivinen kainalolevonneisyys, ja joilla oli SLNB:ssa todettu metastasointi, randomoitiin kainalon evakuatioon tai seurantaan. Seurannassa ei ole todettu kahden ryhmän välillä tilastollisesti merkittävää eroa residivien määrässä tai eloonjäämisessä. Tutkimus on kuitenkin saanut rankkaa kritiikkiä merkittävistä puutteista, joista mainittakoon esim. suuri joukko seurannasta hävinneitä potilaita, ja mikrometastoinnin yliedustus erityisesti SLNB-ryhmässä. Rintojen tangentielli sädeannosprotokollien arviointi on puutteellinen eikä sädeprotokolla ollut standardi. On edelleen epäselvä kainalon sädetettyjen alueiden laajuutta. Innokkaimmat keskuskeset, pääosin USA:ssa, ovat jo muuttaneet käytäntöjään vastaamaan Z0011 -asetelmia jolloin näille potilaille ei enää tehdä preoperatiivista UÄ-tutkimusta. Euroopassa ollaan odottavammalla kannalla, mutta täälläkin on selkeästi tapahtumassa muutoksia, ja nykyään osa hyväennusteisista pienistä syöivistä hyväksytään hoidettavaksi Z0011 -tutkimusasetelmien mukaisesti. Vastaavasti preoperatiivisen UÄ-tutkimuksen rooli vähenee ainakin T1- tasoissa hyväennusteisissa tuumoreissa.

Osa keskuksista ei hyväksy kainalonegatiivisuutta pelkän palpaation perusteella ja edellyttää edelleen kaikille potilaille tehtäväksi UÄ-tutkimuksen. Imusolmukkeiden patologinen morfologia tulkitaan luonnollisesti silloin positiiviseksi, mutta jää avoimeksi, mikä olisi kuorikerroksen paksuuden analysoinnin merkitys näille potilasryhmille.

ACOSOG tutkimuksen asetelmat ovat nopeasti yleistymässä ja on vain ajan kysymys jolloin tästä tulee levenneisyyden standardi. Sen myötä tulisi Suomessa muokata preoperatiivisten tutkimusten strategia. Uusien tutkimusten ja julkaisujen odotetaan antavan lisää vastauksia, kuten esim. meneillään olevat **AMAROS**, **INSEMA** ja **SOUND** randomoidut tutkimukset.

Uusista radiologisista tutkimussuunnista mainittakoon mielenkiintoiset alustavat kokemukset vartijaimusolmukkeen paikantamisesta UÄ:llä gammadetektorin avustuksella tai käyttäen UÄ-varjoainetta. Jälkimmäisessä CEUS-nimisessä tutkimuksessa (Contrast Enhanced UltraSound) varjoaine ruiskutetaan intradermaalisti periareolaarialueella. Ultraäänilaitteessa tulisi olla varjoaineohjelma, jonka avulla seurataan aineen kulku lymfateitä pitkin kainaloon ja ensimmäiseen imusolmukkeeseen. Ensimmäinen latautuva solmuke biopsioidaan. Julkaisussa arvioitiin 371 rintasyöpäpotilaan tulokset, joilla kainalon UÄ oli primaaristi tulkittu normaaliksi (Cox ym). Menetelmä epäonnistui 46 potilailla ja sensitiivisyys oli 61 % sekä spesifisyys 100 %. Menetelmä on alustavasti omassa kokemuksessamme osoittautunut suhteellisen vaikeaksi ja siinä on pitkä oppimiskäyrä.

KIRJALLISUUSLÄHTEET

1. 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. [Link](#)
2. American College of Radiology. Breast imaging reporting data system: BI-RADS Atlas, 5th ed. Reston, VA: American College of Radiology, 2014. ACR BI-RADS. [Link](#)
3. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus. Suomen Rintaryhmä RY. 2013. [Link](#)
4. <http://surgpathcriteria.stanford.edu/>
5. Breast Imaging, Radiol Clin North Am. 2004 Sep;42(5) vol 42. [Link](#)
6. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2006 Aug;14(3), <http://www.mri.theclinics.com/>
7. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2010 May; volume 18 (2) <http://www.mri.theclinics.com/>
8. Update on Radiologic Evaluation of Common Malignancies, Radiol Clin North Am. 2007 Jan;45(1). [Link](#)
9. Breast Imaging, Radiol Clin North Am. 2007 Sep;45(5) <http://www.theclinics.com>
10. Guray M, Sahin A.: Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. Oncologist. 2006 May;11(5):435-49. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720843>
11. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med. 2004 Apr 1;350(14):1430-41. Review. DCIS. [Link](#)
12. Doshi DJ, March DE, Crisi GM, Coughlin BF. Complex Cystic Breast Masses: Diagnostic Approach and Imaging- Pathologic Correlation. Radiographics. 2007; 27:S53-S64 Pubmed. [Link](#)
13. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging: Eur Radiol. 2008 Jul;18(7):1307-18. Epub 2008 Apr 4. guideline. [Link](#)
14. Erguvan-Dogan B, Whitman GJ, Kushwaha AC, Phelps MJ, Dempsey PJ. BI-RADS-MRI: a primer. AJR Am J Roentgenol. 2006 Aug;187(2):W152-60. [Link](#)
15. Ji Hyun Youk et al, Missed Breast Cancers at US-guided Core Needle Biopsy: How to Reduce Them. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17235000>
16. E.A. Morris and L. Liberman: Breast MRI: Diagnosis and Intervention. Springer, 2005 Book. [Link](#)
17. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, Helbich T, Heywang-Köbrunner SH, Kaiser WA, Kerin MJ, Mansel RE, Marotti L, Martincich L, Mauriac L, Meijers-Heijboer H, Orecchia R, Panizza P, Ponti A, Purushotham AD, Regitnig P, Del Turco MR, Thibault F, Wilson R. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer. 2010 May;46(8):1296-316. Epub 2010 Mar 19. [Link](#)
18. LUOKITUSPERUSTEITA. INTERNATIONAL ACADEMY OF PATHOLOGY (IAP) SUOMEN OSASTO. LAADUNVARMISTUSTYÖRYHMÄ, 2013. [Link](#)

