Tampereen yliopisto

Maija Tervo

NEOADJUVANTTIHOITO RINTASYÖPÄPOTILAILLA JA RINTOJEN MAGNEETTIKUVANTAMINEN TAYSISSA VUOSINA 2014–2019

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Huhtikuu 2021

TIIVISTELMÄ

Maija Tervo: Neoadjuvanttihoito rintasyöpäpotilailla ja magneettikuvantaminen Taysissa vuosina 2014–2019
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma
Huhtikuu 2021
Ohjaajat: Professori Arja Jukkola ja LT Otso Arponen

Neoadjuvanttihoitoja annetaan rintasyöpäpotilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai inflammatorinen syöpä tai tarve pienentää kasvainta ennen leikkausta. Neoadjuvanttihoitojen valintaan vaikuttaa syövän biologinen alatyyppi. Biologinen alatyyppi vaikuttaa myös hoidoista saatavaan vasteeseen. Rintojen magneettikuvantamisen (MRI) käyttöaiheita ovat muun muassa syövän levinneisyyden määrittäminen ennen leikkausta sekä neoadjuvanttihoitojen vasteen seuranta. Magneettikuvantaminen on yleistynyt kahden viimeisen vuosikymmenen aikana. Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää rintasyövän eri alatyyppien välisiä eroja patologisesti täydellisen vasteen saavuttamisessa Tampereen yliopistollisessa sairaalassa (Tays). Lisäksi tutkimuksessa kartoitetaan rintojen MRI:n käyttömääriä vuosien 2014–2019 aikana.

Tämän retrospektiivisen tutkimuksen toteuttamiseksi Taysin kuvantamisjärjestelmästä koottiin tiedot rintojen MRI:llä kuvatuista naispotilaista ja kuvantamisten lukumääristä. Kuvattujen naispotilaiden joukosta valittiin neoadjuvanttihoitoa saaneet potilaat. Taysin potilastietojärjestelmästä kerättiin demografiset ja tauteihin sekä neoadjuvanttihoitoihin liittyvät tiedot. Neoadjuvanttihoitojen vasteet eri alatyyppien välillä analysoitiin ristiintaulukoinnilla IBM SPSS Statistics 27 -ohjelman avulla.

Rintojen magneettikuvantamisia oli 2407 ja kuvannettuja potilaita 1634. Magneettikuvantamisten lukumäärä yli kaksinkertaistui kuuden vuoden aikana. Neoadjuvanttihoidon vastetta analysoitiin 123:sta kasvaimesta. Alatyyppien välillä oli merkittävää eroa; patologisesti täydellisiä vasteita saavutettiin eniten HER2-positiivisissa (52 %) ja kolmoisnegatiivissa alatyypeissä (55,2 %), luminaalisissa A -alatyypeissä täydellistä hoitovastetta ei saavutettu yhdessäkään tapauksessa (p = 0,002).

Tutkimuksen tulokset neoadjuvanttihoitojen vasteiden osalta noudattavat aikaisemman kirjallisuuden mukaisia ennakko-oletuksia. Tulokset vahvistavat HER2-positiivisten ja kolmoisnegatiivisten rintasyöpien saavan usein erinomaisen hoitovasteen annetuista neoadjuvanttihoidoista. Lisäksi rintojen magneettikuvantamisen yleistyminen on havaittavissa myös Taysissa.

Avainsanat: neoadjuvanttihoito, rintasyöpä, jäännöskasvain, magneettikuvaus

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -ohjelmalla.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO **1**
2 KIRJALLISUUSKATSAUS **2**
2.1 Rintasyövän yleisyys ja riskitekijät 2
2.2 Rintasyövän luokittelu ja alatyypit 2
2.3 Rintasyövän diagnostiikka 4
2.4 Rintasyövän hoito 6
2.4.1 Hoidon yleiset periaatteet 6
2.4.2 Neoadjuvanttihoidot 7
2.5 Rintasyövän ennuste 8
3 AINEISTO JA MENETELMÄT **10**
3.1 Tutkimusasetelma ja aineisto 10
3.2 Menetelmät 10
4 TULOKSET **11**
4.1 Magneettikuvantamisen hyödyntäminen rintadiagnostiikassa 11
4.2 Neoadjuvanttihoitojen toteutuminen ja hoitovaste 11
5 POHDINTA **18**
LÄHTEET **20**

1 JOHDANTO

Rintasyöpä on naisten yleisin syöpä ja se on myös yleisin naisten syöpäkuolemien aiheuttaja (1-3). Rintasyöpä voidaan luokitella kasvaimen ominaisuuksien mukaan neljään eri biologiseen alatyyppiin, jotka ovat luminaalinen A, luminaalinen B (jonka erillisinä alatyyppeinä HER2-negatiivinen ja HER2-positiivinen muoto), HER2-positiivinen non-luminaalinen ja kolmoisnegatiivinen alatyyppi. Biologinen alatyyppi vaikuttaa rintasyövän onkologisten hoitojen valintaan. (4)

Primaaria rintasyöpää hoidetaan leikkauksella, systeemisellä lääkehoidolla ja sädehoidolla. Neoadjuvanttihoito on systeemistä lääkehoitoa, jota annetaan potilaille ennen leikkausta. Neoadjuvanttihoidolla pyritään pienentämään kasvainta ja mahdollistamaan onnistunut leikkauksen lopputulos. Neoadjuvanttihoitoa käytetään potilaille, joille leikkaus ei ole ensisijaisesti mahdollinen hoitomuoto. (5) Saavutetun vasteen ja rintasyövän biologisten alatyyppien välillä on eroja (6). Lopullinen, patologinen vaste selvitetään leikkauspreparaatista (7). Neoadjuvanttihoidon vastetta hoitojen aikana voidaan seurata esimerkiksi magneettikuvantamisen avulla. Magneettikuvantamisella voidaan myös selvittää kasvaimen paikallista levinneisyyttä ennen rintasyövän hoitoja. (8) Rintojen magneettikuvantaminen on yleistynyt 2000-luvulla (9,10).

Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää neoadjuvanttihoitojen lopullista vastetta rintasyövän eri biologisten alatyyppien välillä Tampereen yliopistollisessa sairaalassa (Tays). Lisäksi tutkimuksessa kerätään tietoa rintojen magneettikuvantamisen käyttömääristä.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Rintasyövän yleisyys ja riskitekijät

Rintasyöpä on yleisin syöpä naisilla niin maailmanlaajuisesti kuin Suomessakin (3,11). Suomessa diagnosoitiin 4934 uutta rintasyöpää naisilla vuonna 2018, joka vastasi noin 30 %:a kaikista uusista naisten syöpätapauksista (3). Näistä tapauksista 510 oli Pirkanmaan sairaanhoitopiirin (PSHP) alueella, jonka hoidon tuotosta Tampereen yliopistollinen sairaala (Tays) vastaa (12,13). Rintasyöpä oli vuonna 2018 myös yleisin naisten syöpäkuolemien aiheuttaja Suomessa (3).

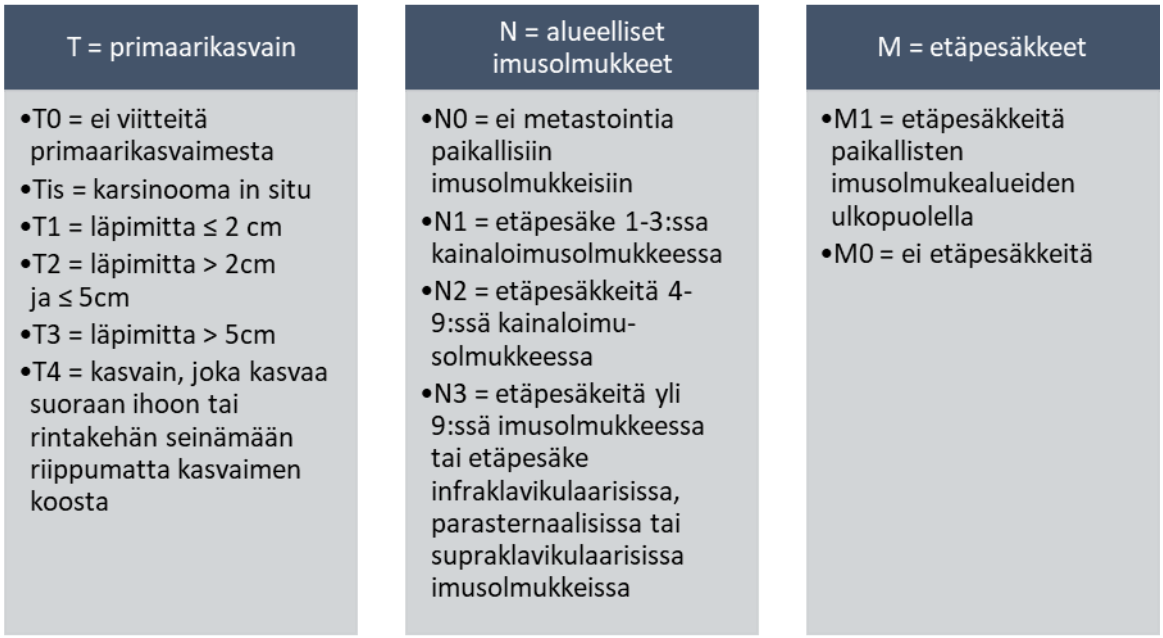
Suomessa vuonna 2018 todetuista naisten uusista rintasyövistä 3195 tapausta oli 20–69-vuotiailla ja yli 70-vuotiailla 1739 tapausta (3). Rintasyöpä yleistyy 45. ikävuoden jälkeen ja vain 0,3 %:a syövistä todetaan alle 30-vuotiailla (14).

Rintasyövän riskitekijöitä on muun muassa ikä, alkoholin käyttö, imettämättömyys, varhainen menarke, yli 35-vuotiaana ensisynnyttäminen, tietyt hyvänlaatuiset muutokset rinnassa, myöhäinen menopaussi-ikä ja menopaussin hormonikorvaushoito sekä ylipaino menopaussi-iässä. Myös perinnölliset tekijät vaikuttavat rintasyövän riskiin. Perinnöllisten rintasyöpien osuuden arvioidaan olevan noin 10 %. Tärkeimmät tunnetut perinnölliseen riskiin vaikuttavat geenit ovat BRCA1 ja BRCA2. (15-17) Lisäksi korkea mammografinen rauhaskudoksen määrä lisää rintasyöpäriskiä (18).

2.2 Rintasyövän luokittelu ja alatyypit

Rintasyövän kliinistä levinneisyyttä kuvataan TNM-luokituksen avulla. Patologisanatomista varmennusta kuvaa p-etuliite, jolloin luokitusta kuvataan pTNM-luokilla. T-luokalla kuvataan primaarikasvaimen kokoa, N:llä alueellisia imusolmukkeita ja M:llä etäpesäkkeitä muualla kuin paikallisessa imusolmukealueessa. (5) Kuvassa 1 esitetään näiden luokkien jaottelua

tarkemmin. Luokitteluun kuuluu kuvassa 1 esitettyjen pääpiirteiden lisäksi yksityiskohtaisempi alaryhmäjaottelu.



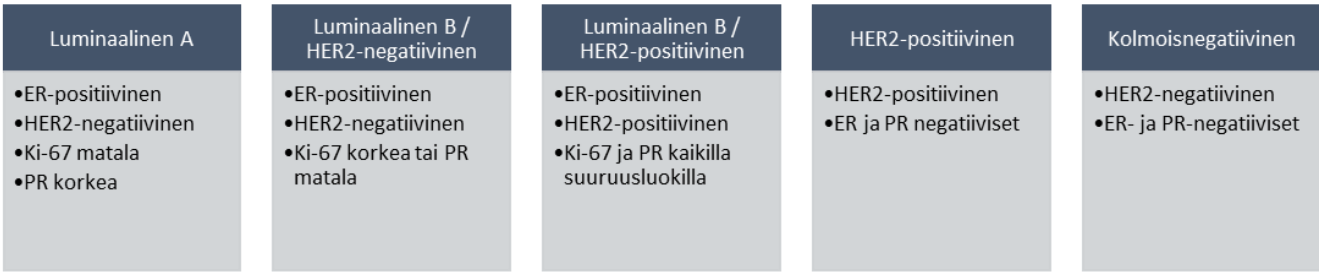
Kuva 1. Rintasyövän TNM-levinneisyysluokituksen pääpiirteet. Kuvan tiedot on koostettu Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n hoitosuosituksen pohjalta (8).

Rintasyövät luokitellaan histologisiin alatyyppeihin World Health Organizationin (WHO) luokituksen mukaisesti (5). Yleisin rintasyöpätyyppi on invasiivinen duktaalinen karsinooma eli invasiivinen karsinooma NST (no special type). Sen osuus rintasyövistä on 40–75 %. Duktaaliset karsinoomat on monimuotoinen ryhmä erilaisia kasvaimia, joilla on vaihtelevia piirteitä, eikä niitä ole tunnusominaisuuksiensa perusteella pystytty luokittelemaan muihin histologisiin alatyyppeihin. Toinen yleinen syöpätyyppi on invasiivinen lobulaarinen karsinooma, jonka osuus rintasyövistä on 5–15 %. Lobulaariset karsinoomat ovat irrallisista soluista koostuvia kasvaimia, joissa kasvainsolut ovat jonomaisissa muodostumissa tai hajallaan stroomassa. Varsinaisten invasoivien kasvainten lisäksi tavataan myös syövän esiasteita. Duktaalinen karsinooma in situ (DCIS) on syövän esiaste. (7) Lobulaarinen karsinooma in situ (LCIS) ei sen sijaan ole varsinainen esiaste, mutta se lisää syöpäriskiä 8–10 kertaisesti (19).

Histologisessa määrityksessä rintasyövästä selvitetään myös sen gradus eli erilaistumisaste. Tähän käytetään kolmiportaista asteikkoa, jossa gradus I kuvaa hyvää, gradus II kohtalaista ja gradus III huonoa erilaistumista. Jaottelussa huomioidaan tubulusten

muodostuminen osana rauhasten erilaistumista, tumien monimuotoisuus ja mitoottisen aktiivisuuden määrä. (7)

Rintasyövät jaetaan biologisiin alatyyppeihin molekulaaristen ja geneettisten ominaisuuksien perusteella (5). Alatyyppejä ovat luminaalinen A, luminaalinen B, HER2-positiivinen non-luminaalinen sekä kolmoisnegatiivinen. Lisäksi luminaalista B -luokkaa edustavat syövät jaotellaan HER2-ekspressionsa mukaan positiivisten ja negatiivisten alaluokkaan. Luokittelun periaatteita havainnollistetaan kuvassa 2, johon ne on koostettu European Society for Medical Oncologyn (ESMO) ohjeistuksen mukaisesti. Luokittelussa huomioidaan kasvaimen estrogeeni- (ER) ja progesteronireseptorin (PR) sekä ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2:n (HER2) ilmentyminen. Lisäksi jaotteluun vaikuttaa solujen proliferaatio eli jakautumisaste, jota kuvataan Ki-67-indeksillä. (4) Suurin osa (n. 70 %) rintasyövistä on luminaalisia HER2-negatiivisia kasvaimia (6).



Kuva 2. Rintasyövän biologisten alatyyppien luokittelu. Kuvan tiedot on koostettu ESMO:n ohjeistuksen pohjalta (4).

Jos rintasyöpää sairastavalla on tulehduksellisen rintasyövän kliinispatologiset merkit, rintasyöpää kutsutaan inflammatoriseksi (5). Inflammatoriselle eli tulehdukselliselle rintasyövälle on ominaista esimerkiksi nopeasti suureneva rinta ja ihon punoitus, turvotus sekä ”appelsiini-ihottuma”. Erillistä palpoituvaa kasvainta ei välttämättä tunnu ollenkaan. Inflammatorinen rintasyöpä on harvinainen, mutta aggressiivinen rintasyövän muoto. (7)

2.3 Rintasyövän diagnostiikka

Osa rintasyövistä löytyy oireettomina seulontatutkimuksissa. Mammografia on yleisin seulontamodaliteetti. Maksuttomaan seulontaan kutsutaan Suomessa 50–69-vuotiaat naiset, joista noin 80 %:a osallistuu seulontaan. Vuonna 2018 seulontoihin kutsuttiin

373 000:a naista. Seulontaväli on kaksi vuotta. Seulonnassa todettu rintasyövän suhteen epäilyttävä muutos vahvistetaan histopatologisesti. (20) Oireisella potilaalla rintamuutosten diagnostiikka nojaa kolmeen vaiheeseen: 1) inspektioon ja palpaatioon 2) kuvantamistutkimuksiin ja 3) neulanäytteiden ottoon ja niiden histopatologiseen tutkimiseen. Jos inspektion ja palpaation perusteella herää epäily rintasyövästä esimerkiksi uuden kyhmyn löydyttyä rinnasta tai kainalosta tai nännin vetäymän vuoksi, tulee potilas lähettää kiireelliseen mammografiaan. Ei-kiireelliseen mammografiaan potilas tulisi lähettää esimerkiksi antibiooteilla parannetun rinnan tulehduksen jälkeen (ei-imettävä nainen). (5)

Mammografia ja ultraääni ovat yleisimpiä rintasyövän diagnosoimisessa käytettävistä kuvantamismodaliteeteistä. Magneettikuvantamista käytetään sen sijaan vain erityisissä tapauksissa. (5,21) European Society of Breast Imaging (EUSOBI) -järjestö suosittaa magneettikuvantamista (MRI) korkean rintasyöpäriskisten potilaiden seulontaan, ennen leikkausta suoritettavan syövän paikallisen levinneisyyden määrittämiseen, rintaimplanttipotilaiden arviointiin, ja silloin, jos neulanäytteenottoa ei voida suorittaa. Lisäksi MRI:tä käytetään mammografiassa ja ultraäänessä näkymättömien primaarikasvainten etsintään sekä neoadjuvanttihoitojen vasteen arviointiin. (8) Magneettikuvantamisen käyttö on yleistynyt 2000-luvulla (9,10). MRI on tehokas kuvantamismenetelmä neoadjuvanttihoitojen vasteen arvioinnissa. Se on mammografiaa tai ultraääntä parempi hoitojen jälkeisen jäännöskasvaimen koon määrittämisessä. (22) MRI:n paremmuus jäännöskasvaimen koon määrityksessä mammografiaan nähden on osoitettavissa yksiselitteisesti, mutta ultraääneen verrattuna tilanne ei ole kaikissa tutkimuksissa täysin yksiselitteinen (23). MRI:n suuren kuvantamisherkkyyden ansiosta sen avulla voidaan myös löytää leesioita, jotka eivät näy mammografiassa tai ultraäänessä (24). MRI:n tarkkuus ei kuitenkaan ole yhtä suuri kuin sen herkkyys, joten lisälöydökset varmennetaan jatkotutkimuksin, jos niitä epäillään pahanlaatuisiksi (8,25). MRI:ssä havaitut lisälöydökset voivat muuttaa esimerkiksi rintasyövän kirurgisen hoidon suunnittelelmaa (6).

2.4 Rintasyövän hoito

2.4.1 Hoidon yleiset periaatteet

Rintasyövän hoito perustuu potilaskohtaisesti erilaisiin yhdistelmiin kirurgisia operaatioita, sädehoitoa ja systeemistä lääkehoitoa sekä näihin liittyviä erilaisia tukihoitoja (4). Pääasialliset kirurgiset operaatiot ovat rinnan säästävä leikkaus tai koko rinnan poistoleikkaus (mastektomia) ja kainalon imusolmukkeiden näytteeksi otto tai kainalon imusolmukkeiden poistoleikkaus (kainaloevakuaatio). Rinnan kirurgisten operaatioiden tavoitteena on saada kasvain poistettua rinnasta puhtain marginaalein, eli leikatun kasvaimen reunoille tulee jäädä riittävästi tervettä kudosta. Rinnan säästävä leikkaus on ensisijainen kirurginen menetelmä, jos sille ei ole vasta-aiheita ja potilas sen haluaa. Sädehoito on olennaista rinnan säästävän leikkauksen yhteydessä, sillä se pienentää uusiutumisriskiä rinnassa. Rinnan säästävän leikkauksen sijasta tehdään mastektomia, jos esimerkiksi kasvain on suurikokoinen rinnan kokoon nähden, potilas ei halua/hänelle ei voida antaa sädehoitoa, potilas haluaa rinnan poiston tai jos kyseessä on selkeä multifokaalinen kasvain. Mastektomian jälkeen suositellaan rinnan sädehoitoa, jos potilaalla on todettu ihoon invasoitunut kasvain tai kainaloissa metastasointi. Myös rintasyövän aggressiivinen alatyyppi voi vaikuttaa sädehoitopäätökseen. Lisäksi imusolmukealueet (kainalo, soliskuoppa, parasternaaliketju) sädehoidetaan, mikäli kainalossa on todettu imusolmukemetastasointi. (5)

Systeeminen lääkehoito kattaa leikkauksen jälkeiset adjuvantti- eli liitännäislääkehoidot sekä neoadjuvanttilääkehoidot eli leikkausta edeltävästi aloitettavat hoidot. Lisäksi systeemistä lääkehoitoa käytetään yksilöllisesti harkiten kasvaimen kasvun hidastamiseen, jos kirurginen operaatio ei ole mahdollinen tai jos rintasyöpä on levinnyt (kaukometastasoitunut). Neoadjuvanttihoitoja käsitellään tarkemmin jäljempänä omassa kappaleessaan. Adjuvanttihoitojen aloitus riippuu syövän uusiutumisriskistä sekä potilaan iästä, muista sairauksista ja yleiskunnosta. Adjuvanttihoito aloitetaan, jos potilaalla on 10 vuoden sisällä vähintään 10 %:n uusiutumisriski taudin suhteen. Liitännäishoitoina voidaan käyttää tarpeen mukaisesti solunsalpaajahoitoa, monoklonaalista vasta-ainetta HER2-reseptoria vastaan sekä hormonaalista hoitoa. Liitännäishoidot valitaan syövän biologisten

alatyyppien mukaisesti, eli niihin vaikuttavat estrogeeni- ja progesteronireseptoristatus sekä HER2-ekspressio ja solujen proliferaatioaste. Lisäksi päätökseen vaikuttaa myös esimerkiksi kasvaimen koko, kainaloimusolmukemetastaasit sekä kasvaimen gradus. (5)

2.4.2 Neoadjuvanttihoidot

Suomessa neoadjuvanttihoitoa suositellaan valtakunnallisten hoitosuositusten mukaisesti pääasiassa potilaille, joilla on inflammatorinen tai paikallisesti edennyt syöpä. Neoadjuvanttihoitoa voidaan käyttää myös kasvaimen pienentämiseksi, jotta rinnan säästävä leikkaus olisi mahdollinen. (5) Neoadjuvanttilääkehoidot mahdollistavat lisäksi kasvaimen hoitovasteen seuraamisen. Hoitovasteella on ennusteellinen arvo syövässä ja lisäksi tietoa neoadjuvanttihoitojen vasteella voidaan hyödyntää leikkauksen jälkeisen hoidon valinnassa. (4) Näiden lisäksi neoadjuvanttilääkehoitojen hyötynä on mahdollisten mikrometastaasien hoitaminen niin varhain kuin mahdollista (26).

Neoadjuvanttihoidon alussa kasvaimen preoperatiivinen levinneisyys tulee selvittää mammografialla ja ultraäänitutkimuksella tai MRI:llä kuvantamalla. Lisäksi neulanäytteellä tutkitaan kasvaimen histologia, gradus sekä biologiseen alatyyppiin vaikuttavat molekulaariset ja geneettiset tekijät: estrogeeni- ja progesteronireseptorit, HER2-yli-ilmentyminen sekä proliferaatio, sillä nämä vaikuttavat käytettyjen lääkkeiden valintaan vastaavasti kuten edellä adjuvanttihoidoissakin. Neoadjuvanttihoidoissa käytetään myös vastaavia lääkkeitä, eli solunsalpaajia, hormonaalisia lääkkeitä ja HER2-ekspressioon vaikuttavia lääkkeitä. (5)

Suomen rintasyöpäryhmä suosittelee neoadjuvanttihoidon aloittamista antrasykliini- ja/tai taksaanipohjaisella hoidolla kuten dosetakselilla ja sen jälkeen annettavalla syklofosfamidi-epirubisiini-fluorourasiili-yhdistelmällä (CEF). Luminaalista A- ja luminaalista HER2-negatiivista B-alatyyppiä sairastavien vaste on yleisesti heikompaa neoadjuvanttimuotoisesti annettaville solunsalpaajille. Tämä pätee erityisesti luminaalisessa A -alatyypin lobulaarisissa karsinoomissa. (4) Näissä syöpätyypeissä hormonaalisesta neoadjuvanttihoidosta voi olla enemmän hyötyä, johtuen hormonireseptoriväliteisestä syöpäsolujen kasvusta. Sen sijaan kolmoisnegatiiviset ja HER2-positiiviset alatyypit ovat usein herkkiä kemoterapialle. (4,27) Kolmoisnegatiivisilla

potilailla platinapohjaisten solunsalpaajien käyttö lisää todennäköisyyttä täydellisen hoitovasteen saavuttamiseen. Heille voidaan antrasykliini- ja/tai taksaanipohjaisen hoidon sijasta aloittaa hoito esimerkiksi karboplatiinin ja paklitakselin yhdistelmällä ja tämän jälkeen siirtyä adriamysiini-syklofosfamidi (AC) -hoitosykleihin. HER2-positiivisisten potilaiden hoidossa taksaanin yhteyteen aloitetaan myös trastutsumabi. Trastutsumabin lisäksi voidaan aloittaa myös pertutsumabi, jos potilaalla on esimerkiksi inflammatorinen rintasyöpä. (5) Trastutsumabi ja pertutsumabi ovat HER2:sen monoklonaalisia vasta-aineita (28). Iäkkäillä potilaille neoadjuvanttihoito voidaan tarvittaessa toteuttaa alusta lähtien hormonaalisella hoidolla, jos kasvain on hormonireseptoripositiivinen, HER2-negatiivinen ja sen proliferaatio on matala (5).

Neoadjuvanttikemoterapiassa tavoitellaan 6–8 hoitosykliä (5). Hormonaalinen neoadjuvanttihoito kestää yleensä 4–8 kuukautta ja sitä jatketaan leikkauksen jälkeen (4). Hoidon vastetta seurataan kliinisesti hoitokertojen yhteydessä ja lisäksi kuvantamistutkimuksilla etenkin paikallisesti edenneissä tautitapauksissa (5). Magneettikuvantaminen on vasteen määrittämisessä tehokas kuvantamismenetelmä (22), kuten jo rintasyövän diagnostiikkaa kuvaavan kappaleen yhteydessä mainittiin. Lopullista patologista hoitovastetta voidaan arvioida leikkauspreparaatista esimerkiksi jäännössyöpätaakan (RCB, residual cancer burden) avulla (7). RCB:n laskemisessa huomioidaan jäljellä olevan kasvaimen mitat ja vitaaleiden syöpäsolujen määrä sekä kainalon imusolmukkeiden metastaasit. RCB:ssä hoitovaste arvioidaan neljään pääluokkaan: RCB-0, RCB-I, RCB-II ja RCB-III. RCB-0 kuvaa täydellistä patologista hoitovastetta (pCR, pathologic complete response) ja RCB-III puolestaan laajinta vitaalien syöpäsolujen taakkaa. (29) Rintasyövän biologinen alaluokka vaikuttaa todennäköisyyteen saavuttaa patologisesti täydellisen vaste. Sen saavuttaminen on yleisempää kolmoisnegatiivista ja HER2-positiivista rintasyöpää sairastavilla. (6)

2.5 Rintasyövän ennuste

Suomessa rintasyöpäpotilaan ennuste on Euroopan parhaimpien joukossa (5). Suomessa naisten viiden vuoden suhteellinen elossaololuku oli vuosina 2016–2018 seuratuilla potilailla 91 % (3). Rintasyöpä aiheuttaa naisten syöpäkuolemista suurimman osan

maailmanlaajuisesti ja Suomessa (2,3). Naisten keskimääräinen vuotuinen rintasyöpäkuolleisuus vuosina 2014–2018 oli 27,6 kuolemaa 100 000:a henkilövuotta kohden. Se on laskenut 5 % verrattuna vuosien 2009–2013 kuolleisuuteen. Rintasyöpäkuolleisuus on kääntynyt Suomessa laskuun jo 1990-luvulta lähtien ja kuolleisuuden laskun ennustetaan jatkuvan tulevinakin vuosina. Suomessa rintasyöpään kuoli vuonna 2018 873 naista. (3)

Rintasyöpäpotilaan ennustetta voidaan arvioida erilaisten ennustetekijöiden avulla. Yli viiden vuoden elossaolon ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä ovat muun muassa kasvaimen koko, imusolmukemetastasointi ja gradus. (30) Tärkeitä ennustetekijöitä rintasyövässä ovat myös kasvaimen hormonireseptorien sekä HER2:sen ilmentäminen sekä solujen proliferaatio (Ki-67). Hormonireseptorinegatiivisuus on ennustetta laskeva tekijä kuten myös HER2-positiivisuus. Ki-67-proliferaatioindeksi on ennustetekijä etenkin estrogeenipositiivisissa ja HER2-negatiivisissa kasvaimissa. Neoadjuvanttihoitojen vaste ja hoitojen jälkeinen jäännössyöpätaakka ovat syövän pitkän ajan elossaololuvun merkittävä ennustetekijä. Neoadjuvanttihoidot eivät kuitenkaan välttämättä paranna elossaololukua. (7) Viimeaikaisen näytön perusteella kolmoisnegatiivista tai HER2-positiivista (estrogeeninegatiivista) rintasyöpää sairastavat voivat erityisesti hyötyä neoadjuvanttihoidoista ja heillä neoadjuvanttihoidot parantavat tautivapaan selviytymisen ennustetta. Tämä koskee myös potilaita, joilla kasvain olisi alussa kirurgisesti operoitavissa, jonka vuoksi neoadjuvanttihoidot kolmoisnegatiivisilla ja HER2-positiivisilla (estrogeeninegatiivisilla) rintasyöpäpotilailla ovat tärkeämmässä asemassa hoitosuosituksissa kuin aiemmin. (31)

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

3.1 Tutkimusasetelma ja aineisto

Tutkimus suoritettiin retrospektiivisesti läpikäyden Tampereen yliopistollisessa sairaalassa 1.1.2014–31.12.2019 rintamagneettikuvannettuja potilaita. Kuvantamisista huomioitiin ainoastaan naispotilaat. Kuvannettujen naispotilaiden määrä oli 1634 ja heille toteutuneita MRI-kuvantamisia oli 2407.

Magneettikuvannettujen naispotilaiden joukosta valittiin potilaat, joilla oli aloitettu neoadjuvanttihoito vuosien 2014–2019 aikana. Neoadjuvanttihoidettujen potilaiden joukosta poissuljettiin potilaat, joilla todettiin metastasoitunut rintasyöpä hoitojen alkaessa. Poissulkukriteeri oli myös potilaan hoitovastuun siirtyminen muualle. Tutkimusjoukko muodostui näillä kriteereillä 153 naispotilaasta

3.2 Menetelmät

Tutkimukseen tarvittavat potilastiedot kerättiin PACS-lääketieteellisten kuvien arkistointiohjelmasta ja Uranus-potilastietojärjestelmästä tämän tutkimuksen tekijän (M.T.) toimesta. Tiedot kerättiin Microsoft Excel -ohjelmaan. Tietojen tilastollinen analyysi suoritettiin IBM SPSS Statistics 27 -ohjelman avulla.

Neoadjuvanttihoidon vastetta arvioitiin ristiintaulukoinnin avulla rintasyövän eri alatyyppien välillä. Ristiintaulukoinnin merkitsevyys testattiin Fisherin tarkan testin avulla. Tilastollisen merkitsevyyden rajana käytettiin p-arvoa $< 0,05$. Hoitovasteanalyysissä huomioitiin ainoastaan potilaat, joilla leikkaus oli hoitojen jälkeen suoritettu ja patologinen vaste arvioitu. Hoitovasteanalyysistä jäivät pois myös potilaat, joilla rintasyövän alatyyppiä ei ollut saatavilla.

4 TULOKSET

4.1 Magneettikuvantamisen hyödyntäminen rintadiagnostiikassa

Rinnat magneettikuvattiin 1634:ltä naispotilaalta yhteensä 2407 kertaa vuosien 2014–2019 aikana. Kuvantamismäärät ovat kasvaneet vuosittain kuten taulukosta 1 ilmenee. Vuonna 2014 kuvantamisia oli 259 kappaletta ja vuonna 2019 vastaavasti 555 kappaletta. Kuvantamiset ovat siis yli kaksinkertaistuneet kuudessa vuodessa.

Taulukko 1. Rinnan magneettikuvantamiset naispotilaille vuosina 2014–2019

	N (%)
Magneettikuvantamiset	2407
2014	259 (10.8)
2015	267 (11.1)
2016	384 (16.0)
2017	473 (19.7)
2018	469 (19.5)
2019	555 (23.1)
Potilaslukumäärä	1634
2014	232 (14.2)
2015	244 (14.9)
2016	336 (20.6)
2017	381 (23.3)
2018	394 (24.1)
2019	441 (27.0)

4.2 Neoadjuvanttihoitojen toteutuminen ja hoitovaste

Magneettikuvannettujen potilaiden joukosta neoadjuvanttihoitoa saaneita potilaita oli 158. Potilaiden taustatiedot hoitojen alussa on esitetty taulukossa 2. Potilaiden iän keskiarvo hoitojen alussa oli 57,7 vuotta (keskihajonta 13,4 vuotta) ja suurin osa (63,9 %) potilaista oli postmenopausaalisia. Potilaista 49 %:lla oli inflammatorinen rintasyöpä ja 69 %:lla neulanäytteellä varmistettu kainalometastasointi. Seitsemällä potilaalla (4,4 %) oli hoitojen alussa todennettavissa ainoastaan kainalometastaasi eikä varsinaista primaarikasvainta havaittu MRI:llä. Bilateraalista rintasyöpää sairasti 5 potilasta (3,2 %).

Bilateraalisten potilaiden rintasyöpiä käsiteltiin kummankin rinnan suhteen erillisinä, joten 158:lla potilaalta tarkasteltiin 163:a syöpää (taulukko 3). Potilaiden rintasyövistä valtaosa (80,4 %) edusti histopatologialtaan duktaalista syöpää. Erilaistumisasteeltaan yli puolet syövistä (55,2 %) oli gradus 3:a. Gradukset oli osassa tapauksissa (n = 17) merkitty potilastietoihin numerovälein esimerkiksi 1–2. Tällöin gradus tulkittiin olevan ylemmän arvon mukainen. Syövistä estrogeenireseptoripositiivisia oli 62 % ja progesteronireseptoripositiivisia 49,1 %. Positiivisuuden raja-arvona oli ≥ 1 %. HER2-geenin monistuma löytyi 44,8 %:ssa kasvaimista. Syöpäsolujen proliferaatio Ki-67-indeksillä määritettynä oli yli 90 %:ssa tapauksissa korkea. Korkean Ki-67-proliferaatioindeksin raja-arvona oli ≥ 14 %.

Taulukko 2. Neoadjuvanttihoidettujen potilaiden alkutiedot

	N (%)
Potilaat	158
Ikä	
Keskiarvo[1]	57.7
Menopaussistatus	
Postmenopausaalinen	101 (63.9)
Perimenopausaalinen	4 (2.5)
Premenopausaalinen	47 (29.7)
Ei saatavilla	6 (3.8)
Primaarikasvain	
Rinnassa	146 (92.4)
Rintasyöpäkudos kainalossa	3 (1.9)
Rinnassa DCIS, kainalometastaasi	2 (1.3)
Ei kuvantaen näkyvissä, kainalometastaasi	7 (4.4)
Inflammatorinen tauti	
Kyllä	49 (31.0)
Ei	109 (69.0)
Kainalometastaasi	
Metastaasi varmennettu näytteenotolla	109 (69.0)
Metastaasiepäily, näytteessä ei metastaasia	13 (8.2)
Metastaasiepäily kuvantaen, ei otettu näytettä	7 (4.4)
Ei metastaasiepäilyä	29 (18.4)
Bilateraalinen rintasyöpä	
Kyllä	5 (3.2)
Ei	153 (96.8)

[1] Keskiarvon keskihajonta SD ± 13.4

Taulukko 3. Rintasyöpien luokittelu ennen neoadjuvanttihoitoja

	N (%)
Rintasyöpien lukumäärä[1]	163
Histopatologia	
Duktaalinen	131 (80.4)
Lobulaarinen	23 (14.1)
Muu	4 (2.5)
Ei saatavilla	5 (3.1)
Gradus	
1	6 (3.7)
2	36 (22.1)
3	90 (55.2)
Ei saatavilla	31 (19.0)
Estrogeenireseptorin ilmentyminen[2]	
Negatiivinen	60 (36.8)
Positiivinen	101 (62.0)
Ei saatavilla	2 (1.2)
Progesteronireseptorin ilmentyminen[2]	
Negatiivinen	80 (49.1)
Positiivinen	80 (49.1)
Ei saatavilla	3 (1.8)
HER2-status	
Negatiivinen	87 (53.4)
Positiivinen	73 (44.8)
Ei saatavilla	3 (1.8)
Ki-67-proliferaatioindeksi[3]	
Matala	10 (6.1)
Korkea	149 (91.4)
Ei saatavilla	4 (2.5)
Alatyyppi	
Luminaalinen A	8 (4.9)
Luminaalinen B (HER2-negatiiviset)	47 (28.8)
Luminaalinen B (HER2-positiiviset)	44 (27.0)
HER2-positiiviset	29 (17.8)
Kolmoisnegatiiviset	32 (19.6)
Ei saatavilla	3 (1.8)
T-luokka (radiologinen)	
1	9 (5.5)
2	31 (19.0)
3	26 (16.0)
4	56 (34.4)
Ei saatavilla	41 (25.2)

[1] Bilateraaliset rintasyövät (n = 5) on luokiteltu erikseen kummankin rinnan osalta

[2] Estrogeeni- ja progesteronireseptorin positiivisen ilmentymisen raja-arvo ≥ 1 %

[3] Korkean Ki-67-proliferaatioindeksin raja-arvo ≥ 14 %

Taulukko 4. Neoadjuvanttihoitojen jälkeen leikkauspreparaattiin jäljelle jääneen rintasyöpäkudoksen histologinen luokittelu

	N (%)
Rintasyöpäkudosten lukumäärä	87
Rintasyöpäkudoksen histologia	
Duktaalinen	63 (72.4)
Lobulaarinen	18 (20.7)
Muu	5 (5.7)
Ei saatavilla	1 (1.1)
Gradus	
1	12 (13.8)
2	46 (52.9)
3	23 (26.4)
Ei saatavilla	6 (6.9)
Estrogeenireseptorin ilmentyminen[1]	
Negatiivinen	13 (14.9)
Positiivinen	49 (56.3)
Ei saatavilla	25 (28.7)
Progesteronireseptorin ilmentyminen[1]	
Negatiivinen	25 (28.7)
Positiivinen	37 (42.5)
Ei saatavilla	25 (28.7)
HER2-status	
Negatiivinen	49 (56.3)
Positiivinen	13 (14.9)
Ei saatavilla	25 (28.7)
Ki-67-proliferaatioindeksi[2]	
Matala	33 (37.9)
Korkea	29 (33.3)
Ei saatavilla	25 (28.7)

[1] Estrogeeni- ja progesteronireseptorin positiivisen ilmentymisen raja-arvo ≥ 1 %

[2] Korkean Ki-67-proliferaatioindeksin raja-arvo ≥ 14 %

Kasvaimen ilmentämien reseptorien, HER2-ekspression ja Ki-67-proliferaatioindeksin perusteella rintasyövät luokiteltiin alatyyppeihin, jotka on esitetty taulukossa 3. Alatyyppien luokittelu suoritettiin European Society for Medical Oncologyn (ESMO) kriteerien mukaisesti (4). Syövistä suurin osa oli luminaalista B -tyyppiä jakautuen tasaisesti sen HER2-negatiiviseen (28,8 %) ja HER2-positiiviseen muotoon (27,0 %). Noin viidennes syövistä edusti kolmoisnegatiivista tyyppiä. Hormonireseptoreiltaan negatiivisia mutta HER2-positiivisia syöpiä oli 17,8 %. Noin 5 % syövistä oli luminaalista A -muotoa ja kolmessa tapauksessa kasvainta ei voitu saatavilla olleiden tietojen avulla luokitella. Ennen hoitojen aloitusta syöpäkasvaimet luokiteltiin kuvantamisen avulla kasvaimen kokoon perustuvaan T-luokkaan. Noin kolmasosa kasvaimista oli T4-luokkaa. Pienimpiä T1-luokan kasvaimia oli vain noin 5 %:a tapauksista. Neljäsosassa tapauksista luokitusta ei ollut saatavilla. Osassa kasvaimista (n = 19) luokitus oli asetettu vaihteluvälillä, jolloin esimerkiksi T2–3-luokituksessa kasvain merkittiin luokkaan 3.

Potilaille aloitettiin neoadjuvanttihoidot kasvaimen ominaisuuksien ja potilaan terveydentilan perusteella. Hoitojen toteutus on esitelty tarkemmin taulukossa 5. Suurimmalle osalle potilaista suunniteltiin neoadjuvanttikemoterapiaa ja vajaalle 6 prosentille neoadjuvanttihoidoksi valittiin hormonaalinen hoito. Neoadjuvanttikemoterapioista dosetakseli yhdessä pertutsumabin ja trastutsumabin kanssa oli yleisimmin aloitettu hoito. Se aloitettiin lähes kolmannekselle neoadjuvanttikemoterapiaa saaneista potilaista (32,9 %). Monoklonaalista HER2-reseptoriin kohdennettua vasta-ainetta trastutsumabia sai 73 potilasta, mikä on linjassa taulukossa 3 esitettyyn HER2-positiivisten kasvainten osuuteen. Valtaosa potilaista (75,9 %) sai neoadjuvanttikemoterapiaa 6–8 hoitosykliä. Neoadjuvanttilääkitys pysyi alun suunnitelmien mukaisena noin 80 %:lla potilaista. Yhdeksällä potilaalla (5,7 %) lääkitys jouduttiin vaihtamaan vasteen riittämättömyyden vuoksi. Neoadjuvanttihoidon vasteen seuraamisen apuna käytettiin magneettikuvantamista, jos esteitä sen käytölle ei ollut. Ennen leikkausta suoritettiin keskimäärin 2,9 magneettikuvantamista (keskihajonta 1,0). Magneettikuvantamisten lukumäärä pitää sisällään myös alkuarvioksi suoritetun kuvantamisen.

Taulukko 5. Neoadjuvanttihoitojen toteutus

	N (%)
Potilaat	158
Suunniteltu neoadjuvanttihoito (kemoterapia tai hormonihoito)	
Neoadjuvanttikemoterapia	149 (94.3)
Dosetakseli + Pertutsumabi + Trastutsumabi	49 (32.9)
Dosetakseli & Syklofosfamidi + Epirubisiini + Fluorourasiili	23 (15.4)
Dosetakseli + Kabesitabiini & Syklofosfamidi + Epirubisiini + Kabesitabiini	18 (12.1)
Dosetakseli + Pertutsumabi + Trastutsumabi & Syklofosfamidi + Epirubisiini + Fluorourasiili	11 (7.4)
Dosetakseli + Syklofosfamidi	10 (6.7)
Karboplatiini + Paklitakselialbumiini & Syklofosfamidi + Epirubisiini + Fluorourasiili	6 (4.0)
Karboplatiini + Paklitakselialbumiini & Epirubisiini + Syklofosfamidi	5 (3.4)
Pertutsumabi + Trastutsumabi + Vinorelbiini	5 (3.4)
Muu	22 (14.8)
Hormonaalinen neoadjuvanttihoito (Letrotsoli tai Letrotsoli + CDK 4/6:n estäjä (palbosiklibi))	9 (5.7)
Neoadjuvantti trastutsumabi	
Kyllä	73 (46.2)
Ei	85 (53.8)
Neoadjuvantti pertutsumabi	
Kyllä	65 (41.1)
Ei	93 (58.9)
Neoadjuvanttilääkityksen muuttuminen hoidon aikana?	
Ei	125 (79.1)
Kyllä, haittavaikutusten vuoksi	23 (14.6)
Kyllä, vasteen riittämättömyyden vuoksi	9 (5.7)
Muu syy	1 (0.6)
Neoadjuvanttisyklien lukumäärä	
≤ 5	16 (10.1)
6-8	120 (75.9)
> 8	12 (7.6)
Ei saatavilla[1]	10 (6.3)
Keskiarvo[2]	7.2
Suoritettiinko leikkaus neoadjuvanttihoitojen jälkeen?	
Kyllä	153 (96.8)
Ei	5 (3.2)
Preoperatiivisten magneettikuvausten lukumäärä	
1	12 (7.6)
2	25 (15.8)
3	62 (39.2)
4	24 (15.2)
5 tai yli kuvausta	3 (1.9)
Ei saatavilla[3]	32 (20.3)
Keskiarvo[4]	2.9

[1] Potilailla aloitettu/vaihdettu hormonaalinen neoadjuvanttihoito
[2] Keskiarvon keskihajonta SD ± 1.7
[3] Magneettikuvausten lukumäärää laskettu vain potilaille, jotka leikattu ja joilla operaatio ennen vuotta 2020
[4] Keskiarvon keskihajonta SD ± 1.0

Neoadjuvanttihoitojen jälkeen leikkaus suoritettiin 153:lle potilaalle (taulukko 5). Leikkauksessa poistettujen kasvainten histologia esitetään taulukossa 4. Vitaalia rintasyöpäkudosta oli jäljellä 87:ssä leikkauspreparaatissa, joista 72,4 %:ssa jäljellä ollut kudos oli duktaalista ja 20,7 %:ssa lobulaarista. Gradukseltaan noin puolet (52,9 %) oli luokan 2 kasvaimia ja 26,4 % gradus 3:a. Kasvaimet ovat siis osin erilaistuneempia

verrattuna kasvainten alun histologiaan (taulukko 3), jossa yli puolet oli gradukseltaan luokan 3 kasvaimia. Myös solujen proliferaatioindeksi (Ki-67) oli lähtötilanteeseen verrattuna useammassa tapauksessa matala. Alkutilanteeltan jakautumisnopeudeltaan matalia oli 6,1 % kasvaimista ja leikkauspreparaatin kasvaimista näitä oli vastaavasti 37,9 %. Korkean Ki-67-proliferaatioindeksin raja-arvona oli ≥ 14 %.

Taulukko 6. Kasvainluokitukset ja neoadjuvanttihoitovasteet leikkauksen jälkeen

	N (%)
Leikatut potilaat	153
Rintasyöpien lukumäärä[1]	158
ypT-luokka[2]	
0	53 (33.5)
is[3]	15 (9.5)
1	36 (22.8)
2	23 (14.6)
3	19 (12.0)
4	5 (3.2)
Ei saatavilla	7 (4.4)
ypN-luokka[2]	
0	88 (55.7)
1	27 (17.1)
2	21 (13.3)
3	15 (9.5)
Ei saatavilla	7 (4.4)
Patologinen vaste neoadjuvanttihoitoihin/RCB[4]	
RCB-0	46 (29.1)
RCB-0 invasiivisen taudin suhteen[5]	12 (7.6)
RCB-I	18 (11.4)
RCB-II	27 (17.1)
RCB-III	21 (13.3)
Ei saatavilla	34 (21.5)

[1] Bilateraaliset rintasyövät (n = 5) on luokiteltu erikseen kummankin rinnan osalta
[2] yp-etuliite kuvaa, että luokitus on tehty ennen leikkausta annettujen hoitojen jälkeen (y) ja patologisesti varmennetusti (p)
[3] DCIS tapauksia n = 13 ja lisäksi potilaita, joilla DCIS + kainalometastaasi n = 2
[4] RCB = Residual cancer burden, jäännössyöpätaakka. RCB-0 = pCR, patologisesti täydellinen vaste
[5] Rinnassa jäljellä DCIS:ää, ei kainalometastaaseja. Yksi DCIS potilas on luokiteltu ''Ei saatavilla'' -tapausten joukkoon kainaloalueen verisuoni-invaasion vuoksi

Leikattujen potilaiden (n = 153) kasvaimista (n = 158) kolmasosa oli luokiteltu T0-luokkaan, eli heillä ei leikkaushetkellä ollut enää syöpäkudosta rinnassa (taulukko 6). Noin 15 % leikatuista kasvaimista kuului suurempiin T3- ja T4-luokkiin. Alun kasvaintiedoissa (taulukko 3) näihin luokkiin kuului noin 50 % kasvaimista. Patologinen vaste annettuihin neoadjuvanttihoitoihin oli täydellinen 46:ssa (29,1 %) tapauksessa. Jäännössyöpätaakkaa todettiin 78:ssa kasvaimessa, eli noin puolessa tapauksista (49,4 %). Näistä 12:ssa tapauksessa oli invasiivisen taudin suhteen saavutettu kuitenkin patologisesti täydellinen vaste, mutta kudospreparaatissa oli edelleen jäljellä DCIS:ää.

Neoadjuvanttihoidon patologisen vasteen muodostumista eri rintasyövän biologisten alatyyppien välillä on kuvattu taulukossa 7 esitetyssä ristiintaulukoinnissa. Ristiintaulukointi tehtiin kasvaimille, joista oli saatavilla biologisen alatyypin määrittämiseksi tarvittavat tiedot ja joille oli ilmoitettu patologinen vaste (n = 123). Biologisten alatyyppien välillä oli tilastollisesti merkitseviä eroja vasteen saavuttamisessa ($p < 0,05$). Yli puolet HER2-positiivisista (52 %) ja kolmoisnegatiivisista kasvaimista (55,2 %) vastasivat patologisesti täydellisesti saavuttaen pCR-tilanteen. Luminaali A -alatyypeistä täydellistä vastetta ei saavuttanut yksikään hoidettavista. HER2-positiivisista luminaali B -alatyyppiä sairastavista täydellisen vasteen saavutti huomattavasti useampi kuin HER2-negatiivisista luminaali B -alatyyppiä sairastavista (37,1 % vs. 13,3 %).

Taulukko 7. Neoadjuvanttihoidon patologinen vaste alatyyppien välillä

			Alatyyppi					
			Luminaali A	Luminaali B, HER2-	Luminaali B, HER2+	HER2-positiiviset	Kolmois-negatiiviset	Yhteensä
Patologinen vaste neoadjuvanttihoidolle (RCB)	Täydellinen vaste (RCB-0)	N	0	4	13	13	16	46
		%	0,0%	13,3%	37,1%	52,0%	55,2%	37,4%
	Ei täydellistä vastetta (RCB-0 invasiivisen suhteen,RCB-I,RCB-II, RCB-III)	N	4	26	22	12	13	77
		%	100,0%	86,7%	62,9%	48,0%	44,8%	62,6%
Yhteensä		N	4	30	35	25	29	123
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Fisherin testi alatyyppien välillä p=0.002

Leikkauksen jälkeen suurin osa potilaista sai adjuvanttihoitoa (taulukko 8). Leikatuista potilaista 94,1 % sai adjuvanttihoitona sädehoitoa ja hormonaalista hoitoa yli puolet potilaista (56,2 %). Hormonaalisista hoidoista yleisin oli aromataasiestäjä, jota sai 64,0 % hormonihoitoa saaneista potilaista. Valtaosa potilaista (91,5 %) ei saanut adjuvanttisytostaatteja. Trastutsumabia jatkettiin 70:llä (45,8 %) potilaalla leikkauksen jälkeen. Kahdella potilaalla todettiin metastaasi, jolloin adjuvanttihoitojen sijasta aloitettiin metastaattiseen tautiin jarruttavat hoidot.

Taulukko 8. Leikkauksen jälkeiset adjuvanttihoidot

	N(%)
Leikatut potilaat	153
Kemoterapia	
Ei	140 (91.5)
Trastutsumabi-emtansiini	4 (2.6)
Kabesitabiini	4 (2.6)
Muu	3 (2.0)
Ei saatavilla[1]	2 (1.3)
Trastutsumabi	
Kyllä	70 (45.8)
Ei	83 (54.2)
Sädehoito	
Kyllä	144 (94.1)
Ei	9 (5.9)
Endokriininen hoito	
Ei	65 (42.5)
Kyllä	86 (56.2)
Aromataasiestäjä	55 (64.0)
Aromataasiestäjä+ CDK 4/6 estäjä (abemasiklibi)	1 (1.2)
Tamoksifeeni	22 (25.6)
LHRH-analogi+Tamoksifeeni	4 (4.7)
LHRH-analogi+Aromataasiestäjä	2 (2.3)
LHRH-analogi	1 (1.2)
Fulvestrantti	1 (1.2)
Ei saatavilla[1]	2 (1.3)

[1] Siirrytty metastaattisen taudin jarruttavaan hoitoon

5 POHDINTA

Rintojen magneettikuvantaminen on yleistynyt Taysissa vuodesta 2014 vuoteen 2019, jonka aikana sen käytö on yli kaksinkertaistunut. Tämä noudattaa muuallakin maailmassa havaittua trendiä, jossa MRI:n käyttö on kasvanut 2000-luvun alkuun verrattuna. Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa todettiin 16-kertainen kasvu rintojen MRI:n käytössä vuosina 2000–2011 ja kanadalaisessa tutkimuksessa todettiin preoperatiivisessa MRI:ssä 8-kertainen kasvu vuosien 2003–2012 aikana. (9,10)

Neoadjuvanttihoidon patologista vastetta eri rintasyövän alatyyppien välillä tutkittiin 123:sta kasvaimesta. Eniten patologisesti täydellisiä hoitovasteita saavutettiin HER2-positiivisilla (52 %) ja kolmoisnegatiivisilla (55,2 %). Yhdessäkään A-tyypin luminaalisissa kasvaimissa ei saavutettu täydellistä hoitovastetta. Patologisesti täydellisen vasteen saavuttaminen on todettu olevan todennäköisempää HER2-positiivisilla ja kolmoisnegatiivisilla, joten saadut tulokset noudattivat tätä ennakko-oletusta (6). Tutkimuksen kaltaisia tuloksia saatiin myös

Ranskassa suoritetussa tutkimuksessa, jossa HER2-positiivisilla ja kolmoisnegatiivisilla saavutettiin patologisesti täydellinen vaste 39 %:lla potilaista (32).

On huomattava, että 123:sta tutkimukseen valikoidusta kasvaimesta ainoastaan 4 edusti luminaalista A -tyyppiä, jolloin sen suhteellinen otoskoko muihin ryhmiin verrattuna oli pieni. Tämä selittyy osin sillä, että kolmoisnegatiiviset ja HER2-positiiviset alatyypit ovat aggressiivisempia kasvaimia kuin luminaalinen A -tyyppi (4). Tällöin ne myös todennäköisemmin täyttävät neoadjuvanttihoidon suositellut käyttöaiheet. Lisäksi neoadjuvanttihoidot hyödyttävät erityisesti kolmoisnegatiivista tai HER2-positiivista (estrogeeninegatiivista) syöpää sairastavia potilaita (31), jolloin neoadjuvanttihoidot korostuvat näiden potilaiden hoitokäytännöissä. Tutkimuksesta myös karsiutui puutteellisten kasvain- tai hoitovastetietojen takia 35 kasvainta, mikä supisti kokonaistutkimusjoukkoa. Tutkimuksessa patologisesti täydellistä vastetta ei luokiteltu saavutetuksi, jos leikkauspreparaatissa todettiin DCIS:ää (eli patologisesti täydellinen vaste oli saavutettu invasiivisen karsinooman suhteen). Osassa muita tutkimuksia patologisesti täydellisen vasteen saavuttaneisiin luetaan mukaan myös tapaukset, joissa on ei-invasiivista vitaalia kasvainsolukkoa mukana (33).

Tutkimuksen tulokset vahvistavat HER2-positiivisten ja kolmoisnegatiivisten rintasyöpien saavan usein erinomaisen hoitovasteen annetuista neoadjuvanttihoidoista. Tutkimuksessa osoitettiin myös rintojen magneettikuvantamisen yleistyminen Tampereen yliopistollisessa sairaalassa. Tutkimus toimi yhden sairaalan (Tays) reaalidatana ja hoidon laadun seurantana.

Tutkimus ei huomioinut biologisten alatyyppien saamia neoadjuvanttihoitoja suhteessa hoitovasteeseen. Esimerkiksi kolmoisnegatiivisen ryhmän keskinäisiä eroavaisuuksia saadun hoidon ja hoitovasteen suhteen voisi tarkastella tulevissa tutkimuksissa. Myös potilaiden hoidon jälkeiset elossaolovuodet, syövän uusiutuminen ja metastasointi suhteessa saatuihin hoitoihin ja hoitovasteen jätti avoimia kysymyksiä. Lisäksi magneetin käyttöä neoadjuvanttihoitojen seurannassa voisi tutkia vertailemalla saavutettua radiologista hoitovastetta patologiseen hoitovasteeseen.

LÄHTEET

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, ym. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136:359-86.

2. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol 2019;5:1749-68.

3. Pitkäniemi J, Malila N, Virtanen A, ym. Syöpä 2018. Tilastoraportti Suomen syöpätilanteesta.Helsinki: Suomen Syöpäyhdistys 2020 (viitattu 15.4.2021). www.syoparekisteri.fi/assets/files/2020/05/Syopa2018_raportti.pdf

4. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, ym. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019;30:1194-220.

5. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2019. Suomen Rintasyöpäryhmä RY. 2019 (viitattu 15.4.2021). www.rintasyoparyhma.yhdistysavain.fi/hoitosuositus

6. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Lancet 2017;389:1134-50.

7. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2012.

8. Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA, ym. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. European radiol. 2015;25:3669-78.

9. Stout NK, Nekhlyudov L, Li L, ym. Rapid increase in breast magnetic resonance imaging use: trends from 2000 to 2011. JAMA Intern Med 2014;174:114-21.

10. Arnaout A, Catley C, Booth CM, ym. Use of Preoperative Magnetic Resonance Imaging for Breast Cancer: A Canadian Population-Based Study. JAMA Oncol 2015;1:1238-50.

11. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, ym. Cancer statistics for the year 2020: an overview. Int J Cancer 2021 (E-julkaisu, painossa).

12. Suomen Syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus. Suomen Syöpärekisteri 2020 (viitattu 15.4.2021). www.syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot

13. PSHP. Pirkanmaan sairaanhoitopiiri. PSHP 2020. (viitattu 20.4.2021) www.tays.fi/fi-fi/sairaanhoitopiiri

14. Huovinen R. Rintasyöpä. Duodecim 2017;133:689-92.

15. Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, ym. Breast cancer risk factors. Prz Menopauzalny 2015;14:196-202.

16. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases: Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. BMJ 2000;321:624-8.

17. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. Clin Obstet Gynecol 2016;59:651-72.

18. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:1159-69.

19. Meretoja T, Heikkilä P, Hukkinen K, ym. Hyvänlaatuiset ja rintasyöpäriskiä lisäävät rintarauhasen kudosmuutokset. Duodecim 2018;134:2139-46.

20. Suomen Syöpärekisteri. Rintasyövän seulontaohjelma. Vuosikatsaus 2020. Helsinki: Suomen Syöpärekisteri 2020 (viitattu 18.4.2021). www.syoparekisteri.fi/seulonta/rintasyovanseulonta

21. Mainiero MB, Moy L, Baron P, ym. ACR Appropriateness Criteria ® Breast Cancer Screening. J Am Coll Radiol. 2017;14:383-90.

22. Lobbes MBI, Prevos R, Smidt M, ym. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. Insights Imaging 2013;4:163-75.

23. Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, ym. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. J Natl Cancer Inst 2013;105:321-33.

24. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, ym. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. J Clin Oncol. 2008;26:3248-58.

25. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, ym. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer 2010;46:1296-316.

26. Buchholz TA, Hunt KK, Whitman GJ, ym. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma. Cancer 2003;98:1150-60.

27. Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, ym. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncol 2019;20:1360-9.

28. Wuerstlein R, Harbeck N. Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer. Rev Recent Clin Trials 2017;12:81-92.

29.Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, ym. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 2007;25:4414-22.

30. Soerjomataram I, Louwman MWJ, Ribot JG, ym. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008;107:309-30.

31. Pusztai L, Foldi J, Dhawan A, ym. Changing frameworks in treatment sequencing of triple-negative and HER2-positive, early-stage breast cancers. Lancet Oncol 2019;20:390-6.

32. Hamy A, Darrigues L, Laas E, et al. Prognostic value of the Residual Cancer Burden index according to breast cancer subtype: Validation on a cohort of BC patients treated by neoadjuvant chemotherapy. PLoS One, julkaistu verkossa 24.6.2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0234191.

33. Cortazar P, Zhang L, Untch M, ym. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014;384:164-72.