

Linda Björkqvist

HORMONIKIERUKKA JA RINTASYÖPÄ

Systemaattinen kirjallisuuskatsaus

Lääketieteen yksikkö
Syventävien opintojen kirjallinen työ
12/2019

TIIVISTELMÄ

Linda Björkqvist: Hormonikierukka ja rintasyöpä
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Ohjaaja: professori Johanna Mäenpää, LKT
Toinen tarkastaja: dosentti Synnöve Staff, LT
12/2019

Rintasyöpä on teollistuneissa maissa naisten yleisin syöpä. Sen ilmaantuvuuden kasvun sekä rintasyöpähoitojen kehittymisen myötä rintasyöpäpotilaiden määrä on Suomessa jatkuvassa kasvussa. Hormonikierukka on 1970-80- luvuilla Suomessa kehitetty ehkäisin, joka sisältää levonorgestreelia. Aiemmin sitä käyttivät ainoastaan synnyttäneet naiset raskauden ehkäisyyn, mutta uusien, myös nuorille sopivien valmisteiden sekä uusien indikaatioiden myötä (menorrhagian hoito, hormonikorvaushoito) sen käyttö on laajentunut kaiken ikäisten naisten keskuuteen ja käyttäjäryhmä kasvanut: arvioidaan, että jopa joka viides suomalaisnainen käyttää nykyisin hormonikierukkaa.

Hormonikierukan vaikutusta rintasyövän esiintyvyyteen on tutkittu ristiriitaisin tuloksin. Sen vaikutusta rintasyöpäpotilaiden rintasyöpäuusiutumiseen ei olla tutkittu yhtä laajalti, ja Suomen lisääntyvä määrä rintasyöpäpotilaita ja hormonikierukkakäyttäjiä herättää huolen siitä, miten hormonikierukka vaikuttaa rintasyöpäesiintyvyyteen ja –uusiutumiseen. Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella klinikoiden tulisi suhtautua jatkossa varovaisemmin rintasyöpäpotilaan hormonikierukkakäyttöön. Jatkotutkimuksia aiheesta kuitenkin tarvitaan, jotta voidaan tulevaisuudessa tehdä rintasyöpäpotilaiden kannalta parhaat hoitopäätökset.

Avainsanat: rintasyöpä, hormonikierukka, levonorgestreeli, LNG- IUS

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

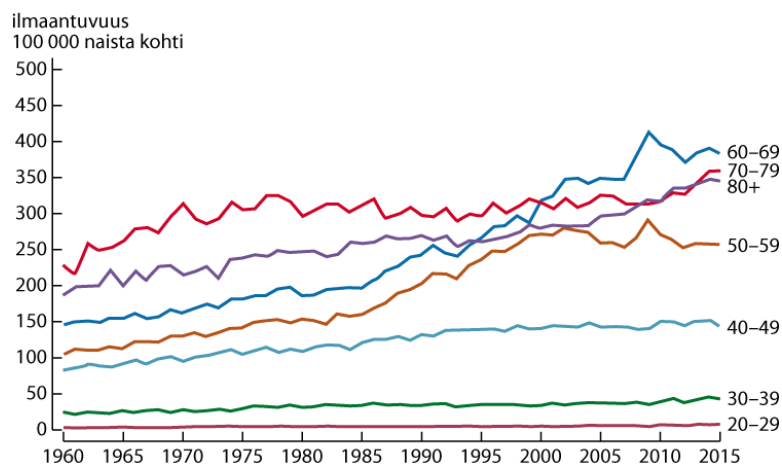
SYSÄLLYS

1 JOHDANTO	1
2 METODIKUVAUS	4
2.1 Systemaattinen kirjallisuuskatsaus	4
2.2 Hakustrategia	4
3 YLEISTÄ TIETOA RINTASYÖVÄSTÄ.....	7
4 HORMONIKIERUKKA.....	12
4.1 Solutason tapahtumat	15
4.2 Hormonikierukan edut ja haitat.....	17
4.3 Hormonikierukka ja syöpä	18
5 HORMONIKIERUKKA JA RINTASYÖPÄESIINTYVYYS	20
5.1 Premenopausaalinen status	22
5.2 Perimenopausaalinen status	29
5.3 Postmenopausaalinen status	31
6 HORMONIKIERUKKA RINTASYÖPÄPOTILAALLA	34
7 POHDINTA	37
8 LÄHTEET	41

1 JOHDANTO

Rintasyöpä on Suomessa sekä muissa teollistuneissa maissa naisten yleisin syöpä. Sen esiintyvyys on lisääntynyt viime vuosikymmenten aikana ja nykyään siihen sairastuu vuosittain yli 5 000 naista. (Puistola 2019) 1960-luvun puolivälissä vastaava luku oli noin 900 naista. Rintasyövän esiintyvyys alkaa yleistyä vaihdevuosi- iän tuntumassa ja taudin keski-ikä toteamishetkellä on noin 60 vuotta. (Heikkilä 2012) Alle kolmekymmentävuotiailla naisilla rintasyöpä on harvinainen. Miehillä rintasyöpätapauksia todetaan parikymmentä vuosittain. (Huovinen 2017)

Rintasyöpä aiheuttaa maailmanlaajuisesti eniten naisten syöpäkuolemia (Ferlay ym. 2014). Rintasyövän ennuste paranee jatkuvasti kehittyvien hoitomenetelmien sekä entistä varhaisemman toteamisen ansiosta. Viiden vuoden elossaololuku on Suomessa 91 %, ja heistä suurin osa todetaan syövästä parantuneiksi. (Vehmainen 2017) Tämän seurauksena rintasyöpien kuolleisuus ei ole kasvanut, vaikka rintasyöpäpotilaiden määrä on kasvanut viime aikoina merkittävästi.



Kuva 1. Rintasyövän ilmaantuvuus eri-ikäisillä naisilla v. 1960- 2015 (Puistola 2019)

Rintarauhanen on hormonisensitiivinen rauhanen: erityisesti estrogeenit ja progestiinit vaikuttavat rintarauhasen toimintaan ja kehitykseen sekä rintasyövän kehitykseen. Näistä estrogeenit aiheuttavat rintakudoksen kehityksen eli tiehytrakenteiden kasvun sekä rasvan kertymisen rintoihin. Elimistön omat progestiinit vaikuttavat tiehytrakenteiden alveolaarisolujen erilaistumiseen ja kasvuun, joka mahdollistaa rintojen sekretoisen toiminnan. (Hall 2016) Rintasyövän kehityksessä

estrogeenia pidetään ratkaisevana hormonina: rintasyöpäriskin arvellaan olevan suoraan verrannollinen aikaan, jonka rintakudos on ollut estrogeenille alttiina. Estrogeenien hajoamistuotteiden ajatellaan aiheuttavan mutaatioita ja vaurioittavan DNA:ta, jonka lisäksi estrogeenit lisäävät solujen jakautumista sekä syövässä että premaligneissa muutoksissa. Tämän takia rintasyöpää esiintyy useammin naisilla, joiden menarke on alkanut nuorena ja vaihdevuodet alkaneet myöhemmin verrattuna muihin naisiin. (Heikkilä 2012)

Hormonikierukka on suomalaisten kehittämä kohtuun asetettava ehkäisin. Se sisältää levonorgestreelia, synteettistä progestiinia, jota se vapauttaa tasaisesti kolmen tai viiden vuoden ajan. Sen ehkäisyteho on yksi luotettavimmista; hormonikierukan käyttöön ei liity unohtamisen riskiä ja Pearlin indeksi, joka kuvaa ehkäisimen pettämistä sadassa naisessa yhden vuoden aikana, on Mirena®-valmisteelle 0,2. Hormonikierukkaa käytetään myös menorrhagian hoidossa sekä osana hormonikorvaushoitoa. (Tuppurainen 2017)

Levonorgestreliekierukka (Mirena®) on nykyisen tietämyksen mukaan useimmille naisille sopiva ja turvallinen valmiste ja lisäksi se on kustannustehokkuudeltaan hyvä vaihtoehto ehkäisyyn ja menorrhagian hoitoon (Heliövaara- Peippo 2012). Tiina Backmanin vuonna 2007 tehdystä väitöskirjasta tutkittiin suomalaisten naisten käyttäjätyytyväisyyttä ja valtaosa hormonikierukkaa kokeilleista naisista olivat valintaansa joko hyvin tai kohtalaisen tyytyväisiä (Backman 2007). Kierukan käyttöä suositeltiin kauan vain aikuisille naisille, jotka olivat synnyttäneet, mutta uusien myös synnyttämättömille naisille sopivien valmisteiden myötä hormonikierukoiden käyttö on laajentunut myös nuorten naisten keskuuteen ja siten sen käyttö on kasvanut (Kaislasuo ym. 2016).

Rintasyövän ja hormonikierukan yhteyttä on tutkittu paljon viimeisten vuosikymmenien ajan ristiriitaisin tuloksin (katso Taulukko 2). Vaikka hormonikierukka on kohdunsisäinen ehkäisin ja sen on ajateltu vaikuttavan suhteellisen paikallisesti, sillä näyttäisi olevan myös systeeminen vaikutus, jota on tutkittu useassa tutkimuksessa (Haimov- Kochman ym. 2003, Lockhat ym. 2005). Siten on syytä epäillä, että hormonikierukalla voisi olla systeeminen vaikutus, joka saattaa vaikuttaa rintasyöpäesiintyvyyteen tai sen uusiutumiseen.

Suomessa on lisääntyvä joukko naisia, jotka ovat hedelmällisessä iässä ja jotka ovat sairastaneet rintasyövän ja tarvitsevat sopivan ehkäisymenetelmän. Huoli siitä, miten hormonikierukka sekä muut levonorgestreelia sisältävät yhdisteet vaikuttavat näihin naisiin, on ajankohtainen sekä rintasyöpäesiintyvyyden kasvun myötä että hormonikierukan käytön lisääntyessä.

Kyseinen kirjallinen työ päätettiin toteuttaa systemaattisena kirjallisuuskatsauksena, sillä sen tavoitteena on tehdä yhteenveto tähänastisista tutkimustuloksista koskien levonorgestreelikierukan yhteyttä rintasyöpäesiintyvyyteen ja erityisesti levonorgestreelikierukan käytöstä rintasyövän sairastaneilla naisilla, jotta voidaan arvioida sen vaikutusta rintasyövän uusiutumiseen. Asianmukaisista tutkimuksista saadaan kokonaiskuva tähänastisesta tutkimusalueesta ja sen näytöstä ja voidaan arvioida jatkotutkimuksien tarvetta tai tehdä ehdotuksia mahdollisista jatkotutkimuksista.

2 METODIKUVAUS

2.1 Systemaattinen kirjallisuuskatsaus

Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on kerätä aiempi tutkimustieto ennalta määrättyjen hyväksymiskriteerien perusteella. Käyttämällä systemaattisia metodeja, systemaattisen kirjallisuuskatsauksen harha pyritään minimoimaan, jotta tehtäisiin luotettavampia yhteenvetoja ja päätöksiä. (Higgins ja Green 2011)

2.2 Hakustrategia

Aineisto katsausta varten on kerätty systemaattisena kirjallisuushakuna Medline (Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions ® <1946 to January 07, 2019>) ja Cochrane (Cochrane database of Systematic Reviews)- tietokannoista. Sekä Medline- haku että Cochrane- haku tehtiin 8.1.2019 samoilla hakusanoilla, jotka näkyvät taulukossa 1. Cochrane-haun tarkoituksena oli täydentää ja laajentaa hakutuloksia.

Taulukko 1. Medline- hakustrategia 8.1.2019. Suluissa näkyy tulosten määrä.

1	exp Breast Neoplasms/ (270574)
2	(breast and (cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma*)).ab,kf,ti. (322916)
3	1 or 2 (374398)
4	Levonorgestrel/ (4054)
5	(levonorgestrel or mirena or capronor or cerazet or d norgestrel or d-norgestrel or microlut or microval or norlevo or norgeston or norplant or plan b or vikela or duofem or i norgestrel or i-norgestrel).ab,kf,ti. (5772)
6	4 or 5 (6497)
7	3 and 6 (206)
8	limit 7 to (english or finnish) (187)

Medline- haulla löydettiin 187 tutkimusta, jotka täyttivät hakustrategian kriteerit. Tuloksista karsittiin pois katsaukset, joita oli 59 kappaletta, jolloin jäljelle jäi 128 tutkimusta. Jäljelle jääneistä tutkimuksista valittiin asianmukaiset tutkimukset kyseistä kirjallisuuskatsausta varten lukemalla otsikko sekä tarvittaessa abstrakti läpi. Kyseisen systemaattisen kirjallisuuskatsauksen kannalta asianmukaisia tutkimuksia, jotka tutkivat hormonikierukan vaikutusta rintasyöpäesiintyvyyteen tai -uusiutumiseen, valikoitui erityisesti kahdeksan kappaletta. Cochrane- haulla ei löydetty Medline- hakutulosta täydentäviä tutkimuksia.

Koska kyseinen katsaus toteutettiin syventävinä opintoina, katsauksen kirjoittaja suoritti systemaattiset kirjallisuushaut yliopiston tiedonhaun opastuksen avuin. Syventävien opintojen ohjaaja hyväksyi kirjallisuushaut ja hänen kanssaan käytiin tulokset läpi ja valikoitiin tämän systemaattisen kirjallisuuskatsauksen kannalta asianmukaiset artikkelit.

Taulukko 2. Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tutkimukset.

Tutkimuksen nimi	Tekijä	Vuosi	Tutkimusasetelma	Menopausaalitilastus ja rintasyöpäriski ¹
Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients	Trinh X ym.	2008	retrospektiivinen kohorttitutkimus	97,4 % rintasyöpäpotilaista premenopausaalisia, rintasyöpäriski ↑
Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the NOWAC Study☆	Jareid M ym.	2018	prospektiivinen kohorttitutkimus	menopausaali- tilasta ei otettu huomioon (naisten ikä 41-76- vuotta), rintasyöpäriski ↔
Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer☆	Dinger J ym.	2011	retrospektiivinen tapaus-verrokkitutkimus	premenopausaalinen status, rintasyöpäriski ↔
A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: intrauterine system carries a risk as well	Lyytinen H ym.	2010	tapaus-verrokkitutkimus	postmenopausaalinen status, rintasyöpäriski ↑
Does levonorgestrel-releasing intrauterine system increase breast cancer risk in perimenopausal women? An HMO perspective	Siegelmann - Danieli N ym.	2018	tapaus-verrokkitutkimus	perimenopausaalinen status, rintasyöpäriski ↔
Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: A nationwide cohort study	Soini T ym.	2016	kohorttitutkimus	premenopausaalinen status, rintasyöpäriski ↑
Cancer Risk in Women Using the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System in Finland	Soini T ym.	2014	kohorttitutkimus	premenopausaalinen status, rintasyöpäriski ↑
Use of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System and Breast Cancer	Backman T ym.	2005	kohorttitutkimus	premenopausaalinen status, rintasyöpäriski ↔

¹ Rintasyöpäriski tutkimustuloksissa kohonnut (↑), ei muuttunut (↔) tai laskenut (↓).

3 YLEISTÄ TIETOA RINTASYÖVÄSTÄ

Rintasyöpä on maailmanlaajuisesti toiseksi yleisin syöpäsairaus keuhkosityövän jälkeen (Ferlay ym. 2014). Nykyään jopa joka kahdeksas nainen sairastuu rintasyöpään suurimman rintasyöpäriskin alueilla. Näitä alueita ovat Länsi- Eurooppa, Australia sekä Pohjois-Amerikka. (Heikkilä 2012) Ilmaantuvuuden kasvu selittyy osin väestön ikääntymisellä, mutta arvellaan että jopa 2/3 esiintyvyyden kasvusta on muiden tekijöiden aiheuttamaa (Puustola 2019). Tunnetut rintasyövän riskitekijät ovat korkean iän lisäksi hormonaaliset tekijät kuten varhainen menarke, myöhäinen menopaussi, synnyttämättömyys sekä korkea ensisynnytysikä (ensimmäinen synnytys yli 35-vuotiaana). Myös imettämättömyyden ajatellaan suurentavan rintasyöpäriskiä. Vaihdevuosi-ikänsä pitkäaikainen estrogeenia ja progesteronia sisältävän hormonikorvaushoidon on todettu suurentavan rintasyöpäriskiä. Ionisoivalle säteilylle altistumisen erityisesti lapsuudessa tiedetään myös nostavan rintasyöpävaraa. Rintasyöpä on elintasosyöpä; taudin riskitekijöihin kuuluvat runsas alkoholin käyttö sekä erityisesti vaihdevuosien jälkeinen ylipaino. Myös nopea kasvu ja aikuisiän suurempi pituus sekä rinnan hyvänlaatuiset muutokset ovat riskitekijöitä rintasyöväälle. (Heikkilä 2012) Säännöllinen fyysinen aktiivisuus, useat täysiaikaiset raskaudet ja terveellinen ruokavalio ovat rintasyöpää ehkäiseviä tekijöitä (Huovinen 2017).

Geneettisillä tekijöillä on suurempi merkitys rintasyövän synnyssä verrattuna muihin syöpiin: noin 5-10 % rintasyövistä on perinnöllisiä. Näistä suvuittain esiintyvistä kasvaimista noin viidesosa on joko BRCA1- tai BRCA2- mutaation aiheuttamia. BRCA1 ja -2 ovat tuumorisuppressorigeenejä. Riski sairastua rintasyöpään BRCA- geenimutaation kantajilla on 60-85 % ja BRCA2- mutaatio aiheuttaa myös mutaatiota kantavilla miehillä rintasyöpää. Erityisesti BRCA1- geenin mutaatio lisää myös munasarjasyövän riskiä. BRCA-mutaatiota kantavilla keskimääräinen ikä syövän diagnoosihetkellä on parikymmentä vuotta aikaisempi verrattuna heihin, joilla ei sitä ole. Muita rintasyöpää aiheuttavia tekijöitä ovat CHEK2- geenin mutaatio, joka aiheuttaa 5 % suvuittain esiintyvistä rintasyövistä, sekä Li- Fraumenin oireyhtymä, jonka p53- geenin mutaatio aiheuttaa. Kuitenkin jopa kolmannesosassa perinnöllisiksi tulkituista rintasyöpätapauksista aiheuttavaa tekijää ei saada selville. (Heikkilä 2012) Lähisukulaisten nuorella iällä sairastuminen rintasyöpään tai munasarjasyöpään ovat merkkejä suvussa esiintyvistä rintasyöpäalttiudesta (Vehmainen ym. 2017). Kirurginen mastektomia näiden geenimutaatioiden kantajilla pienentää rintasyöpään sairastumisen vaaraa (Huovinen ym. 2017).

Rintasyöpä voidaan jaotella alatyyppeihin histologisten ja biologisten ominaisuuksien mukaan. Intraduktaalinen rintasyöpä (DCIS, ductal carcinoma in situ) on varsinaisen rintasyövän esiaste. Invasiivisen, eli varsinaisen rintasyövän tavallisimmat histologiset alatyypit ovat duktaalinen ja lobulaarinen rintasyöpä. (Vehmainen ym. 2017) Myös lobulaarisella rintasyövällä on in situ- muoto (LCIS, lobular carcinoma in situ), mutta se ei ole varsinainen rintasyövän esiaste, vaan kertoo suurentuneesta invasiivisen rintasyövän riskistä (Huovinen 2017). Suurin osa rintasyöivistä (noin 65 %) kuuluu duktaaliseen invasiiviseen rintasyöpätyyppiin, 10-15 % on lobulaarisia ja loput harvinaisempia alatyyppejä. Harvinaisempiin alatyyppeihin kuuluvat musinoottinen, tubulaarinen, medullaarinen ja papillaarinen rintasyöpä, joista tubulaarinen on näistä yleisin ja aiheuttaa noin 8 % rintasyöivistä. (Puistola 2019) Myös nännissä esiintyvä Pagetin tauti on harvinainen histologinen alatyyppejä (Huovinen 2017). Biologisesti rintasyöpä voidaan jakaa neljään ryhmään. Jaottelu tehdään estrogeeni- ja progesteronireseptorien (ER ja PR), syöpäsolujen jakautumisnopeuden (Mib-1 tai Ki67) ja HER2- kasvutekijän ilmentymisen mukaan. HER2-positiivisuus merkitsee HER2-onkogeenin monistumaa, joka lisää karsinoman aggressiivisuutta sekä uusiutumisen riskiä ilman oikeanlaista lääkehoitoa. Kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä sekä ER, PR että HER2- kasvutekijä ovat negatiivisia. Valtaosa rintasyöivistä kuuluu luminaaliseen A- tyyppiin, jossa ER ja/tai PR on positiivinen, jakautuminen on vähäistä ja HER2- kasvutekijä on negatiivinen. Luminaalinen B- syöpä eroaa A- tyypistä jakautumisen osalta, joka on B- tyypissä vilkkaampaa. (Vehmainen 2017) Muita rintasyöpätyyppejä ovat basaalityyppejä sekä HER2:ta ilmentävä rintasyöpätyyppejä (Puistola 2019).

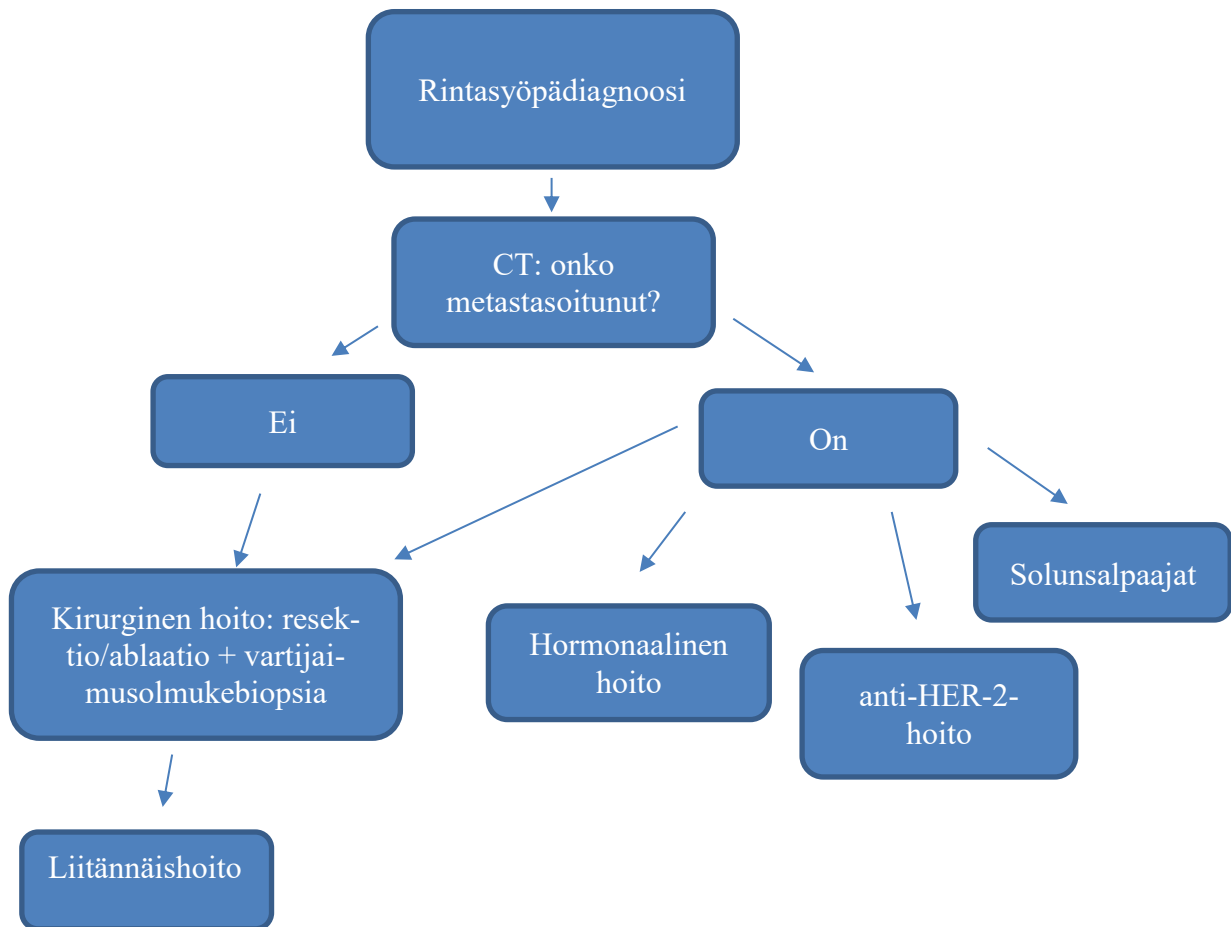
Rintasyöpä leviää tavallisimmin lymfaattisen reitin välityksellä, mutta se voi myös leviää hematogeenisesti tai suoraan sitä ympäröiviin kudoksiin. Yleisin rintasyövän metastaasikohte on saman puolen kainaloimusolmuke, jonka lisäksi myös luuston, keuhkojen ja maksan metastasoinnit ovat tavallisia. Rintasyövän luokittelussa käytetään TNM- luokitusta, jossa huomioidaan kasvaimen koko, metastasoituneiden imusolmukkeiden määrä ja sijainti sekä muiden metastaasien esiintyminen. (Heikkilä 2012) Rintasyöpä on usein varsin hidas kasvamaan ja leviämään (Huovinen 2017).

Tavallisin rintasyövän oire on kivuton kyhmy rinnassa, joka esiintyy noin 80 % rintasyöpäpotilaista. Kyhmy voi myös olla kipeä tai aiheuttaa pistelyä, ihottuman tapaista muutosta nännin seudulla (Pagetin tauti), painon tunnetta rinnassa sekä eritteiden valumista nännistä, joka on harvinaisempaa. Myös ihon ja nännin sisäänvetäytyminen sekä kainalonkyhmy kuuluvat rintasyövän oireisiin. (Huovinen 2017). Rintasyövän etäpesäkkeen aiheuttama oire ensimmäisenä oireena on harvinaista (Vehmainen ym. 2017).

Suomessa rintasyöpää seulotaan mammografia- tutkimuksella eli rinnan röntgenkuvauksella. Tavoitteena on havaita rintasyöpä sen varhaisvaiheessa. Seulonta toteutetaan Suomessa oireettomille 50-69- vuotiaille naisille kahden vuoden välein. Suurin osa rintasyöivistä havaitaan kuitenkin siten, että nainen itse löytää kyhmyn rinnassaan ja hakeutuu sen jälkeen jatkotutkimuksiin. (Vehmainen 2017) Tyypillinen rintasyöpälöydös mammografiassa on tähtimäinen kasvain. Seulonta aloitettiin Suomessa 1980- luvulla ja sen tuloksena pienten invasiivisten kasvainten sekä duktaalisten in situ- karsinoomien löytäminen on lisääntynyt. (Heikkilä 2012) In situ- karsinomia todetaan vuosittain noin 400 tapausta. Syövän luonne varmistetaan paksuneulanäytteellä. Mammografiassa löydetty rintasyöpä voi olla oireeton eikä muutos ole välttämättä tunnistettavissa. (Huovinen 2017) Hyvänlaatuiset fibrokystiset muutokset sekä fibroadenoomat ovat varsin yleisiä ja ovat syytä ottaa huomioon erotusdiagnostiikassa. (Huovinen 2017, Vehmainen ym. 2017).

Rintasyövän hoito valitaan syövän levinneisyyden, potilaan yleistilan, kasvaimen biologisten ominaisuuksien, oireiden sekä mahdollisten aiempien hoitojen saatujen hoitovasteiden perusteella. Rintasyövän kirurgisessa hoidossa pyritään säästämään rintakudosta. Rintaresektiota seuraa postoperatiivinen sädehoito. Liitännäislääkehoitona voidaan antaa joko solunsalpaajahoitoa, hormonaalista hoitoa tai molempia, riippuen rintasyövän uusiutumisvaarasta, potilaan iästä sekä rintasyövän biologisesta alatyypistä. (Huovinen 2017) Uusiutumisvaaraan ja metastasointiin vaikuttavat ennustavat tekijät ovat kasvaimen koko, kinalon imusolmuke- metastaasit, kasvaimen erilaistumisaste ja histopatologinen tyyppi sekä estrogeeni- ja progesteroninegatiivisuus ja HER2-positiivisuus (Huovinen 2017, Puistola 2019). Myös nuori ikä rintasyöpädiagnoosin hetkellä lisää uusiutumisvaaraa (Vehmainen ym. 2017). Hormonaalisena hoitona käytetään premenopausaalisella potilaalla tamoksifeenia ja postmenopausaalisella potilaalla joko tamoksifeenia tai aromataasinestäjiä (Huovinen 2017). Jos potilaalle joudutaan tekemään rinnan ablaatio, keskustellaan potilaan kanssa rintarekonstruktion mahdollisuudesta. Rinnan rekonstruktiossa käytetään lihassiirännäisiä ja synteettisiä proteeseja. (Heikkilä 2012). Leikkauksen jälkeiset seurantakäynnit järjestetään tapauskohtaisesti rintasyövän uusiutumisen varalta. Mammografia tehdään 1-2 vuoden välein riippuen potilaan saamasta hoidosta ja iästä. (Huovinen 2017). On tärkeää muistaa, että rintasyöpädiagnoosi on monelle fyysisen kuormituksen lisäksi psyykkinen kuorma, jonka takia tarvitaan panostusta lisääntyvien rintojen korjausleikkauksien lisäksi myös psykososiaaliseen kuntoutukseen (Puistola 2019).

Taulukko 3. Kaavio rintasyövän hoitopolusta (Rintasyövän valtakunnallinen diagnostikka- ja hoitosuositus 2019)



Tehokkaimpiin vaihdevuosisoireita lievittäviin hormonikorvaushoitoihin kuuluvat estrogeeni, estrogeeni- progesteronivalmisteet sekä tiboloni (Puistola 2019). Hormonikorvaushoidon sisältämä estrogeeni on rintasyövän tärkein kasvutekijä, ja siksi rintasyövän sairastaneille postmenopausaalisille naisille hormonikorvaushoitoon täytyisi suhtautua pidättyvästi ja jos hoito joudutaan aloittamaan, on käytettävä pienintä mahdollista annosta, jolla oireet pysyvät kurissa. Jos hormonikorvaushoito aloitetaan, tulee potilaan käydä mammografiassa vuosittain. (Huovinen 2017) Siksi rintasyöpäpotilaille suositellaan ensisijaisesti muita, ei- hormonaalisia vaihtoehtoja vaihdevuosisoireiden helpottamiseksi, kuten selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä. Paikallisesti emättimeen laitettavaa estrogeenia, erityisesti estriolia, voi myös nykyisen tutkimustiedon mukaan käyttää turvallisesti rintasyöpädiagnoosista huolimatta. (Puistola 2019)

Vaikka rintasyövän ennuste on moneen muuhun syöpään nähden erittäin hyvä, sen myöhäis uusiutumisia todetaan ja rintasyövän sairastaneilla saattaa olla suurentunut riski sairastua muihin syöpiin, kuten kohtusyöpään. Rintasyöpä voi uusiutua etäpesäkkeenä, paikallisena uusiutumana tai toisen rinnan syöpänä. Noin neljä viidestä rintasyövän metastaaseista ilmenee viiden vuoden kuluessa rintasyöpäleikkauksesta, mutta uusiutuminen voi tapahtua myös vasta 20 oireettoman vuoden jälkeen. (Huovinen 2019) Rintasyöpään menehtyy Suomessa vuosittain noin 800 naista. Harvinaisempien rintasyöpätyyppien, kuten tubulaarisen ja medullaarisen paranemisennuste on usein parempi kuin tavallisten rintasyöpätyyppien. (Puistola 2019)

4 HORMONIKIERUKKA

Hormonikierukka on Suomessa 1970 - 80- luvuilla kehitetty valmiste ja alun perin tarkoitettu raskauden ehkäisyyn (Luukkainen ym. 1986, Heliövaara- Piippo ym. 2013 mukaan). Levonorgestreeli valittiin hormonikierukan progestiiniksi sen hitaan metabolian sekä sen endometriumiin vahvasti vaikuttavan ominaisuuden takia (Nilsson ja Luukkainen 1976 ja Andersson ym. 1994, Backman 2007 mukaan).

Mirena®- kierukka, aiemmalta nimeltään Levonova®, vapauttaa 20 µg levonorgestreelia vuorokaudessa (Pakarinen ym. 1999, Tuppurainen 2017). Sen kuukautisvuotoa vähentävä vaikutus huomattiin pian sen myyntiluvan alkamisen jälkeen, ja vuodesta 1995 hormonikierukan toinen käyttöindikaatio on ollut runsaat kuukautiset, joka kuuluu Kansaneläkelaitoksen peruskorvauksen piiriin (Heliövaara-Peippo ym. 2013).

Levonorgestreelikierukka on Pohjoismaissa toiseksi yleisin ehkäisymuoto oraalisen ehkäisymuodon jälkeen ja yleisin reserviibeli pitkäaikainen ehkäisin (Lindh ym. 2017). Arviolta joka viides suomalaisnainen käyttää hormonikierukkaa (Kaislasuo ym. 2016). Fertiili- ikäisistä naisista noin 15 % käytti Suomessa hormonikierukkaa Soinin ym. vuonna 2014 julkaistun tutkimuksen aikana. Heistä 60 %:lle asetettiin hormonikierukka menorrhagian vuoksi. (Soini ym. 2014)

Suomen markkinoilla on saatavilla kolme levonorgestreelikierukka- valmistetta. Niiden sisältämä levonorgestreeli on sidottu silikonimassaan kierukan T- mallisen varren ympärillä, josta se vapautuu tasaisesti joko kolmen tai viiden vuoden ajan. (Tuppurainen 2017) Seuraavassa taulukossa on esitetty Suomessa saatavilla olevat hormonikierukat ja niiden ominaisuuksia.

Taulukko 4. Levonorgestreelikierukoiden erot (Tuppurainen 2017)

Ominaisuus	Mirena®	Kyleena®	Jaydess®
Käyttöaihe	Raskauden ehkäisy Runsas kuukautiset Kuukautiskivut Estrogeenihoidon aikainen paikallinen progestiini	Raskauden ehkäisy	Raskauden ehkäisy
Käyttöaika (vuosia)	5	5	3
Levonorgestreelin kokonaismäärä (mg)	52	19,5	13,5
Levonorgestreelin in vivo vapautumismäärä (mikrog/24 t)	20	12	8
Poistolankojen väri	Ruskea	Sininen	Ruskea
Rungon hopearengas	Ei	Kyllä	Kyllä
Amenorrea 1. vuoden jälkeen	16 %	12 %	6 %
Harvat kuukautiset 1. vuoden jälkeen	57 %	26 %	20 %

Hormonikierukan indikaatiot ovat raskauden ehkäisy, menorrhagian hoito sekä vaihdevuosisoireiden hoito. Mirena®-kierukan käyttöaiheisiin lukeutuu lisäksi kivuliaat kuukautiset. (Tuppurainen 2017) Hormonikierukkaa käytetään lisäksi endometrioosiin ja adenomyoosiin liittyvien kipujen hoidossa (Varma ym. 2006).

Levonorgestreeli ehkäisee raskauksia muuntamalla kohdunkaulan liman rakennetta paksummaksi ja sitkeämmäksi, joka estää siittiöitä pääsemästä kohtuun (Tuppurainen 2017). Progestiiniainemäärät häiritsevät ovulaatiota noin 60 %:lla käyttäjistä ja estävät ovulaation kokonaan noin 15 %:lla naisista riippuen progestiiniainemäärästä (Halttunen- Nieminen ja Pilttonen 2019). Kohdun limakalvon muuntunut rakenne estää myös alkion kiinnittymisen. Progestiiniainemäärät muuttavat munajohtimen värekarvojen toimintaa ja ohentavat kohdun limakalvoa. Tämän seurauksena kuukautisvuodot voivat vähentyä tai jäädä kokonaan pois. (Raskauden ehkäisy: Käypä hoito- suositus 2017)

Runsasta kuukautisista kärsii lähes kolmasosa naisista (Heliövaara- Peippo 2012). Menorrhagiasta kärsivillä naisilla hormonikierukka vähentää vuotoja jopa 80-97 % ja noin puolella naisista kuukautiset jäävät kokonaan pois (Luukkainen 2000). Hormonikierukan käyttö parantaa menorrhagiasta kärsivien naisten elämänlaatua sekä psykososiaalista hyvinvointia merkittävästi erityisesti ensimmäisen käyttövuoden aikana ja lievittää alavatsakipuja ja selkäkipuja (Heliövaara- Peippo 2012).

Suomalaisnaisilla menopaussin ajankohta osuu yleensä 45 ja 55 ikävuoden välille keskimääräisen iän ollessa 51 vuotta. Suomessa ainoa estrogeeni, jota käytetään systeemisessä postmenopausaalisisessa hormoniterapiassa, on estradioli. Sitä on saatavilla suun kautta tablettina jatkuvasti tai syklisesti annosteltavana valmisteena sekä transdermaalisesti annosteltavana laastarin tai geelin muodossa. Mikäli naiselle ei ole tehty hysterektomiaa, käytetään progestiineja estradiolin lisäksi rajoittamaan endometriumien liikakasvua ja sen kehittymistä syöväksi. Synteettisiin progestiineihin kuuluu medroksiprogesteroniasetaatti (MPA), joka kuuluu 17a-hydroksiprogesteronijohdoksiin, sekä levonorgestreeli ja noretisteroniasetaatti (NETA), jotka kuuluvat 19- nortestosteronijohdoksiin. Progestiineja voidaan käyttää vaihdevuosisoireisiin jatkuvana annosteluna suun tai ihon kautta tai kohdunsisäisenä valmisteena tai syklisenä annosteluna vähintään 14 vuorokauden ajan, joka toisen tai kolmannen kuukauden välein. Kolmas hormonihoitovaihtoehto on tiboloni, joka kuuluu nortestosteronijohdoksiin. Se lievittää vaihdevuosisoireita yhtä tehokkaasti kuin estrogeeni ilman endometriumien paksuuntumista lisäävää vaikutusta. (Tiitinen 2010) Myös systeemisten estrogeenien ja hormonikierukan kombinaatio lievittää vaihdevuosisoireita rintasyöpäpotilailla, jotka kärsivät hankalista vaihdevuosisoireista (Trinh ym. 2006). Hormonikierukka saattaa ehkäistä endometriaalisia muutoksia postmenopausaalisilla rintasyöpäpotilailla, jotka käyttävät tamoksifeenia rintasyövän hoitona (Gardner ym. 2000).

4.1 Solutason tapahtumat

Jotta hormonikierukalla olisi vaikutus rintasyövän kehittymiseen, sillä pitäisi olla systeeminen vaikutus. Hormonikierukan ehkäisymekanismi on lokaalinen, mutta hormonikierukalla on usean tutkimusten mukaan myös systeemisiä vaikutuksia. Nämä systeemiset vaikutukset aiheuttavat hormonikierukalle tyypilliset haittavaikutukset.

Mirena®- hormonikierukka vapauttaa kohdunsisäisesti päivittäin 20 µg levonorgestreelia, josta osa imeytyy verenkiertoon (Tuppurainen 2017). Nilsson ym. tutkimus löysi suuret erot hormonikierukan vapauttamassa levonorgestreelin määrässä vuorokauden aikana: levonorgestreelin vapautumismäärän vaihteluväli vuorokauden aikana oli tulosten mukaan 10 µg – 96 µg (Nilsson ym. 1980a, Trinh ym. 2008 mukaan).

Premenopausaalisten naisten levonorgestreelin plasmapitoisuus on Mirena®- kierukan tuoteselosteen mukaan 150- 200 pg/mL, jonka moni tutkimus on vahvistanut. Yksilölliset erot ovat kuitenkin huomattavia. (Xiao ym. 1990 ja Nilsson ym. 1980b, Trinh ym. 2008 mukaan) Pakarinen ym. mittasivat tutkimuksessaan seerumin levonorgestreelimäärän fertiili- ikäisillä hormonikierukkakäyttäjillä (Levonova®) kolmen kuukauden käytön jälkeen, jolloin naisten levonorgestreelimääräksi saatiin 309 ± 115 pg/mL. Tutkimuksen hormonikierukkakäyttäjryhmään kuului tosin ainoastaan 10 naista. (Pakarinen ym. 1999)

Tiettyjen hormonikierukan käyttäjien alaryhmissä ollaan havaittu suurempia levonorgestreelipitoisuuksia. Premenopausaalisilla naisilla, joita on hoidettu endometrioosin takia, levonorgestreelin seerumipitoisuudet tavoittivat $459,2 \pm 100$ pg/mL yhden kuukauden hormonikierukan käytön jälkeen, $368,2 \pm 51,8$ pg/mL kolmen kuukauden käytön jälkeen, ja $357,3 \pm 53$ pg/mL kuuden kuukauden käytön jälkeen. (Lockhat ym. 2005) Levonorgestreelipitoisuuksia on tutkittu myös postmenopausaalisilla naisilla. Keskimääräinen seerumin levonorgestreelipitoisuus hormonikierukan käytön aikana saavutti 209 pg/mL kuuden kuukauden ja 212 pg/mL kahdentoista kuukauden käytön jälkeen. (Raudaskoski ym. 2002, Trinh ym. 2008 mukaan) Nämä pitoisuudet ovat verrattavissa minipillereiden levonorgestreelipitoisuuksiin, joiden seerumipitoisuus on kolmen kuukauden käytön jälkeen 361 ± 245 pg/mL (Pakarinen ym. 1999).

Yhdistelmäehkäisy pillereiden aiheuttamat levonorgestreelin plasmapitoisuudet ovat kymmenenkertaisia (1 300 – 5 500 pg/mL) verrattuna hormonikierukan systeemialtistukseen (Nilsson ym. 1980b, Trinh ym. 2008 mukaan). Hormonikierukka voi tietyissä tilanteissa kuitenkin aiheuttaa samansuuruiset plasmapitoisuudet, esimerkiksi hormonikierukan perforoitua kohdun seinämän läpi peritoneumiin, jossa verenkierron absorptiokyvyn tiedetään olevan suuri. (Haimov-Kochman ym. 2003)

Vaikka perinteisesti ollaan ajateltu, että pääosin estrogeeni aiheuttaa rintarauhaseen muutoksia, jotka lopulta kehittävät rintasyövän, on monessa tutkimustuloksessa löydetty viitteitä siitä, että myös eksogeenisten progestiinien käytöllä olisi oma vaikutuksensa rintasyövän kehityksessä.

Progesteroni, elimistön tärkein luonnollinen progestiini, syntetisoidaan munasarjojen teeka- sekä granuloos soluissa pääosin kolesterolista. Rintakudoksessa progesteronilla on sekretoiva vaikutus: se valmistaa rintakudoksen maidon sekreetioon, mutta itse maidon sekreetion aiheuttaa aivolisäkkeen erittämä prolaktiini- hormoni. Progesteroni aiheuttaa rintakudoksen turvotuksen: osin turvottavan vaikutuksen aiheuttaa maidon eritykseen valmistautuvat rintakudoksen alveolit ja osin rintakudokseen kertyvä neste. (Hall 2016)

Progestiinit vaikuttavat rintakudoksessa sekä solukasvua lisäävästi että estävästi. Normaalisissa rintakudoksessa progestiinit lisäävät rintarauhasten solukasvua ja siksi pitkäaikainen progestiini-altistus lukeutuukin rintasyövän riskitekijöihin (Purmonen 2015). Eräät synteettiset progestiinit, kuten levonorgestreeli, noretisteroniasetaatti sekä medroksiprogesteroniasetaatti, aiheuttavat osana hormoniterapiaa rintakudoksessa 1,5-3- kertaisen rintasyöpäriskin sekä lisäävät rintakudoksen mammografista tiheyttä 50 % hoidon aikana (Söderqvist 2010). Rintasyöpäsoluissa ja rintarauhasen kasvaimissa progestiinit estävät estrogeenin aiheuttamaa solujen kasvua sekä erilaistumista (Purmonen 2015). Progestiinien aiheuttamat syöpäsolujen muutokset eivät välttämättä korreloi seerumin progestiiniarvon kanssa, sillä eri progestiineilla on erilaiset biologiset ominaisuudet (Ruan ym. 2012). Tutkittaessa levonorgestreelin vaikutuksia rintasyöpäsolulinjoissa, sen on todettu lisäävän vaskulaarista endoteelikasvutekijää. (Mirkin ym. 2005). Levonorgestreeli lisää esimerkiksi MCF- 7 soluissa proliferaatiota pitoisuudessa 1 µmol/l (Ruan ym. 2012).

4.2 Hormonikierukan edut ja haitat

Hormonikierukan ehkäisytehon on todettu olevan parempi kuin yhdistelmäehkäisy pillereiden tai sterilisaation (Raskauden ehkäisy: Käypä hoito- suositus 2017). Pearl-in indeksi, joka kuvaa ehkäisimen pettämistä yhden vuoden aikana sataa naista kohti, on Mirena[®] - valmisteelle 0,2, Kyleena[®] - valmisteelle 0,16 ja Jaydess[®] - valmisteelle 0,41 (Tuppurainen 2017). Hormonikierukan käytön lopetuksen jälkeen hedelmällisyys palautuu nopeasti: 90 % naisista tulee raskaaksi vuoden aikana (Andersson ym. 1992).

Hormonikierukka on ihonalaisten implanttien kanssa tehokkaimpia reserviäitä ehkäisyvälineitä ja ne ovat lisäksi kustannustehokkaita, pitkäaikaisia sekä helppokäyttöisiä (Stoddard ym. 2011). Sen pitkäaikainen, yli viiden vuoden käyttö suojaa kohdun runko-osan syövältä sekä munasarjasyövältä (Raskauden ehkäisy: Käypä hoito- suositus 2017). Levonorgetreelikierukka vähentää myömiä aiheuttamia vuotoja ja joidenkin tutkimusten mukaan myös pienentää niitä (Soysal ja Soysal 2005). Aurallinen migreeni ei ole hormonikierukan vasta-aihe ja se soveltuu imettäville naisille. Sen ei myöskään ole todettu lisäävän veritulppariskiä. Kolmasosalla naisista esiintyy ylimääräisiä vuotoja hormonikierukan asentamisen jälkeen. Tämä johtuu kohdun limakalvon ohenemista, ja lopulta vuodot vähenevät tai jäävät kokonaan pois. (Tuppurainen 2017) Hormonikierukan suosion myötä kohdunpoistojen tarve on vähentynyt, sillä hormonikierukan on todettu vähentävän kuukautisvuotoja yhtä tehokkaasti, turvallisemmin ja kustannustehokkaammin kuin kohdunpoisto (Heliövaara- Peippo 2012). Joissain tutkimuksissa hormonikierukasta on todettu olevan apua PMS- oireisiin (Leminen ym. 2012).

Ensimmäisen puolen vuoden aikana hormonikierukan asentamisesta voi esiintyä tiputteluvuotoa, turvotusta, rintojen arkuutta, ihon ja hiusten rasvoittumista sekä toiminnallisia munasarjojen kystia (Raskauden ehkäisy: Käypä hoito- suositus 2017). Yleisimpiin pitkäaikaisiin sivuvaikutuksiin lukeutuvat akne, ihon rasvoittuminen, mielialahäiriöt kuten masennus, haluttomuus, päänsärky sekä rintojen pingotus. Hormonikierukalla on vähän vasta-aiheita verrattuna yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin. Sen vasta-aiheisiin kuuluu minipillereiden vasta-aiheiden lisäksi kohdun anomaliat ja gynekologiset tulehdukset. (Tuppurainen 2017) Vaikka hormonikierukalla on todettu olevan paljon terveyttä parantavia vaikutuksia kuten endometriaalisen syöpäriskin aleneminen sekä kuukautisvuotoa vähentävä vaikutus, sen vaikutuksesta rintasyöpäriskin ei tiedetä vielä tarpeeksi ja tutkimustieto, joka aiheesta on olemassa, on ristiriitaista.

Käyttäjätyytyväisyys hormonikierukkaa käyttäneiden naisten keskuudessa on korkea: 95 % yli puoli vuotta käyttäneistä naisista ovat hormonikierukkaan tyytyväisiä (Römer ja Linsberger 2009). Tiina Backmanin väitöskirjassa vuodelta 2007 tutkittiin hormonikierukan käyttäjätyytyväisyyttä sekä ehkäisimen turvallisuutta ja luotettavuutta raskauksien sekä rintasyövän esiintymisen kannalta. Tutkimus toteutettiin kansallisena kohorttitutkimuksena, johon osallistui 17 360 naista. Heidän keski-ikä oli 36 vuotta. Yhteensä tutkimuksessa kerättiin tietoa 58 000 naisvuoden verran. Hormonikierukan yhden vuoden käytön jälkeinen jatkuvuusaste oli 93 % ja viiden vuoden jälkeinen jatkuvuusaste 65 %. Yleisimpiin käytön lopetuksen syihin lukeutuivat runsaat kuukautisvuodot sekä tiputteluvuodot ja vastaavasti kuukautisvuodon harventuminen tai kokonaan pois jääminen oli yhteydessä hormonikierukan pidempään käyttöaikaan. Käyttäjätyytyväisyyteen vaikutti positiivisesti ammattilaisten antama tieto ehkäisimen mahdollisista sivuvaikutuksista ja erityisesti tieto liittyen vuotojen mahdollisiin muutoksiin. Yhteensä 74 % hormonikierukan käyttäjistä oli hyvin tyytyväisiä tai kohtalaisen tyytyväisiä hormonikierukkaan. Kolme neljästä naisesta oli päättänyt kokeilemaan hormonikierukkaa edelliseen ehkäisyvalmisteeseen koetun tyytymättömyyden takia. Käyttäjätyytyväisyys oli korkeampaa vanhempien ikäluokkien keskuudessa. Tutkimuksen aikana 64 naista tuli raskaaksi, ja hormonikierukan Pearl-indeksiksi yhden vuoden käytön jälkeen 0,1 ja viiden vuoden käytön jälkeen 0,5. Näistä raskauksista 53 % oli kohdunulkoisia. Tutkimukseen osallistuneista naisista 165 sai rintasyöpädiagnoosin. Näiden naisten osuus kaikista tutkimukseen osallistuneista naisista on 0,95 %, joka vastaa rintasyöpäesiintyvyyttä suomalaisessa samanikäisessä naisväestössä. (Backman 2007)

4.3 Hormonikierukka ja syöpä

Levonorgestreelikierukka ehkäisee endometriaalista syöpää ja uusimpien tutkimusten mukaan myös munasarjasyöpää mutta saattaa suurentaa rintasyöpäriskiä (Soini ym. 2014). Gynekologisista syöivistä kohdunrunnon syöpä on yleisin teollistuneissa maissa esiintyvistä syöivistä ja esimerkiksi vuonna 2012 siihen sairastui maailmanlaajuisesti noin 320 000 naista. Munasarjasyöpä on maailmanlaajuisesti seitsemäksi yleisin naisten syöpä: siihen sairastui vuonna 2012 lähes 240 000 naista ja sen huono ennuste näkyi syöpäkuolemissa: siihen kuoli samana vuonna 152 000 naista. (Ferlay ym. 2014)

Vuonna 2014 Soini ym. kohorttitutkimuksessa verrattiin mukautettuja syöpäinsidenssejä hormonikierukkaa käyttävillä premenopausaalisilla naisilla suomalaisen keski-ikäisen väestön syöpäesiintyvyyteen. Tutkimustuloksissa havaittiin, että hormonikierukka puolittaa kohdunrunnon adenokarsinoomariskin yhden hormonikierukan jälkeen ja riski pienenee neljäsosaan toisen hormonikierukan asettamisen jälkeen. Tuloksien mukaan hormonikierukalla on lisäksi munasarjasyöpäriskiä sekä keuhkosyöpäriskiä lähes puolittava ja haimasyöpäriskiä puolittava vaikutus. Rintasyöpäinsidenssiä hormonikierukka kasvattaa 20 % tuloksien mukaan. (Soini ym. 2014)

Tutkimusta lukiessa on hyvä ottaa huomioon, että tutkimukseen osallistui valikoitunut potilasryhmä ja että hormonaalisia riskitekijöitä kuten pariteettia, geneettisiä tekijöitä ja muiden eksogeenisten hormoneiden käyttöä, jotka vaikuttavat rintasyöpäriskiin, ei otettu huomioon. Jareid ym tuloksena saatiin, että mukautettu riski sairastua munasarjasyöpään oli 47 % pienempi heillä, jotka olivat joskus käyttäneet levonorgestreelikierukkaa verrattuna heihin, jotka eivät koskaan olleet käyttäneet hormonikierukkaa. Tulos mukautettiin iän mukaan seuranta-ajan alkaessa, suun kautta otettavien ehkäisimien käytön mukaan sekä menopausaalisen statuksen mukaan seuranta-ajan alussa. Vastaavasti riski sairastua kohdunrunnon syöväälle oli 88 % pienempi hormonikierukan käyttäjillä. Muuttuvat tekijät, jotka otettiin huomioon, olivat ikä seuranta-ajan alussa, painoindeksi, fyysisen aktiivisuuden määrä, oraalisten ehkäisy menetelmien käyttö, pariteetti sekä menopausaalinen status seuranta-ajan alussa. Tulosten mukaan hormonikierukalla ei ole rintasyöpäriskiä lisäävää vaikutusta. (Jareid ym. 2018)

5 HORMONIKIERUKKA JA RINTASYÖPÄESIINTYVYYS

Hormonikierukan ja rintasyövän yhteyttä on tutkittu viimeisten vuosikymmenten aikana ristiriitaisin tuloksin. Näissä tutkimuksissa aihetta on tarkasteltu monesta eri näkökulmasta: erilaiset tutkimusasetelmat, tutkimuksiin osallistuneiden naisten käyttöaihe hormonikierukalle sekä naisten eri ikäluokat vaihtelevat tutkimuksittain. Seuraavissa kappaleissa on esiteltynä kyseisen kirjallisuuskatsauksen referoidut tutkimukset.

Naisen elimistön hormonaalinen toiminta vaihtelee huomattavasti menopausaalisen statuksen mukaan, jolloin levonorgestreelilla voitaisiin ajatella olevan erilainen vaikutus riippuen naisen menopausaalisesta tilasta. Aiheen tarkastelu eri-ikäisillä naisilla on siten tarpeellista ja siksi tässä luvussa tarkastellaan hormonikierukan vaikutusta rintasyöpäesiintyvyyteen erikseen pre-, peri- ja postmenopausaalisessa vaiheessa. Jareid ym. tutkimukseen osallistuneet naiset olivat 41-76-vuotiaita eikä se siksi sovi mihinkään edellisistä mainittuun osioon, joten tarkastellaan sitä ensimmäiseksi.

Tuoreessa, vuonna 2018 julkaistussa tutkimuksessa, Jareid ym. vertaavat mukautettua riskiä saada rintasyöpä, munasarjasyöpä tai kohdunrunon syöpä hormonikierukkaa käyttävien ja käyttämättömien naisten kesken. Tuloksena havaittiin hormonikierukan munasarjasyöpäriskiä ja kohdunrunon syöpäriskiä vähentävä vaikutus ilman rintasyöpäriskiä suurentavaa vaikutusta. Tutkimus toteutettiin prospektiivisena kohorttitutkimuksena, johon kerättiin tietoa 1 305 435 naisvuoden verran Norwegian Women and Cancer Study (NOWAC)-tutkimuksesta. Naisista 9 114 olivat joskus käyttäneet ja loput 95 174 naista eivät olleet koskaan käyttäneet levonorgestreelikierukkaa. Heitä seurattiin keksimäärin 12,5 vuoden ajan. NOWAC-tutkimus on prospektiivinen kokonaisväestöön perustuva tutkimus, joka tutki hormonien käytön yhteyttä hormoniriippuvaisiin syöpiin. Kyselylomakkeen avulla saatiin tietoa naisten lisääntymiseen vaikuttavista tekijöistä: naisten ikä tutkimuksen alkaessa (naiset olivat 41-76-vuotiaita, keski-ikä ollessa 52 vuotta), painoindeksi, fyysinen aktiivisuus, menarke, äidinpuoleinen rintasyöpähistoria, oraalisten ehkäisymenetelmien käyttö, pariteetti sekä menopausaalinen status. Syöpiä koskevat tiedot haettiin Norjan Syöpärekisteristä. (Jareid ym. 2018)

Tulosten mukaan hormonikierukalla ei ole rintasyöpäriskiä lisäävää vaikutusta. Muuttuvat tekijät, jotka otettiin huomioon rintasyöpäriskiä laskiessa, olivat ikä seuranta- ajan alussa, painoindeksi, fyysisen aktiivisuuden määrä, äidinpuoleinen rintasyöpähistoria, oraalisten ehkäisymenetelmien käyttö ja menopausaalinen status seurannan alussa. Mukautettu rintasyöpäriski levonorgestreelikierukan käyttäjillä oli tulosten mukaan 1,03- kertainen verrattuna heihin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikierukkaa. Naisilla, jotka käyttivät levonorgestreelikierukkaa seurannan aikana, oli 0,97- kertainen mukautettu rintasyöpäriski verrattuna heihin, jotka eivät olleet käyttäneet levonorgestreelikierukkaa ja naisten, jotka olivat ennen seurantaa käyttäneet levonorgestreelikierukkaa, vastaavaksi mukautetuksi rintasyöpäriskiksi saatiin 0,79- kertainen riski. Hormonikierukkaa alle viisi vuotta käyttäneillä oli mukautettuna riskinä 1,06- kertainen riski verrattuna naisiin, jotka eivät olleet koskaan käyttäneet hormonikierukkaa ja vastaavasti mukautetuksi riskiksi hormonikierukkaa yli viisi vuotta käyttäneillä saatiin 0,88- kertainen riski. Hormonikierukkakäyttäjillä, joilla oli rintasyöpädiagnoosi, keskimääräinen aika hormonikierukan poistosta oli 7,5 vuotta ja hormonikierukkakäyttäjillä, joilla ei ollut rintasyöpädiagnoosia, vastaava aika oli 12,5 vuotta. Rintasyöpäriskiä koskevat tulokset eivät kuitenkaan ole kliinisesti merkitseviä. Kaiken kaikkiaan hormonikierukkakäyttäjillä oli mukautettu 0,86- kertainen riski sairastua johonkin hormoniriippuvaiseen syöpään verrattuna heihin, jotka eivät olleet koskaan käyttäneet hormonikierukkaa. (Jareid ym. 2018)

Taulukko 5. Jareid ym. 2018 tutkimustulokset. LNG-IUS eli levonorgestreelikierukka.

Syöpäsairaus	LNG-IUS- käyttäjästatus	Mukautettu RR (95 % CI) ¹
Rintasyöpä	Käyttäjä	1,03 (0,91 – 1,17)
	Nykyinen käyttäjä	0,97 (0,80 – 1,19)
	Aiemmin käyttänyt	0,79 (0,64 – 0,98)
	Käyttöaika < 5 vuotta	1,06 (0,91 – 1,24)
	Käyttöaika > 5 vuotta	0,88 (0,68 – 1,16)
Rinta-, munasarjasyöpä ja kohdunrunnon syöpä	Käyttäjä	0,86 (0,77 – 0,97)

¹ Rintasyöpäriski on mukautettu iän, painoindeksin, fyysisen aktiivisuuden, äidinpuoleisen rintasyöpähistorian, oraalisten ehkäisymenetelmien käytön ja menopausaalisen statuksen mukaan. Vertailuryhmänä toimivat naiset, jotka eivät ole käyttäneet hormonikierukkaa.

Tutkimuksen kirjoittajat mainitsevat tutkimuksen rajoittaviksi tekijöiksi mahdolliset muistiharhat koskien kyselylomaketta, hormonikierukkakäyttäjien pienempi keski-ikä verrattuna naisiin, jotka eivät olleet käyttäneet hormonikierukkaa sekä se, ettei tutkimuksessa otettu huomioon muiden kuin oraalisten hormonaalisten ehkäisimien käyttöä tai aikaa, joka oli kulunut oraalisten ehkäisymenetelmien käytöstä. (Jareid ym. 2018)

5.1 Premenopausaalinen status

Hormonikierukkaa suositeltiin pitkään ainoastaan synnyttäneille naisille, mutta uusien, myös synnyttämättömille naisille sopivien hormonikierukoiden myötä sen käyttö on lisääntynyt (Kaislasuo ym. 2016). Premenopausaaliset naiset, eli naiset, joiden kuukautiskierto on alkanut muuttua epäsäännölliseksi ovulaatiohäiriöiden takia, käyttävät hormonikierukkaa joko raskauden ehkäisyyn tai menorrhagian hoitoon. Tutkimustulokset hormonikierukan vaikutuksesta rintasyöpäesiintyvyyteen ovat ristiriitaisia etenkin fertiili-ikäisten naisten hormonikierukan käyttöä koskevissa tutkimuksissa. On huomattu, että progestiinien käyttö ilman estrogeenia premenopausaalisilla naisilla voisi aiheuttaa rintasyöpäriskin kasvua, mutta tutkiessa erityisesti hormonikierukan vaikutusta fertiili-ikäisten naisten rintasyöpäesiintyvyyteen, on tulokset ristiriidassa keskenään (Fabre ym. 2008, Dinger ym. 2010, Soini ym. 2016). Nuoret naiset tarvitsevat nykyaikana luotettavan ehkäisimen yhä pidemmäksi aikaa sukupuolielämän alkaessa keskimäärin 16-17-vuotiaana ja ensisynnyttäjien lähenyessä kolmeakymmentä ikävuotta. Yhä useampi suomalaisnainen valitsee lapsettoman elämän, jolloin raskauden ehkäisyn toimivuutta painotetaan erityisen paljon. (Kaislasuo ym. 2016) Tähän tarkoitukseen hormonikierukka sopii hyvin sen pitkäaikaisuuden sekä luotettavan ehkäisytehon takia ja korkean käyttäjätyytyväisyyden takia. Hormonikierukan vaikutus rintasyöpäesiintyvyyteen on kuitenkin asia, joka on syytä muistaa ja jota täytyisi tutkia tulevaisuudessa enemmän aiempien tutkimustulosten ristiriitaisuuden takia ja koska käyttö lisääntyy nuorten naisten keskuudessa.

Dinger ym. vertasivat vuonna 2011 julkaistussa retrospektiivisessä tapaus-verrokkitutkimuksessa kuparikierukan ja hormonikierukan vaikutusta rintasyöpäesiintyvyyteen, jossa havaittiin, ettei hormonikierukalla ole rintasyöpää indusoivaa tai edistävää vaikutusta. Tutkimuksen toissijaisena tavoitteena verrattiin rintasyöpäriskiä naisiin, jotka käyttivät muita progestiiniainvalmisteita tai hormonaalisia ehkäisymenetelmiä sekä naisiin, jotka eivät käyttäneet lainkaan ehkäisyä.

Kuparikierukkaa käyttävät naiset toimivat tutkimuksessa vertailukohtana, sillä kuparikierukalla ei epäillä olevan rintasyöpäriskiä lisäävää vaikutusta ja heidän riskiprofiiliensa ajatellaan sopivan paremmin hormonikierukkaa käyttävien naisten kanssa verrattuna naisiin, jotka eivät käytä ehkäisyä. Tutkimukseen osallistui yhteensä 25 565 alle 50- vuotiasta naista Suomesta ja Saksasta. Tapauksiin lukeutuivat naiset, jotka sairastuivat invasiiviseen tai CIS- luonteiseen rintasyöpään seitsemän vuoden seuranta-ajan aikana ja jotka olivat diagnoosihetkellä alle 50- vuotiaita. Heistä suljettiin pois naiset, joilla oli rintasyöpähistoriaa. Tapauksiin luokitelluiden naisten tiedot haettiin kansallisista syöpärekistereistä. Suomalaiset verrokkit valittiin kansallisesta väestörekisteristä ja saksalaiset verrokkit asuinalueen mukaan. Yhdeksän Saksan kahdestatoista osavaltiosta osallistui tutkimukseen, jonka arveltiin tutkimuksessa olevan riittävä määrä edustamaan saksasalaista naisväestöä. Tapausten ja kontrollien määrä valittiin tutkimukseen osallistuneiden maiden hormonikierukka- esiintyvyyden mukaan. Tutkimukseen osallistuneille naisille lähetettiin kyselylomake, jonka kysymykset koskivat rintasyövän altistavia ja ennustavia tekijöitä kuten ikää, menarketa, asumisaluetta, painoindeksiä, pariteettia, imetyshistoriaa, hormonaalista altistusta (hormonaaliset ehkäisymenetelmät, hormoniterapiahistoria), kierukan käyttöaikaa, sosiaalisia indikaattoreita, suvun rintasyöpähistoriaa, sosioekonomista statusta, koulutustasoa sekä elämäntapoja koskevia tietoja kuten alkoholin käyttöä, tupakointia ja fyysistä aktiivisuutta. Tutkimuksen nollahypoteesiksi asetettiin seuraava väittämä: hormonikierukan aiheuttama rintasyöpäriski on isompi tai tasan 1,5- kertainen verrattuna kuparikierukkaa käyttävien naisten rintasyöpäriskiin. (Dinger ym. 2011)

Tutkimuksessa saatiin seitsemän vuoden seuranta-aikana 5 113 rintasyöpätapausta ja 20 452 verrokkaa, joiden syntymävuosi ja asumisalue sovitettiin. Tapausten keski- ikä oli 44,5 vuotta ja kontrollien 44,2 vuotta. Mukautettu rintasyöpäriski hormonikierukakäyttäjillä verrattuna kuparikierukakäyttäjiiin oli 0,99- kertainen (CI 95 % 0,88-1,12) naisilla, jotka olivat joskus käyttäneet hormonikierukkaa ja 0,85- kertainen (CI 95 % 0,52-1,39) naisilla, jotka käyttivät hormonikierukkaa diagnoosihetkenä. Riskit mukautettiin painoindeksin, suvun rintasyöpähistorian, pariteetin, menarken sekä fyysisen aktiivisuuden mukaan. Tapauksista 22 % oli käyttänyt hormonikierukkaa ja 22 % kuparikierukkaa ennen rintasyöpädiagnoosia, ja verrokeista 21 % käytti hormonikierukkaa ja 21 % kuparikierukkaa tutkimuksen aikana. Rintasyöpäriskiä lisääviä tekijöitä esiintyi hieman enemmän rintasyöpään sairastuneilla. Hormonikierukakäyttäjien ja kuparikierukakäyttäjien rintasyöpien välillä ei löytynyt eroavaisuuksia koskien rintasyöpätyyppiä, rintasyöpähistologiaa, kasvainkokoja tai metastaasistatusta. Alkoholin käyttö, koulutuksen kesto ja ensisynnytyssikä erosivat hormonikierukakäyttäjien ja kuparikierukakäyttäjien välillä siten, että näiden tekijöiden aiheuttama rintasyöpäriski oli suurempi hormonikierukakäyttäjillä. (Dinger ym. 2011)

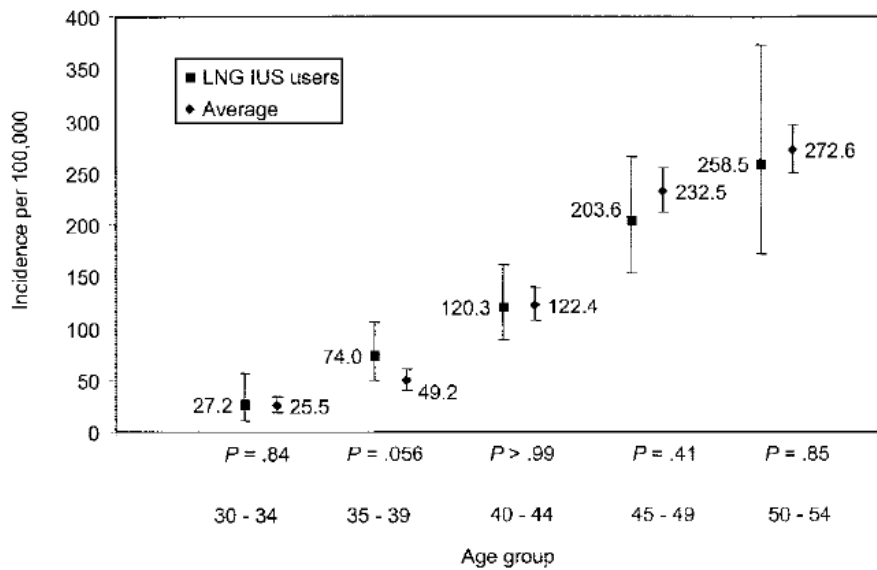
Tutkimuksen suuri otoskoko oli kirjoittajien mukaan tarpeeksi suuri poissulkemaan mahdollisen rintasyöpäriskin eikä sekoittavaa tekijää löytynyt. Tutkimuksen rajoittaviin tekijöihin lukeutui

kirjoittajien mukaan mahdolliset virheet luokittelussa ja muistiharhat, sekundaariset valikoitumisharhat sillä kaikki naiset, joille lähetettiin kyselylomake, eivät osallistuneet tutkimukseen sekä ennen tutkimuksen alkua tapahtuneiden kuolemien aiheuttamat harhat. Tästä huolimatta kirjoittajien mielestä voidaan ajatella, että tutkimukseen osallistuneet naiset edustavat keskivertoista naisväestöä. (Dinger ym. 2011)

Yhteenvedona voidaan todeta, että tutkimuksessa ei löydetty viitettä hormonikierukan rintasyöpäesiintyvyyttä lisäävälle vaikutukselle alle 50- vuotiailla naisilla. Hormonikierukalla ei ole tutkimustulosten mukaan rintasyöpäriskiä suurentavaa vaikutusta verrattuna muihin progestiiniainvalmisteisiin, hormonaalisiin ehkäisimiin tai ilman ehkäisyä olevien rintasyöpäriskiin. Hormonikierukan aiempi käyttö tai käyttö diagnoosihetkellä ei ollut yhteydessä rintasyöpäriskin kanssa, eikä yhteyttä löytynyt, kun analysoitiin erikseen ikäryhmiä, maata ja kasvaimen luonnetta. (Dinger ym. 2011)

Vuonna 2005 julkaistiin Tiina Backmanin ym. tutkimus hormonikierukan vaikutuksesta rintasyöpäesiintyvyyteen 30-54- vuotiailla naisilla. Tuloksena ei löydetty yhteyttä hormonikierukan käytön ja rintasyöpäesiintyvyyden välillä. Kyseinen tutkimus on jatkoa aiemmalle tutkimukselle, jossa kartoitettiin hormonikierukkakäyttäjien käyttäjäytyvyyttä ja käytön jatkuvuutta sekä hormonikierukan aiheuttamia komplikaatioita joko hormonikierukan käytön aikana tai sen käytön jälkeen. Tutkimus toteutettiin kohorttitutkimuksena ja siihen osallistui 17 360 naista, jotka olivat valinneet hormonikierukan sen ehkäisyvaikutuksen vuoksi. Heitä seurattiin vuosien 1990-2000 aikana viiden vuoden ikäryhmissä. Naisille, joille asetettiin hormonikierukka vuosien 1990-1993 aikana, ja jotka pyydetyksi palauttivat hormonikierukkapakkauksessa mukana tulleen lomakkeen ohjeiden mukaisesti (72,7 % lomakkeen saaneista naisista), lähetettiin kyselylomake vuonna 1996 jonka tarkoituksena oli kartoittaa hormonikierukan aiheuttamia komplikaatioita. (Backman ym. 2005)

Vuonna 1996 lähetetyn kyselylomakkeen aikana 66,5 % naisista käytti yhä hormonikierukkaa. Hormonikierukkaa käyttävien naisten keski-ikä hormonikierukan asettamisen aikana oli 35,4 vuotta. Rintasyöpätapauksia, jotka esiintyivät tutkimuksen aikana (vuosina 1990-2000) hormonikierukkakäyttäjien keskuudessa, oli 165 ja niiden tiedot saatiin Suomen syöpärekisteristä. Tuloksia verrattiin saman ikäisiin suomalaisnaisiin vuodelta 1998, joiden tiedot haettiin Suomen syöpärekisteritiedoista. (Backman ym. 2005)



Kuva 2. Rintasyöpäesiintyvyys ikäryhmittäin hormonikierukkakäyttäjillä verrattuna suomalaiseen keskivertonaisväestöön. p – arvo viittaa Fisherin tarkkaan testiin. LNG IUS users = hormonikierukkakäyttäjät (Backman ym. 2005)

Kun rintasyöpäesiintyvyyttä hormonikierukkakäyttäjillä observoitiin ajan funktiona hormonikierukan asettamisesta rintasyöpädiagnoosiin, ei löydetty yhteyttä ajan, joka oli kulunut hormonikierukan asetuksesta kymmeneen vuoteen asti, ja vuosittaisen (vuonna 1998) rintasyöpäesiintyvyyden välillä. Tutkimuksen tuloksena ei löydetty tilastollisesti merkitsevää rintasyöpäriskiä suurentavaa vaikutusta hormonikierukkaa käyttävillä naisilla verrattuna suomalaiseen keskivertonaisväestöön. Tällaista yhteyttä ei kuitenkaan voida poissulkea, sillä tutkimuksessa ei otettu huomioon lainkaan tuloksia mahdollisesti sekoittavia tekijöitä kuten rintasyövän riksitekijöitä ja niiden aiheuttamia mahdollisia harhoja. Kirjoittajien mukaan tutkimusharha, jonka kyselylomakkeeseen vastaamatta jättäneet saattavat aiheuttaa, on mahdollinen. Hormonikierukkakäyttäjien keskuudessa korkeampaan sosioekonomiseen statukseen kuuluvien naisten määrä oli suurempi verrattuna suomalaiseen keskivertonaisväestön naisiin. Hormonikierukkakäyttäjää kannustetaan käymään vuosittaisessa gynekologisessa tutkimuksessa, johon kuuluu rintojen tutkiminen, joka voisi korostaa rintasyöpien diagnosointia hormonikierukkakäyttäjien ryhmässä. Tutkimuksen aikana hormonikierukka oli ensisijainen ehkäisymuoto ainoastaan synnyttäneille naisille, josta voidaan päätellä, että hormonikierukkakäyttäjät olivat useammin synnyttäneitä verrattuna suomalaiseen keskivertonaisväestöön. Kirjoittajien mukaan pariteetin rintasyövältä suojaava vaikutus saattaisi osaltaan kumota sosioekonomisen statuksen ja tiheämpien gynekologisten tutkimusten aiheuttaman suurentuneen rintasyöpäriskin. Tämä on kuitenkin ainoastaan kirjoittajien pohdintaa, ja uudet

tutkimukset, jotka ottavat sekoittavat tekijät paremmin huomioon, ovat tulevaisuudessa tarpeellisia. (Backman ym. 2005)

Soini ym. vuonna 2014 tehdyssä kohorttitutkimuksessa analysoitiin hormonikierukan ja syöpäesiintyvyyden yhteyttä premenopausaalisilla naisilla, jotka saivat vuosina 1994- 2007 KELA-korvausta hormonikierukan käytöstä ja olivat 30-49- vuotiaita. Muista tutkimuksista poiketen tuloksissa löydettiin hormonikierukan rintasyöpäesiintyvyyttä suurentava yhteys premenopausaalisilla naisilla. Ensisijaisena tavoitteena oli tutkia hormonikierukan vaikutusta kohdunrunгон adenokarsinomaesiintyvyyteen. Tutkimukseen osallistui 93 843 suomalaisnaista, joille oli asennettu hormonikierukka menorrhagian hoitoon. Heidän syöpiä koskevat tietonsa haettiin Suomen Syöpärekisteristä ja hormonikierukoiden ostotiedot Kansaneläkelaitokselta. Heidän syöpäilmaantuvuuttaan verrattiin suomalaisen keskivertonaisväestön syöpäilmaantuvuuteen. (Soini ym. 2014)

Osa naisista oli osallistunut suomalaisten terveystottumuksia kartoittavaan tutkimukseen, jossa terveyttä koskevia tietoja, kuten tupakointia, alkoholinkäyttöä, fyysistä aktiivisuutta ja ruokavaliota, selvitettiin kyselylomakkeen avulla. Heidän sosioekonominen statuksensa selvitettiin Tilastokeskuksen tiedoista. Tutkimuksen tulokset laskettiin viiden vuoden riskiryhmissä, seuranta-ajan alkaessa ensimmäisestä hormonikierukkaostoksesta ja loppuessa vuoden 2009 vuoden loppuun mennessä, 55- vuotissyntymäpäivään, salpingektomiaan, oophorektomiaan, hysterektomiaan tai kuolemaan. Hormonikierukan käyttöajan vaikutusta syöpäesiintyvyyteen tutkittiin analysoimalla erikseen yhden hormonikierukan vaikutusta ja kahden tai useamman hormonikierukan vaikutusta syöpäesiintyvyyteen, jolloin seuranta- aika laskettiin alkavaksi toisen hormonikierukkaostoksen jälkeen. (Soini ym. 2014)

Yhteensä tutkimuksessa saatiin tietoa 855 324 naisvuoden verran ja yhteensä 2 781 syöpätapausta diagnosoitiin seuranta- ajan (vuodet 1994 – 2009) aikana. Naisista 14 234 oli ostanut vähintään kaksi hormonikierukkaa ja heidän kesken diagnosoitiin 454 syöpätapausta toisen hormonikierukan asetuksen jälkeen. Verrattuna suomalaiseen keskivertonaisväestöön, hormonikierukkaa käyttävien naisten kesken syöpäesiintyvyys oli 7 % yleisempää ja vastaavasti kahden tai useamman hormonikierukan käyttäneiden naisten kesken 20 % yleisempää. (Soini ym. 2014)

Tutkimustulokset laskettiin mukautettuina syöpäinsidenssinä naisten iän mukaan. Tuloksissa havaittiin, että hormonikierukka pienentää kohdunrunгон adenokarsinoma-, munasarjasyöpä-,

keuhkosyöpä- ja haimasyöpäinsidenssiä. Tuloksien mukaan hormonikierukalla on rintasyöpäinsidenssiä suurentava vaikutus ja sen käyttöaika on suoraan verrannollinen rintasyöpäinsidenssin kasvuun: ensimmäinen hormonikierukka suurentaa mukautettua rintasyöpäinsidenssiä kaikilla hormonikierukkaa käyttävillä naisilla 20 % ja kahden hormonikierukan käyttö 40 %. Naisilla, jotka ostivat ainoastaan yhden hormonikierukan, oli 1,16- kertainen mukautettu rintasyöpäinsidenssi verrattuna suomalaisen keskivertonaisväestöön. Rintasyöpäilmaantuvuus kasvoi erityisesti 45- 54- vuotiailla naisilla. Hormonikierukkaa käyttäneistä naisista neljä prosenttia oli vastannut kyselylomakkeeseen koskien terveystietoja. Huomattiin, että hormonikierukkaa käyttävät naiset olivat useammin naimisissa ja heillä oli korkeampi sosioekonominen status verrattuna naisiin, jotka eivät käyttäneet hormonikierukkaa. He olivat harvemmin ylipainoisia ja tupakoivat vähemmän, mutta käyttivät enemmän alkoholia verrattuna naisiin, jotka eivät käyttäneet hormonikierukkaa. (Soini ym. 2014)

Toisin kuin aiempien tutkimuksien tulokset, Soini ym. löysivät hormonikierukan rintasyöpäinsidenssiä suurentavan vaikutuksen premenopausaalisilla naisilla. Kirjoittajien mukaan tutkimuksella oli joitakin rajoittavia tekijöitä, kuten otoksen spesifinen käyttäjäryhmä sekä sen rajoitettu sekoittavia tekijöitä huomioon ottava määrä. (Soini ym. 2014)

Myöhemmässä julkaisussa vuodelta 2016 Soini ym. tutkivat spesifisemmin hormonikierukan yhteyttä eri rintasyöprien histologisiin alatyyppeihin, joista erityisesti lobulaarinen rintasyöpäriski kiinnosti tutkimuksen tekijöitä. Tuloksissa havaittiin, että hormonikierukalla oli odotetusti lobulaarista rintasyöpäriskiä suurentavan vaikutuksen lisäksi myös duktaalista rintasyöpäriskiä suurentava vaikutus. Naisia seurattiin viiden vuoden ikäryhmissä ja keskimääräinen seuranta-aika oli 11 vuotta. Yhteensä aineistoa saatiin 1 032 767 naisvuoden verran. Suomen syöpärekisteristä haettiin tiedot syöpätapausten histologisesta tyypistä (invasiivinen lobulaarinen rintasyöpä, invasiivinen duktaalinen rintasyöpä ja muut histologiset tyypit) sekä levinnäisyysasteesta (lokalisoitunut ja metastoitunut). Myös DCIS- tapaukset identifioitiin Suomen syöpärekisteristä. (Soini ym. 2016)

Hormonikierukkakäyttäjien rintasyöpäinsidenssiä verrattiin samanikäisen suomalaisen naisväestön rintasyöpäinsidenssiin. Tutkimuksen aikana kohorttiin osallistuneilla naisilla diagnosoitiin 2 015 invasiivista rintasyöpää. Näistä rintasyöpätapauksista 1 598 oli invasiivisia duktaalisia rintasyöpiä, 376 oli invasiivisia lobulaarisia rintasyöpiä ja loput 41 kuuluivat muihin histologisiin tyyppeihin. Tuloksena havaittiin sekä suurentunut lobulaarinen että duktaalinen rintasyöpäriski naisilla, jotka käyttivät hormonikierukkaa verrattuna suomalaisen samanikäiseen

naisväestöön: mukautettu duktaalinen rintasyöpäriski kasvoi hormonikierukan käytön myötä 20 %:lla ja mukautettu lobulaarinen rintasyöpäriski 33 %:lla. Lobulaarinen tai duktaalinen rintasyöpäriski ei kasvanut ensimmäisten seurantavuosien aikana, mutta viiden vuoden seuranta-ajan jälkeen riski oli merkittävästi noussut. Hormonikierukkakäyttäjien riski sairastua lokalisoituneeseen rintasyöpään oli hieman suurempi verrattuna metastasoituneeseen rintasyöpään. Riski sairastua metastasoituneeseen rintasyöpään oli kuitenkin korkeampi hormonikierukkakäyttäjien keskuudessa verrattuna samanikäiseen suomalaiseseen naisväestöön viiden vuoden seurannan jälkeen. DCIS-riskin ja hormonikierukan välillä ei löydetty tilastollista merkittävyyttä. Muiden histologisten rintasyöpätyyppien riskiä ei saatu tutkimuksessa selville pienen tapausmäärän takia. Suurin riski oli heillä, joille asennettiin kaksi tai useampi hormonikierukka: heidän lobulaarisen rintasyövän riskinsä kasvoi 73 %:lla ja duktaalinen rintasyöpäriski 37 %:lla. (Soini ym. 2016)

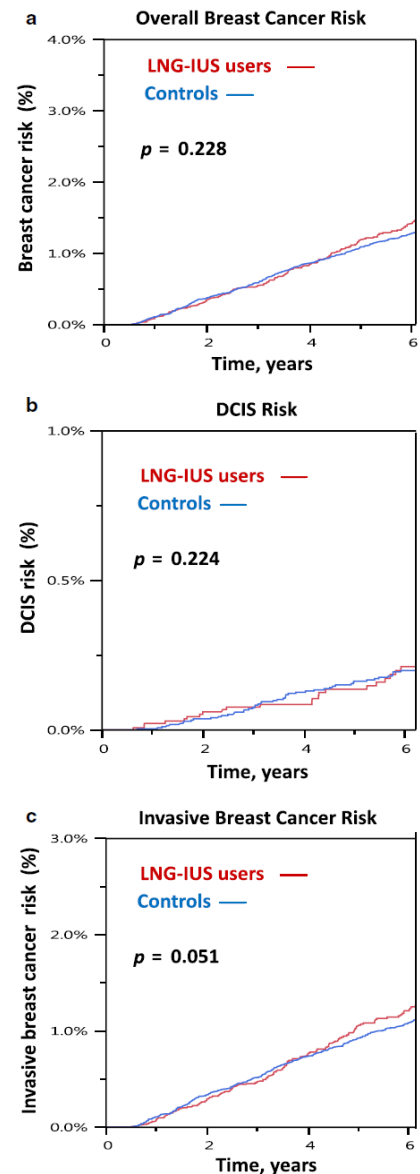
Tutkimuksen tekijät osasivat odottaa hormonikierukan ja lobulaarisen rintasyövän kausaalista yhteyttä, mutta he yllättyivät hormonikierukan käyttäjien lisääntyneestä duktaalisen rintasyövän riskistä. Tähän tulokseen oli jo päädytty aikaisemmin: esimerkiksi Stahlberg ym. huomasivat, että hormonikorvaushoidon vaikutuksen alaisena riski sairastua duktaaliseen rintasyöpään oli lähes 2,5-kertainen verrattuna naisiin, jotka eivät olleet koskaan käyttäneet hormonikorvaushoitoa (Stahlberg ym. 2004). Soini ym. olivat sitä mieltä, että tutkimusharhaa ei voida poissulkea, sillä hormonikierukan yleisiin haittavaikutuksiin kuuluu rintojen arkuus, joka saattaa johtaa tiuhempaan itsetarkkailuun ja siten rintasyöpälöydöksiin. Naisten hormonikierukan käyttöaikaa ei saatu selville tutkimuksessa, eikä sen poiston vaikutusta rintasyöpäesiintyvyyteen tiedetä. Kirjoittajat mainitsevat myös, että tuloksia lukiessa on syytä muistaa, että tutkimuksessa hormonikierukan käyttäjät edustavat tiettyä käyttäjäryhmää, eli menorrhagiapotilaita, joilla on todennäköisesti erilaiset rintasyövän riskitekijät verrattuna suomalaiseseen keskivertonaisväestöön. (Soini ym. 2016)

5.2 Perimenopausaalinen status

Hormonikierukan ja rintasyöpäesiintyvyyden yhteyttä on tutkittu monessa eri tutkimuksessa pre- ja postmenopausaalisilla naisilla, mutta perimenopausaalisten naisten hormonikierukkakäyttöä ja rintasyöpäesiintyvyyttä ei olla tutkittu yhtä laajasti. Perimenopausaalisilla naisilla endogeenisten progesteriinin tuotanto laskee elimistössä ja hormonihoidojen käyttö lisääntyy, joka herättää kysymyksen siitä, miten hormonikierukan käyttö vaikuttaa perimenopausaalisten naisten rintasyöpäesiintyvyyteen (O'Connor ym. 2009). Seuraavassa referoidussa tutkimuksessa tutkitaan rintasyöpäesiintyvyyttä perimenopausaalisilla naisilla, jotka käyttävät hormonikierukkaa joko raskauden ehkäisyyn tai menorrhagian hoitoon.

Rintasyöpäesiintyvyyttä perimenopausaalisilla hormonikierukkaa käyttävillä naisilla tutkittiin Israelissa vuosien 2003-2013 aikana. Tutkimuksessa ei löydetty yhteyttä hormonikierukan käytön ja rintasyöpäesiintyvyyden välillä. Tapaus- verrokkitutkimuksena toteutettuun tutkimukseen osallistui yhteensä 40 678 Maccabi Healthcare Services (MHS)-naisjäsentä, jotka olivat tutkimusajankohdan aikana 40-50- vuotiaita: 13 354 tapaus ja 27 324 verrokkia. Tapauksiin lukeutuivat jäsenet, joilla oli käytössä hormonikierukka, ja jokaista tapaus kohti valittiin kaksi kohorttia, jotka valittiin iän perusteella (± 2 vuotta tapauksen iästä), ja jotka eivät olleet käyttäneet hormonikierukkaa. Tapaukset tai verrokkit eivät olleet ennen tutkimusta tai tutkimuksen ensimmäisten kuuden kuukauden aikana sairastaneet rintasyöpää eivätkä he olleet käyttäneet viimeisimmän viiden vuoden aikana tai vuoteen 2015 asti hormonihoidoja tai vastaanottaneet profylaktista tamoksifeenihoitoa. Tapauksen seuranta-aika alkoi hormonikierukan asettamisesta ja verrokkien kun he saavuttivat iän, jona heitä vastaava tapaus asetti hormonikierukan. Tiedot naisten diagnooseista ja hoidoista kerättiin Maccabi Healthcare Services- organisaation tiedoista. Tutkimuksen aikana esiintyneiden kasvainten ominaisuuksia ja hoitoja verrattiin myös ryhmien välillä. (Siegelmann- Danieli ym. 2018)

Tutkimuksen tulokset analysoitiin viiden vuoden ikäryhmissä. Tapausten keski-ikä vuosien 2003- 2013 aikana oli 44,1 vuotta ja kohorttien 44,9 vuotta ja tapausten keskimääräinen seuranta- aika oli 6,5 vuotta ja verrokkien 9,6 vuotta. Seuranta- aikana yhteensä 223 rintasyöpätapausta diagnosoitiin hormonikierukka-käyttäjryhmässä ja 565 rintasyöpätapausta verrokkiryhmässä. Keskimääräinen aika seurannan alusta rintasyöpädiagnosiin oli hormonikierukkakäyttäjillä 4,3 vuotta ja verrokkiryhmässä 5,0 vuotta ($p=0,0038$). Viiden vuoden kuluttua seurannan alusta, sekä tapauksista että verrokeista 1,0 % oli saanut rintasyöpädiagnosin. Näistä tapausten 136:sta rintasyöpädiagnosista 16 oli DCIS- diagnooseja ja loput 120 invasiivisia rintasyöpiä ja vastaavasti verrokkien 283:sta rintasyöpädiagnosista 42 oli DCIS- diagnooseja ja 241 invasiivisia rintasyöpiä. Tutkimuksen tuloksia laskiessa huomattiin, että kokonaisvaltaisen rintasyöpäriskin ja hormonikierukan käytön välillä ei ollut kliinisesti merkitsevää yhteyttä, toisin kuin invasiivisen rintasyöpäriskin välillä: tuloksista huomattiin, että hormonikierukkakäyttäjillä saattaisi olla suurempi riski sairastua invasiiviseen rintasyöpään kuin verrokeilla, mutta tämä tulos ei kuitenkaan aivan tavoita tilastollisen merkitsevyyden rajaa ($p=0,051$). Tämä taipumus näkyi parhaiten tutkimukseen osallistuneiden nuorempien joukossa: 40-45- vuotiailla naisilla tilastollisesti merkitsevä tulos löydettiin hormonikierukkakäyttäjien ja verrokkien välillä viiden vuoden seurannan jälkeen, jolloin hormonikierukkakäyttäjillä oli 0,88 % riski sairastua invasiiviseen rintasyöpään ja verrokeilla vastaavasti 0,69 % riski ($p=0,014$). (Siegelmann- Danieli ym. 2018)



Kuva 3. Riski sairastua rintasyöpään (a), DCIS (b) ja invasiiviseen rintasyöpään (c) tapauksille (LNG-IUS users eli hormonikierukkakäyttäjät) ja verrokeille (Siegelmann- Danieli ym.

Tutkimuksen tekijöiden mukaan tutkimuksen rajoittaviin tekijöihin kuuluvat sen retrospektiivinen, satunnaistamaton asetelma sekä valintaharha koskien klinikkojen ehkäisimen valintaa naisille, joilla on perheessä rintasyöpähistoriaa. Tietoa hormonikierukoiden indikaatioista ei saatu tutkimuksessa selville, mutta yleisesti 90 % israelilaisista hormonikierukkakäyttäjistä käyttää sitä ehkäisy tarkoitukseen. Hormonikierukkakäyttäjät käyttivät hormonikierukkaa joko raskauden

ehkäisyyn tai menorrhagian hoitoon, joten voidaan olettaa, että suurin osa tapauksista oli perimenopausaalisia. Verrokkien menopausaalista statusta ei otettu tutkimuksessa huomioon, mutta tiedetään, että Israelissa keskimääräinen menopaussi-ikä on 51 vuotta. Hormonikierukkaa käyttäneistä naisista vain muutamalle oli asennettu useampi hormonikierukka. Yhteenvetona tuloksissa ei löydetty ryhmien välillä kliinisesti merkittävää yhteyttä invasiivisen rintasyöpäriskin tai DCIS- riskin kannalta. Tutkimustulos antaa kuitenkin viitteitä 40-45- vuotiaiden hormonikierukkaa käyttävien naisten suuremmasta riskistä sairastua invasiiviseen rintasyöpään. (Siegelmann- Danieli ym. 2018)

5.3 Postmenopausaalinen status

Aikaisemmat tutkimustulokset koskien postmenopausaalisia hormonihoidoja ja rintasyöpäesiintyvyyttä antavat viitteitä pitkäaikaisten hormonihoidojen rintasyöpäriskiä lisäävästä vaikutuksesta. Lisääntynyt rintasyöpäriski on tärkein hormonikorvaushoidojen haittavaikutus. Useamman tutkimuksen mukaan pelkkä estrogeenihoito ei lisää rintasyöpäriskiä yhtä paljon kuin estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoito ja rintasyöpäriskin kannalta tiboloni vaikuttaisi olevan turvallisempi vaihtoehto. (Tiitinen 2010) Tuoreessa, vuonna 2019 julkaistussa meta-analyysissä, jossa tutkittiin eri hormonikorvausmuotojen vaikutusta rintasyöpäriskiin, havaittiin uutena tietona, että myös pelkkä estrogeeni lisää rintasyöpäriskiä. Estrogeenin aiheuttama riski ei kuitenkaan ollut yhtä suuri kuin estrogeenin ja progestiinin yhdistelmähoidon aiheuttama rintasyöpäriski. (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2019) Hormonihoidot lisäävät erityisesti lobulaarisen rintasyövän riskiä, mutta näyttäisivät joidenkin tutkimusten mukaan suurentavan myös duktaalista rintasyöpäriskiä (Dossus ja Benusiglio 2015, Soini ym. 2016). Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study tutki hormonikorvaushoidojen vaikutusta 11 667 kuopiolaisnaisen kokonaiskuolleisuuteen ja rintasyöpäkuolleisuuteen. Sen mukaan yli viiden vuoden hormonikorvaushoito lisäsi rintasyöpäkuolleisuutta ilman vaikutusta kokonaiskuolleisuuteen. (Pentti ym. 2006) Heli Lyytisen tutkimusryhmän aikaisempien kohorttitutkimusten tuloksena todettiin sekä estrogeenihoidon että yhdistelmähoidon suurentavan rintasyöpäriskiä, joista yhdistelmähoidolla oli suurempi rintasyöpäriskiä lisäävä vaikutus. Näissä tutkimuksissa jäi huomioimatta sekoittavia tekijöitä eikä hormonikierukan vaikutusta rintasyöpäriskiin tutkittu, joten uusi tutkimus tehtiin vuonna 2010 tapaus- verrokkitutkimusasetelmalla, joka esitellään seuraavassa kappaleessa. (Lyytinen ym. 2006, Lyytinen ym. 2009)

Heli Lyytisen ym. vuonna 2010 julkaistussa tapaus- verrokkitutkimuksessa tutkittiin postmenopausaalisen hormoniterapian yhteyttä rintasyöpäriskiin suomalaisnaisilla. Kaikki suomalaisnaiset, jotka sairastuivat invasiiviseen rintasyöpään 50-62- vuoden iässä vuosien 1995-2007 aikana, toimivat tutkimuksen tapauksina ja jokaista tapausa kohti valittiin satunnaisesti kolme saman ikäistä (± 1 kuukausi) ja tapauksen diagnoosihetkellä rintasyövätöntä verrokkia. Yhteensä tutkimukseen osallistui 9 956 tapausa ja 29 868 verrokkia. Heidän tietonsa saatiin Suomen Syöpärekisteristä ja Väestörekisteristä ja heidän hormoniterapioiden käyttöä koskevat tietonsa Kansaneläkelaitoksesta. Vain naiset, jotka olivat ostaneet hormonihoidokureja viimeisen kuuden kuukauden aikana, otettiin mukaan tutkimukseen. Myös synnytystiedot ja tiedot asuinalueista saatiin rekistereistä. Sekoittavat tekijät, jotka otettiin huomioon tutkimustuloksissa, olivat ikä ensisynnytyksen aikana, pariteetti sekä asuinalue. (Lyytinen ym. 2010)

Tuloksissa todettiin, että rintasyöpäpotilaiden keskuudessa oli enemmän lapsettomia verrattuna verrokkeihin ja että rintasyöpäriski oli puolet pienempi naisilla, joiden ensisynnytyksikä oli alle 25 vuotta ja joilla oli viisi lasta verrattuna lapsettomiin. Rintasyöpäesiintyvyyttä oli tuloksien mukaan suurempaa Keski- ja Etelä- Suomessa verrattuna pohjoisempaan Suomeen. Tapaukset olivat käyttäneet useammin hormoniterapiaa kuin verrokkit (45 % ja 39,9 %). Yhdistelmähoito oli yleisempää tapauksien kuin verrokkien kesken. Noin 14 %:lla hormoniterapiaa käyttäneistä oli käytössä hormonikierukka. (Lyytinen ym. 2010)

Hormonihoidoista estradiolihoito, sekä oraalisesti että transdermaalisesti, ja oraalisesti annosteltava progesteronihoito eivät vaikuttaneet rintasyöpäriskiin. Yhdistelmähoito suurensi rintasyöpäriskiä jaksollisesti annosteltuna (kerran kuukaudessa progesteronivalmiste) jo kolmen vuoden käytön jälkeen ja riski kasvoi käyttöajan myötä: viiden vuoden käytön jälkeen rintasyöpäriski oli 1,7- kertainen. Myös jatkuvakäyttöinen yhdistelmähoito lisäsi tulosten mukaan rintasyöpäriskiä ja tämä riski kasvoi käyttöajan myötä: viiden vuoden käytön jälkeen rintasyöpäriski oli yli kahdenkertainen. Tibolonin käyttö oli myös yhteydessä suurentuneeseen rintasyöpäriskiin. Hormonikierukan käyttö ilman estrogeenihoitoa lisäsi rintasyöpäriskiä yli 1,5- kertaisesti. Hormonikierukan ja oraalisesti tai transdermaalisesti annostellun estrogeenin yhdistelmähoito suurensi rintasyöpäriskiä yli kahdenkertaisesti jo kolmen käyttövuoden jälkeen ja rintasyöpäriskiksi viiden vuoden käytön jälkeen saatiin 2,79- kertainen riski. (Lyytinen ym. 2010)

Taulukko 6. Relatiivinen rintasyöpäriski (OR) postmenopausaalisilla naisilla, joilla on käytössä hormonikierukan ja estrogeenin yhdistelmähoito käyttöajan mukaan (Lyytinen ym. 2010)

vuotta	tapaukset	verrkoit	OR 1	95 % CI	<i>p</i>
< 3	117	245	1,65	1,32 – 2,06	0,001
3 < 5	75	110	2,38	1,76 – 3,21	0,001
≥ 5	95	117	2,79	2,12 – 3,67	0,001

1 Vertailuryhmänä toimivat naiset, jotka eivät ole käyttäneet hormoniterapiaa. Relatiivinen riski on mukautettu iän, pariteetin, ensisynnytysien sekä asuinalueen mukaan.

Kirjoittajien mukaan tutkimustulokseen voi olla monta syytä, joista valikoitumisharha voisi olla yksi mahdollinen: naisille, jotka kuuluvat rintasyövän riskiryhmään, saatetaan määrätä helpommin hormonikierukoita sen paikalliseksi ajatellun vaikutuksen takia. Tämä ei kuitenkaan ole varmaa tietoa, ja ajateltua suurempi hormonikierukan systemaattinen vaikutus voi olla toinen syy tutkimustulokselle. Muita rintasyövän riskitekijöitä, kuten painoa, hormonaalisia tekijöitä sekä suvun rintasyöpähistoriaa, ei otettu tutkimuksessa huomioon ja siten ne saattoivat toimina tuloksen sekoittavina tekijöinä. Hormonikierukan käyttöaikaa sitä käyttäneillä naisilla ei otettu huomioon tutkimuksessa, mutta koska käyttäjätyytyväisyys hormonikierukkaa käyttäneillä naisilla on yleisesti korkea, voidaan olettaa, että kierukka on ollut käytössä sen käyttöajan, eli vähintään viisi vuotta (Backman 2007). (Lyytinen ym. 2010)

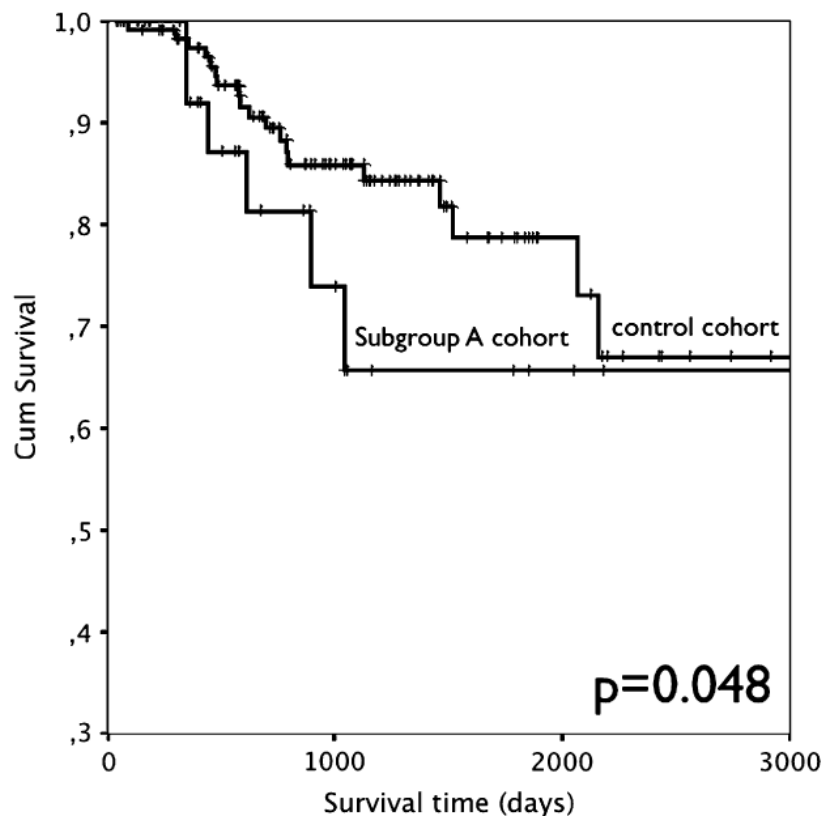
6 HORMONIKIERUKKA RINTASYÖPÄPOTILAALLA

Hormonikierukan vaikutuksista naisilla, joilla on diagnosoitu rintasyöpä, ei ole vielä paljon tutkimuksia. Hormonikierukalla on monta käyttöindikaatiota (ehkäisy, menorrhagian hoito ja vaihdevuosien hormonikorvaushoito), jotka koskevat rintasyöpäpotilaita yhtä lailla kuin muita naisia. Vaikeista vaihdevuosioireista kärsivät naiset, jotka ovat sairastaneet rintasyövän, ovat saaneet apua oireisiinsa estrogeenin ja hormonikierukan yhdistelmästä, ja havaintotutkimusten mukaan yli puolet rintasyöpään sairastuneista naisista (57,9 %) harkitsivat tai aloittaisivat hormonikorvaushoidon (Trinh ym. 2006).

Hormonikierukan vaikutusta rintasyövän uusiutumiseen tutkittiin Trinh ym. toimesta kuudessa sairaalassa Belgiassa vuonna 2008. Tähän retrospektiiviseen kohorttitutkimukseen osallistui 79 rintasyöpäpotilasta, jotka käyttivät hormonikierukkaa ja 120 rintasyöpäpotilasta kontrolleiksi, joilla ei ollut hormonikierukkataustaa. Kaikki tutkimukseen osallistuneet naiset valittiin tarkasti diagnoosihetken iän perusteella, syövän levinnäisyysasteen (sekä histologisen että TNM-luokituksen perusteella) ja erilaistumisasteen sekä hoidon perusteella. Hormonikierukkaa käyttäneistä naisista 97,4 % oli premenopausaalisessa statuksessa, joten kontrolliryhmään valittiin pääasiassa diagnoosihetkellä premenopausaalisessa statuksessa olevia naisia. Hormonikierukkaa käyttävät rintasyöpäpotilaat jaettiin lisäksi kahteen alaryhmään: niihin, joilla oli hormonikierukka käytössä ennen diagnoosia ja jatkoivat hormonikierukan käyttöä diagnoosin jälkeen (38 rintasyöpäpotilasta) ja niihin, jotka ottivat hormonikierukan käyttöön vasta rintasyöpähoitojen jälkeen tai samanaikaisesti kun he käyttivät adjuvanttia anti- hormonaalista terapiaa (41 rintasyöpäpotilasta). Tapausten sisäänottokriteereihin kuului rintasyöpädiagnoosin lisäksi tauditon ajanjakso diagnoosin jälkeen, jolloin naiset käyttivät hormonikierukkaa ja jolloin heillä ei ollut metastaaseja, rintasyövän lokaalista uusiutumista tai kontralateraalista rintasyöpää. Naisista yli puolet (63 %) oli ottanut hormonikierukan käyttöön ehkäisymielessä. (Trinh ym. 2008)

Hormonikierukkaa käyttäviä naisia seurattiin 2,8 vuoden ajan ja kontrolliryhmää 2,9 vuoden ajan. Tuloksena löydettiin suurempi uusiutumisriski hormonikierukkaa käyttävillä naisilla kuin kontrolliryhmällä. Hormonikierukkaa käyttävillä naisilla 21,5 %:lla rintasyöpä oli uusiutunut seuranta-aajan aikana ja kontrolliryhmällä vastaavaksi prosenttiluvuksi saatiin 16,6 % Tämä tulos ei kuitenkaan ole tilastollisesti merkitsevä. Alaryhmässä, johon kuului hormonikierukkaa ennen rintasyöpädiagnoosia käyttäneet naiset, rintasyövän uusiutumisriski oli yli kolminkertainen (AHR

3,39, CI 95 % 1,01 – 11,35) verrattuna kontrolliryhmään ja alaryhmässä, jossa naiset olivat asennuttaneet hormonikierukan rintasyöpädiagnoosin jälkeen, rintasyöpäriski oli noin 50 % (AHR 1,48) suurempi kuin kontrolliryhmällä. Rintasyöpädiagnoosin jälkeen hormonikierukan ottaneella alaryhmällä ei p- arvon mukaan ole kontrolliryhmään verrattuna suurempaa rintasyövän uusiutumiseriskiä. Alaryhmällä, joka käytti hormonikierukkaa ennen rintasyöpädiagnoosia ja jatkoi sen käyttöä, oli suurempi rintasyövän uusiutumisen riski kuin toisella alaryhmällä. Tämä tulos on kliinisen merkittävyyden rajalla. Tässä ryhmässä kaikilla, joilla rintasyöpä oli uusiutunut, oli metastasoitunut rintasyöpä. Toisen alaryhmän uusiutuneista rintasyöivistä 30 % olivat metastasoituneita ja loput 70 % lokaalisia. Alaryhmä, joka käytti hormonikierukkaa ennen rintasyöpädiagnoosia, saivat enemmän kemoterapiaa verrattuna toiseen alaryhmään. Alaryhmien uusiutuneiden rintasyöpien hormonireseptorit eivät eronneet toisistaan. (Trinh ym. 2008)



Kuva 4. Kaplan Meier- selviytymiskäyrä: alaryhmä A eli naiset, joilla oli hormonikierukka jo ennen rintasyöpädiagnoosia ja jatkoivat sen käyttöä rintasyöpädiagnoosin jälkeen ja kontrolliryhmä (Trinh ym. 2008)

Tutkimuksen yhteenvedona voidaan todeta, että niillä alaryhmän naisilla, joille asennettiin hormonikierukka ennen rintasyöpädiagnoosia ja jotka jatkoivat sen käyttöä rintasyöpädiagnoosin jälkeen, oli suurempi rintasyövän uusiutumisen riski verrattuna kontrolliryhmään ja alaryhmään, jotka aloittivat hormonikierukan käytön vasta rintasyöpädiagnoosin jälkeen. Tämän ryhmän uusiutuneet rintasyövät olivat myös ennusteeltaan huonompia verrattuna kontrolliryhmän ja toisen alaryhmän uusiutuneisiin rintasyöpiin. (Trinh ym. 2008)

Trinh ym. pohtivat tutkimuksessaan, että tutkimuksen tulos saattaisi johtua siitä, että rintasyövät, jotka kehittyvät suuremman levonorgestreelipitoisuuden vaikuttamana olisivat aggressiivisempia. On tutkittu, että hormonaaliset altistukset vaikuttavat syöpien kehitykseen. Women's Health Initiative-tutkimus vertaili hormoniterapian vaikutuksen alaisena kehittyneitä syöpiä plasebo-ryhmän syöpiin. Syöpäkasvaimet, jotka kehittyvät hormoniterapia-altistuksen alaisena, olivat suurempia ja kehittyivät nopeammin kuin plasebo-ryhmässä. Imusolmukemetastaasit olivat yleisempiä syövissä, jotka kasvoivat hormoniterapian alaisena. Kasvainten histologisessa rakenteessa, erilaistumisasteessa tai hormonireseptoreissa ei ollut eroja hormoniterapia-käyttäjien ja plasebo-ryhmän välillä. (Chlebowski ym. 2003) Tuloksien perusteella artikkelissa pääteltiin, että alaryhmässä, joka käytti hormonikierukkaa ennen rintasyöpädiagnoosia ja jossa esiintyi enemmän metastasoitunutta rintasyöpää, voisi olla suurempi mortaliteetti verrattuna toiseen alaryhmään. Tämä voisi mahdollisesti luoda tutkimusharhan. (Trinh ym. 2008)

Kirjoittajien mukaan tutkimuksella oli jonkin verran rajoittavia tekijöitä ja siten he kehottivat arvioimaan tutkimusta kriittisesti. Näihin rajoittaviin tekijöihin kuului heidän mukaansa pieni otos ja lyhyt seuranta-aika, jokin sekoittava tekijä, tulosten laajat luottamusvälit sekä sen retrospektiivinen otos, joka olisi ollut väestötöksena parempi. (Trinh ym. 2008)

7 POHDINTA

Seuraavissa kappaleissa pohditaan erikseen jokaisen referoidun tutkimuksen vahvuuksia ja heikkouksia.

Jareid ym. 2018 tutkimuksen suuresta, kokonaisväestöön perustuvasta otoskoosta sekä pitkästä seuranta-ajasta huolimatta siitä löytyi jonkin verran evidenssiä huonontavia tekijöitä. Naisten menopausaalisen status otettiin tutkimuksessa huomioon ainoastaan seurannan alussa, jonka aikana (12,5 vuotta) menopausaalistatus muuttui oletettavasti monella naisella heidän ollessa 41-76- vuotiaita seurannan alussa. Hormonikierukkakäyttäjistä 56 % ja kontrolliryhmästä 35 % oli 41-50- vuotiaita tutkimuksen alkaessa. Hormonikierukan käyttäjistä menopausaalistatus oli tuntematon 30 %:lla. Artikkelin kirjoittajien mainitsema hormonikierukkakäyttäjien pienempi keski-ikä verrattuna kontrolliryhmän naisiin voi myös aiheuttaa harhaa tutkimustuloksissa rintasyöpäriskin suurentuessa iän myötä. Muiden hormonaalisten ehkäisimien kuin oraalisten ehkäisimien käyttöä ei otettu huomioon rintasyöpäriskiä laskettaessa eikä käytettyjen oraalisten ehkäisimien hormonaalista sisältöä tarkennettu. Eri hormonaalisten ehkäisimien aiheuttama rintasyöpäriski vaihtelee valmisteiden myötä, joten tutkimuksen naisten käyttämät hormonaaliset tuotteet saattaisivat aiheuttaa tutkimusharhan.

Dinger ym. kirjoittivat artikkelissaan (Dinger ym. 2011), että tutkimuksen evidenssi riittää poissulkemaan hormonikierukan aiheuttaman 1,5- kertaisen rintasyöpäriskin ja näin ollen kumoamaan heidän nollahypoteesinsa. Tutkimuksella on suuri otoskoko ja tapaus- sekä vertailuväestön riskiprofiilit ovat samankaltaisia, mutta tutkimuksessa on jonkin verran harhalähteitä kuten muistiharhaa kyselylomakkeesta sekä ennen tutkimuksen alkua tapahtuneista kuolemista johtuen. Näiden harhalähteiden oletetaan kuitenkin olevan suhteellisen pieniä ja kyseisen tutkimuksen näytön asteen olevan suhteellisen vahva.

Tiina Backman ym. vuonna 2005 julkaistun tutkimuksen näytön aste on artikkelin mukaan II. Tutkimuksen otoskoko on suuri ja seuranta- aika melko pitkä (vuodet 1990-2000), mutta rintasyöpäsiintyvyyden vertailu ainoastaan yhteen vuoteen (1998) voisi aiheuttaa harhaa tuloksissa. Tutkimukseen osallistuneet naiset olivat 30-54- vuotiaita, mutta heidän keski-iän ollessa 35,4 vuotta seurannan alussa voidaan ajatella, että suurin osa naisista oli premenopausaalisia

tutkimuksen aikana. Tutkimuksessa ei otettu huomioon rintasyöpäriskiä vaikuttavia tekijöitä, jotka saattavat toimia sekoittavina tekijöinä tuloksissa. Naisista, jotka alkoivat käyttää hormonikierukkaa vuosien 1990-1993 aikana, 72,7 % palauttivat pyydetyksi hormonikierukkapaukkauksena mukana tulleen lomakkeen, joten lomakkeeseen vastaamatta jättäneet naiset voisivat aiheuttaa tuloksissa harhaa.

Soinin ym. vuonna 2014 julkaistun tutkimuksen näytön aste on artikkelin mukaan II. Tutkimus on ainoa, joka löysi yhteyden hormonikierukan ja rintasyöpäesiintyvyyden välillä premenopausaalisilla naisilla. Tutkimuksen otoskoko on iso ja seuranta- aika pitkä, mutta sen spesifinen käyttäjäryhmä ja sekoittavien tekijöiden huomiotta jättäminen heikentää tutkimuksen evidenssiä. Kyseinen tutkimus ottaa huomioon naisten käyttämien hormonikierukoiden määrän, mutta hormonikierukoiden käyttöaikaa ei saatu selville. Myöhemmässä, vuonna 2016 julkaistussa artikkelissa, Soini ym. tutki spesifisemmin hormonikierukan yhteyttä eri rintasyöpien histologisiin alatyyppeihin. Tutkimusten evidenssiä vahvistaa tutkimuksen Syöpärekisteristä sekä Kansaneläkelaitoksesta saadut tiedot, joiden tiedot kattavat lähes 100 % suomalaisista, mutta tutkimuksen sekoittavien tekijöiden sivuuttaminen voi aiheuttaa harhaa tuloksissa. Toisaalta tutkimuksen suuri otoskoko (93 843 naista) saattaisi kumota tämän harhan ja siten tutkimuksen evidenssin voidaan todeta olevan suhteellisen vahva.

Siegelmann- Danieli ym. vuonna 2018 julkaistun tutkimuksen otoskoko on suuri ja tutkimukseen osallistuneitten naisten indikaatiot hormonikierukan käytölle vastaavat hyvin kokonaisväestön hormonikierukan käyttöä. Otoskoko ei perustu kokonaisväestöön, mutta sen koon perusteella voidaan pitää otosta kokonaisväestöä edustavana. Tutkimuksen naisten muiden eksogeenisten hormonien kuin hormonikierukan käyttö on otettu huomioon, mutta muita rintasyöpäriskiä vaikuttavia tekijöitä ei huomioitu tutkimuksessa ja saattavat aiheuttaa tutkimusharhaa. Tutkimuksen verrokeilla oli pidempi seuranta- aika kuin hormonikierukakäyttäjillä (9,6 vuotta vs. 6,5 vuotta). Koska rintasyöpäesiintyvyys kasvaa merkittävästi perimenopausaalisten naisten keskuudessa, voidaan ajatella, että verrokkien rintasyöpien määrä on tuloksissa virheellisen suuri.

Lyytisen ym. vuonna 2010 julkaistun kokonaisväestöön perustuvan tutkimuksen iso otoskoko ja pitkä seuranta-aika antaa tutkimukselle hyvän pohjan tutkimuksen näytön kannalta. Rekistereistä sekä Kansaneläkelaitokselta saatujen tietojen ansiosta tutkimuksessa vältetään muistiharhasta, mutta tekijöitä, jotka vaikuttavat rintasyöpäriskiä, ei otettu kovin laajasti huomioon mukautettuja rintasyöpäriskijä laskiessa ja saattavat siten aiheuttaa harhaa tutkimustuloksissa. Tutkimuksen

tulokset olivat monelta osin samankaltaisia aiempien tutkimusten tuloksiin verrattuna, mutta ne eroavat estrogeenin aiheuttaman rintasyöpäriskin osalta verrattuna Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer- tutkimuksessa tehtyyn meta- analyysiin (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2019). Tämä meta-analyysi antaa oletettavasti vahvaa näyttöä aiheesta, mikä on syytä muistaa tutkimusta lukiessa.

Trinh ym. vuonna 2008 julkaistun tutkimuksen otoskoko on pieni ja seuranta- aika vaatimaton, sillä joissakin tutkimuksissa hormonikierukan vaikutus rintasyöpäesiintyvyyteen on näkynyt vasta viiden vuoden käyttöajan jälkeen (Soini ym. 2016). Tutkimuksessa otettiin huomioon joitakin rintasyöpäriskin vaikuttavia tekijöitä, mutta moni riskitekijä jäi tutkimuksessa huomioimatta ja saattavat siten aiheuttaa tutkimusharhaa. Tuloksien laajat luottamusvälit vähentävät tutkimustulosten luotettavuutta. Inklusiokriteerit olivat päteviä ja kontrollit oli valittu rintasyövän kannalta asianmukaisesti. Tutkimustulosten mukaan vaikuttaa siltä, että rintasyövät, jotka kehittyvät levonorgestreelin alaisena, ovat aggressiivisempia ja ennusteeltaan huonompia verrattuna kontrolliryhmän rintasyöpiin ja että levonorgestreeli aiheuttavaa rintasyövän uusiutumista.

Monesta laadukkaasta tutkimuksesta huolimatta hormonikierukan merkitys rintasyövän ilmaantuvuudessa on yhä ristiriitainen. Koska hormonikierukan käytön laajentuminen nuorten naisten keskuuteen on uusi asia ja koska hormonikierukan vaikutus rintasyöpäesiintyvyyteen on yhä epäselvä, on hyvin tärkeää tutkia aihetta lisää. Myös kasvava käyttäjäryhmä ja rintasyövän esiintyvyyden kasvu herättää huolen hormonikierukan syöpävaikutuksista. Tulevaisuudessa esimerkiksi satunnaistettu kontrolloitu koe (RCT) olisi sopiva, joskin vaativa tutkimusasetelma sen tarjoaman korkean näytön asteen vuoksi.

Tutkimuksia hormonikierukan käytöstä rintasyöpäpotilailla on yhä hyvin niukasti: vain yksi tutkimus Trinh ym. johdolla on selvittänyt hormonikierukan vaikutusta rintasyövän uusiutumiseen (Trinh ym. 2008). Vahva tutkimusnäyttö vaatii usean menetelmällisesti laadukkaan tutkimuksen, joiden tulokset ovat samansuuntaisia, joten lisää tutkimuksia aiheesta tarvitaan (Näytön asteen luokitus Käypä hoito -suosituksissa: Käypä hoito- suositus 2019). Tutkimuksia tamoksifeeni- hoidetuista rintasyöpäpotilaista, jotka käyttävät hormonikierukkaa löytyy enemmän, ja vuonna 2013 tehdyn RCT- tutkimuksen mukaan hormonikierukalla ei ole tamoksifeeni- hoitoa saaneilla rintasyöpäpotilailla rintasyöpäuusiutumista lisäävää vaikutusta (Wong ym. 2013). On kuitenkin tärkeää tutkia hormonikierukan aiheuttamaa rintasyövän uusiutumista rintasyöpäpotilailla, jotka eivät käytä hormonaalista syöpähoitoa, sillä syövän hormonaalinen hoito pienentää rintasyövän

uusiutumisriskiä. Monelle rintasyöpäpotilaalle ja naisille, joilla on suurentunut rintasyöpäriski, suositellaan hormonikierukkaa sen vähäisen systeemivaikutuksen takia ja tämän seurauksena moni rintasyöpäpotilas ja suuren rintasyöpäriskin naiset ovat käyttäneet hormonikierukkaa. Tämä on kuitenkin nykytiedon valossa oleva suositus, eikä hormonikierukan käytön seurauksista rintasyöpäpotilailla ole tarpeeksi näyttöä. Olisi tärkeää tutkia lisää hormonikierukan vaikutusta rintasyöpäpotilailla, jotta saataisiin varmistus siitä, ettei hormonikierukalla ole rintasyövän ennustetta heikentävää vaikutusta kuten uusiutumisriskiä lisäävää tai syövän kasvua lisäävää vaikutusta tai jos huonontava vaikutus havaitaan, osattaisiin tulevaisuudessa hoitaa rintasyöpäpotilaita paremmin ja ehkäistä rintasyövän uusiutumista. Myös tutkimuksia postmenopausaalisten rintasyöpäpotilaiden hormonikierukan käytön vaikutuksesta rintasyövän uusiutumiseen tarvitaan tulevaisuudessa, sillä Trinh ym. tutkimuksessa valtaosa naisista olivat premenopausaalisia (Trinh ym. 2008).

Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellun tutkimusnäytön perusteella hormonikierukan käyttöön rintasyöpäpotilailla täytyy alkaa suhtautua aiempaa varovaisemmin ja suositella potilaalle mieluummin kuparikierukkaa tai sterilisaatiota. Lisätutkimuksia aiheesta kuitenkin tarvitaan, jotta saadaan varmuutta hormonikierukan vaikutuksista rintasyövän uusiutumiseen ja jotta voidaan tehdä rintasyöpäpotilaan edun kannalta paras päätös.

8 LÄHTEET

- Andersson K, Batar I, Rybo G. Return to fertility after removal of a levonorgestrel releasing intrauterine device and Nova T. *Contraception* 1992;46:575–584.
- Andersson K, Odland V, Rybo F. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (NovaT) IUDs during five years of use: a randomised comparative trial. *Contraception* 1994;49:56-72.
- Backman T, Rauramo I, Jaakkola K ym. Use of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System and Breast Cancer. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY* 2005;106:813-7.
- Backman T. User satisfaction, efficacy and safety of the levonorgestrel intrauterine contraceptive system. Väitöskirja. Turun yliopisto 2007.
- Chlebowski R, Hendrix S, Langer R ym. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;289:3243–53.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *The Lancet* 2019;394:1159-1168.
- Dinger J, Bardenheuer K, Do Minh T. Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. *Contraception* 2011;83:211-217.
- Dossus L, Benusiglio P. Lobular breast cancer: Incidence and genetic and non-genetic risk factors. *Breast Cancer Res* 2015;17:37.
- Fabre A, Fournier A, Mesrine S ym. Progestagens use before menopause and breast cancer risk according to histology and hormone receptors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2723-8.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R ym. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2014;136:359 – 86 .
- Gardner FJ, Konje JC, Abrams KR ym. Endometrial protection from tamoxifen-stimulated changes by a levonorgestrel-releasing intrauterine system: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:1711–7.
- Haimov-Kochman R, Amsalem H, Adoni A, Lavy Y, Spitz I. Management of a perforated levonorgestrel-medicated intrauterine device— a pharmacokinetic study: case report. *Hum Reprod* 2003;18:1231–3.
- Hall J. GUYTON AND HALL TEXTBOOK OF MEDICAL PHYSIOLOGY. 13. painos. Philadelphia: Elsevier 2016. 1043- 1046.
- Halttunen- Nieminen M, Piltonen T. Progestiinihkäisytabletit. Kirjassa Tapanainen J, Heikinheimo O, Mäkilä K (toim.). Naistentaudit ja synnytykset. Duodecim, 2019.
- Heikkilä P. Rintasyöpä. Kirjassa Mäkinen M, Carpén O, Kosma V-M, Lehto V-P, Paavonen T, Stenbäck F. (toim.) Patologia. Duodecim, 2012.
- Heliövaara-Peippo S, Ritva Hurskainen R, Paavonen J. Hormonikierukka on muuttanut naisten elämänlaatua ja terveyttä. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 2013;129:565-6.
- Heliövaara-Peippo S. Hysterectomy and levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of menorrhagia: a 10-year randomized comparative trial. Väitöskirja. Helsingin yliopisto 2012.
- Higgins J, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 4. painos. John Wiley & Sons 2011.
- Huovinen R. Rintasyöpä. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 2017;133:689-72
- Lindh I, Skjeldestad F, Gemzell-Danielsson K ym. Contraceptive use in the Nordic countries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:19–28.
- Jareid M, Thalabard J. C, Aarflot M, Bøvelstad H, Lund E, Braaten T. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the NOWAC Study. *Gynecologic oncology* 2018;149:127-132.
- Kaislasuo J, Suhonen S, Heikinheimo O. Kenelle kierukkaehkäisy sopii? Suomen lääkärilehti 2016;24:1767-1771.
- Leminen H, Heliövaara-Peippo S, Halmesmäki K ym. The effect of hysterectomy or levonorgestrel-releasing intrauterine system on premenstrual symptoms in women treated for menorrhagia: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:318–25.
- Lockhat FB, Emembolu JE, Konje JC. Serum and peritoneal fluid levels of levonorgestrel in women with endometriosis who were treated with an intrauterine contraceptive device containing levonorgestrel. *Fertil Steril* 2005;83:398–404.
- Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M ym. Five years' experience with levonorgestrel-releasing IUDs. *Contraception* 1986;33(2):139-48.

- Luukkainen T. The Levonorgestrel intrauterine system: therapeutic aspects. *Steroids* 2000;65:699–702.
- Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet Gynecol* 2006;108:1354–60.
- Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using oestradiol-progestagen therapy. *Obstet Gynecol* 2009;113:65–73.
- Lyytinen H, Dyba T, Ylikorkala O, Pukkala E. A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: intrauterine system carries a risk as well. *International Journal of Cancer* 2010;126:483–489.
- Mirkin S, Wong BC, Archer DF. Effect of 17 beta-estradiol, progesterone, synthetic progestins, tibolone, and tibolone metabolites on vascular endothelial growth factor mRNA in breast cancer cells. *Fertil Steril* 2005;84:485–91.
- Nilsson C-G, Lähteenmäki P, Robertson DN, Luukkainen T. Plasma concentrations of levonorgestrel as a function of the release rate of levonorgestrel from medicated intra-uterine devices. *Acta Endocrin* 1980a;93:380-384.
- Nilsson CG, Lähteenmaki P, Luukkainen T. Levonorgestrel plasma concentrations and hormone profiles after insertion and after one year of treatment with a levonorgestrel-IUD. *Contraception* 1980b;21:225–33.
- Nilsson C-G, Luukkainen T. Improvement of a d-norgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1976;15:295-306.
- Näytön asteen luokitus Käypä hoito -suosituksissa [verkkodokumentti]. *Duodecim Käypä hoito- suositus*. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2019. Viitattu 15.11.2019.
- O'Connor KA, Ferrell R, Brindle E, Trumble B, Shofer J, Holman DJ, Weinstein M. Progesterone and ovulation across stages of the transition to menopause. *Menopause* 2009;16:1178–1187.
- Pakarinen P, Lähteenmaki P, Rutanen EM. The effect of intrauterine and oral levonorgestrel administration on serum concentrations of sex hormone- binding globulin, insulin and insulin-like growth factor binding protein-1. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:423–8.
- Pentti K, Honkanen R, Tuppurainen M, Sandini L, Kröger H, Saarikoski S. Hormone replacement therapy and mortality in 52- to 70-year-old women: the Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *European Journal of Endocrinology* 2006;154:101–107.
- Puistola U. Rintasyöpä. Kirjassa Ylikorkala Olavi, Tapanainen Juha (toim.) *Naistentaudit ja synnytykset*. Duodecim, 2019.
- Purmonen S. Progesterone Target Genes in Breast Cancer Cells. Väitöskirja. Tampereen yliopisto 2015.
- Raskauden ehkäisy [verkkodokumentti]. *Duodecim Käypä Hoito- suositus*. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Gynekologiyhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2017. Viitattu 15.11.2019.
- Raudaskoski T, Tapanainen J, Tomas E ym. Intrauterine 10 microg and 20 microg levonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic response. *BJOG* 2002;109:136–44.
- Rintasyövän valtakunnallinen diagnostikka- ja hoitosuositus 2019. Suomen Rintasyöpäryhmä ry. Verkkodokumentti.
- Ruan X, Neubauer H, Yang Y ym. Progestogens and membrane-initiated effects on the proliferation of human breast cancer cells. *Climacteric* 2012;15:467-472.
- Römer T, Linsberger D. User satisfaction with a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS): data from an international survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009;14:391–8.
- Siegelmann-Danieli N, Katzir I, Vesterman Landes J. Does levonorgestrel-releasing intrauterine system increase breast cancer risk in peri-menopausal women? An HMO perspective. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167:257–262.
- Soini T, Hurskainen R, Grénman S ym. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: A nationwide cohort study. *Acta Oncologica* 2016;55:188–192.
- Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer Risk in Women Using the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System in Finland. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY* 2014;124:292-9.
- Soysal S, Soysal M. The efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine device in selected cases of myoma-related menorrhagia: a prospective controlled trial. *Gynecol Obstet Invest* 2005;59:29–35.
- Stahlberg C, Pedersen A, Andersen Z ym. Breast cancer with different prognostic characteristics developing in Danish women using hormone replacement therapy. *Br J Cancer* 2004;91:644 – 50.
- Stoddard A, McNicholas C, Peipert JF. Efficacy and safety of long-acting reversible contraception. *Drugs* 2011;71:969–980.
- Söderqvist G. Mechanisms for differential effects between natural progesterone and synthetic progestogens on normal breast tissue. *Hormone molecular biology and clinical investigation* 2010;3:437-440.

Tiitinen A. Vaihdevuodet. Kirjassa Välimäki M, Sane T, Dunkel L (toim.). Endokrinologia. Duodecim, 2010.

Trinh XB, Peeters F, Tjalma WA. The thoughts of breast cancer survivors regarding the need for starting hormone replacement therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;124:250–3.

Trinh X, Tjalma W, Makar A, Buytaert G, Weyler J, van Dam P. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients. *Fertil Steril* 2008;90:17–22.

Tuppurainen M. Hormonikierukka. Kirjassa Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, Kantele A, Korpi E, Moilanen E, Piepponen P, Savontaus E, Tenhunen O, Vähäkangas K (toim.) Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Duodecim, 2017.

Varma R, Sinha D, Gupta JK. Noncontraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS) – a systematic enquiry and overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;125:9.

Vehmainen L. Rintasyöpä: toteaminen ja ennuste [verkkodokumentti]. Käypä hoito- suositus. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2017. Viitattu 15.11.2019.

Wong A, Chan S, Yeo W, Yu M, Tam W. Prophylactic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with breast cancer treated with tamoxifen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013;121:943–950

Xiao B, Zhou L, Zhang X, Jia M, Luukkainen T, Allonen H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception* 1990;41:353–62.