

Niku Oksala ja Antti Roine

Uudet teknologiat tulevat jääleikkeen rinnalle

Toimenpiteenaikainen kudostunnistus

Kirurgia on kiinteiden syöpien hoidon kulmakivi. Kasvainkudoksen epätäydellinen poisto altistaa paikalliselle uusiutumismiselle (1). Kasvain voidaan poistaa joko anatomisesti poistamalla koko elin tai epäanatomisesti poistamalla vain osa, kuten rinnan osapoistossa ja ihosyövän leikkaushoidossa toimitaan. Tällöin leikkauksenaikainen kudostunnistus nousee keskeiseen rooliin. Erityisesti rintasyöpäkirurgia on kehittynyt jatkuvasti säästävämpään suuntaan – enää ei poisteta koko rintaa vaan tehdään osapoisto tervettä kudosta säästämisen (2). Leikkauksen jälkeisessä patologian tutkimuksessa todettu syövän kasvu leikkausmarginaaliin johtaa yleensä uusintatoimenpiteeseen. Jopa 20–30 % potilaista joudutaan leikkaamaan uudestaan, mikä lisää kustannuksia ja huonontaa elämänlaatua ainakin, mikäli päädytään koko rinnan poistoon (3,4). Uusintatoimenpiteisiin liittyviä globaaleja kustannuksia ei tunneta, mutta ne on arvioitu noin miljardiksi dollariksi vuodessa (5).

Toimenpiteenaikainen kudostunnistus perustuu Suomessa paitsi poistetun kasvaimen kuvantamiseen, rinnan säästävissä leikkauksissa myös tunnusteluun ja palpoitumattomien kasvaimien yhteydessä radiologin kuvantamishajauksessa asettamaan merkkilankaan. Leikkausmarginaalien osalta ongelmallisimpia ovat ja eniten uusintaleikkauksia aiheuttavat palpoitumaton duktaalinen in situ -karsinoma (DCIS) ja lobulaarinen karsinoma, jonka leikkauksen

suunnitteluun käytetään usein magneettikuvausta. Suomessa jääleikkeitä käytetään poikkeustapauksissa, mutta esimerkiksi yhdysvaltalainen Mayo Clinic on ottanut ne rutiinikäyttöön rintaleikkauksissa (6). Jääleikkeiden tulokset saadaan noin 15–30 minuutin viiveellä, mikä saattaa vaikuttaa toimenpiteen kulkuun ja leikkausaikaan. Koko marginaalia ei voida tutkia jääleikkein, vaan ne joudutaan ottamaan muu-

tamasta mahdollisimman edustavasta kohdasta, jolloin merkittävä osa leikkausmarginaalista jää analysoimatta (7). Pienten ihokasvainten yhteydessä voidaan ottaa koko marginaali jääleikkeek-

Näppituntuman ja kuvantamistutkimusten rinnalle on tulossa joukko lupaavia menetelmiä

si käyttämällä Mohs-tekniikkaa (8). Se perustuu tarkkaan leikkausmarginaalin arviointiin ja on osoitettu kustannusvaikuttavaksi (9).

Jääleikkeen käyttömahdollisuudet rintasyöpäleikkauksissa ovat tuoreen meta-analyysin mukaan hyvät (10). Rutiinimainen käyttö näyttää takautuvan analyysin perusteella vähentävän uusintaleikkauksien neljäsosaan ja etenevänkin tutkimuksen perusteella lähes kolmasosaan (6,7). Näiden menetelmien lisäksi leikkauksenaikainen kudostunnistus voidaan tehdä rintasyövän yhteydessä luotettavasti pyyhkäisyäytettä (cytology smear) käyttämällä (10). Kehosta jo irrotetun kasvaimen marginaaleja voidaan tutkia kädessä pidettävällä radiotaajuusspektroskoopilla, jonka tarkkuus on kuitenkin varsin heikko, mistä seuraa merkittävä määrä vääriä positiivisia tuloksia (11). Toisaalta kasvaimen irrottaminen aiheuttaa

mahdollisen kasvaimen orientaation muuttamisen, jolloin lisäpoiston kohdentaminen on haastavaa. Sen on kuitenkin osoitettu vähentävän uusintaleikkausten määrää satunnaistetuissa asetelmissa ilman, että poistetun kudoksen määrä olisi lisääntynyt (11). Tämä vaikutus on nähtävissä erityisesti DCIS:ien ja invasiivisten lobulaaristen karsinoomien leikkauksissa. Ensin mainituissa positiivisten marginaalien määrä ja siten uusintaleikkausten määrä pienenee lähes kolmasosaan, jälkimmäisissä positiivisten marginaalien määrä puolittuu (12). Leikkauksenaikaisen kaikukuvauksen ja näytteen röntgenkuvauksen ongelmana on huono herkkyys (10). Leikkauksenaikaiseen kudostunnistukseen on kehitetty runsaasti optisia menetelmiä (13). Valokerroskuvaukseen (OCT) perustuvan menetelmän on osoitettu havaitsevan pahanlaatuisen kudoksen in vivo (14). OCT tuottaa histologiseen erotuskykyyn yltävän, kaikukuvaukseen verrattavan kudoksenäkymän, jolla osaavissa käsissä saavutetaan erinomainen herkkyys ja tarkkuus. Optiset menetelmät vaativat kirurgilta kykyä tulkita histologista näkymää patologin tapaan.

Rintakirurgiassa käytetään yleisesti diatermiaveistä, jonka tuottaman savukaasun massaspektrometriaan perustuva REIMS (rapid evaporative ionisation mass spectrometry) on edelleen kokeellinen menetelmä, mutta sen suorituskyky on lupaava ex vivo (15). Sen avulla on kyetty osoittamaan, että diatermiaveitsen vapauttama savu sisältää rintasyövälle

ominaisia piirteitä sekä tunnistettu savusta keskeiset molekyylit, jotka eroavat sen mukaan, onko kyseessä hyvänlaatuinen vai rintasyöpäkudos (15). REIMS:n etuna on, että se kykenee analysoimaan leikkausmarginaalia muuttaman sekunnin viiveellä. Se mahdollistaa myös koko leikkausmarginaalin analysoinnin ilman keskeytyksiä ja pitää siten leikkausprosessin luontevana. Menetelmä ei ole tullut kliiniseen käyttöön laitteiston koon, vaativan ylläpidon ja suurten, noin miljoonan euron hankintakustannusten vuoksi.

Näiden löydösten innoittamana tutkimusryhmämme Tampereen yliopistossa on kehittänyt menetelmän, jossa massaspektrometria sijaan käytetäänkin ionien liikkuvuuden erottavaa spektrometriaa (differential ion mobility spectrometry, DMS), joka on menetelmänä REIMS:ää edullisempi ja huoltovarmempi. Menetelmän käyttöä rintasyövän tunnistamisessa tutkitaan käyttämällä kehosta irrotettuja patologisten varmistamia kasvain- ja tervekkudostenäytteitä. Menetelmä tulee vielä validoida vertailevalla kliinisellä tutkimuksella.

Tavanomaisen näppituntuman ja kuvantamistutkimusten rinnalle on tulossa joukko lupaavia menetelmiä. Jälleikkeen, pyyhkäisynäytteen ja radiotaajuusspektroskopiaan perustuvien menetelmien rinnalle saadaan muutamien vuosien kuluessa optisia ja savun analyysiin perustuvia menetelmiä, jotka saattavat auttaa vähentämään rintasyövän uusintaleikkauksia ja parantaa leikkaustuloksia. ■



NIKU OKSALA, LT, FT, kirurgian professori, ylilääkäri
Tampereen yliopisto ja TAYS



ANTTI ROINE, LT, kirurgian erikoistuva lääkäri
Tampereen yliopisto ja TAYS

SIDONNAISUUDET

Niku Oksala: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Nokia Technologies Oy, Clothing +), muut sidonnaisuudet (StellarQ Oy lääketieteellinen johtaja, Unitary Healthcare Oy lääketieteellinen asiantuntija, Olfactomics Oy hallituksen puheenjohtaja, Archanyme Oy hallituksen puheenjohtaja)

Antti Roine: Muut sidonnaisuudet (Perustaja ja osakkeenomistaja Olfactomics Oy)

KIRJALLISUUTTA

1. Bodilsen A, Bjerre K, Offersen BV, ym. The influence of repeat surgery and residual disease on recurrence after breast-conserving surgery: a Danish Breast Cancer Cooperative Group study. *Ann Surg Oncol* 2015;22(Suppl 3):S476–85.
2. Ahern TP, Larsson H, Garne JP, ym. Trends in breast-conserving surgery in Denmark, 1982–2002. *Eur J Epidemiol* 2008;23:109–14.
3. Jeevan R, Cromwell DA, Trivella M, ym. Reoperation rates after breast conserving surgery for breast cancer among women in England: retrospective study of hospital episode statistics. *BMJ* 2012;345:e4505.
4. Jendrian S, Steffens K, Schmalfeldt B, ym. Quality of life in patients with recurrent breast cancer after second breast-conserving therapy in comparison with mastectomy: the German experience. *Breast Cancer Res Treat* 2017;163:517–26.
5. Pataky RE, Baliski CR. Reoperation costs in attempted breast-conserving surgery: a decision analysis. *Curr Oncol* 2016;23:314–21.
6. Boughey JC, Hieken TJ, Jakub JW, ym. Impact of analysis of frozen-section margin on reoperation rates in women undergoing lumpectomy for breast cancer: evaluation of the National Surgical Quality Improvement Program data. *Surgery* 2014;156:190–7.
7. Jorns JM, Visscher D, Sabel M, ym. Intraoperative frozen section analysis of margins in breast conserving surgery significantly decreases reoperative rates: one-year experience at an ambulatory surgical center. *Am J Clin Pathol* 2012;138:657–69.
8. Övermark M, Koskenmies S, Isoherranen K, ym. Mohs- eli marginaalikontrolloitu kirurgia vaikeiden tyvisolusyöpien hoidossa. *Duodecim* 2018;134:714–21.
9. Ravitskiy L, Brodland DG, Zitelli JA. Cost analysis: Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* 2012;38:585–94.
10. St John ER, Al-Khudairi R, Ashrafian H, ym. Diagnostic accuracy of intraoperative techniques for margin assessment in breast cancer surgery: a meta-analysis. *Ann Surg* 2017;265:300–10.
11. Schnabel F, Boolbol SK, Gittleman M, ym. A randomized prospective study of lumpectomy margin assessment with use of MarginProbe in patients with non-palpable breast malignancies. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1589–95.
12. Blohmer JU, Tanko J, Kueper J, ym. MarginProbe® reduces the rate of re-excision following breast conserving surgery for breast cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294:361–7.
13. Boppart SA, Brown JQ, Farah CS, ym. Label-free optical imaging technologies for rapid translation and use during intraoperative surgical and tumor margin assessment. *J Biomed Opt* 2017;23:1–10.
14. Erickson-Bhatt SJ, Nolan RM, Shemonski ND, ym. Real-time imaging of the resection bed using a handheld probe to reduce incidence of microscopic positive margins in cancer surgery. *Cancer Res* 2015;75:3706–12.
15. St John ER, Balog J, McKenzie JS, ym. Rapid evaporative ionisation mass spectrometry of electrosurgical vapours for the identification of breast pathology: towards an intelligent knife for breast cancer surgery. *Breast Cancer Res* 2017;19:59.