

Nelli Paganus

## SAVUTTOMUUDEN MERKITYS LEVINNEESSÄ RINTASYÖVÄSSÄ

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2023

Nelli Paganus

## SAVUTTOMUUDEN MERKITYS LEVINNEESSÄ RINTASYÖVÄSSÄ

Klininen laitos, TYKS Syöpäklinikka

Syyslukukausi 2023

Vastuhenkilö: Dos. EL. Eetu Heervä

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 18 s.

Syöpätaudit

Lokakuu 2023

---

Rintasyöpä on naisten yleisin syöpä ja vuosittain Suomessa diagnosoidaan lähes 5000 uutta rintasyöpää. Suomen Syöpärekisterin tilastojen mukaan joka viides diagnosoitu rintasyöpä johtaa rintasyöpäkuolemaan. Tutkimuksissa tupakoinnin on osoitettu aiheuttavan rintasyöpää ja heikentävän rintasyöpäpotilaan ennustetta. Tämän tutkielman tarkoituksena oli selvittää, mikä vaikutus tupakoinnilla oli levinneen eli metastoittaisen rintasyövän ennusteeseen.

Tutkimuksessa tarkastellaan vuosina 2009–2019 Turun yliopistollisessa keskussairaalassa (TYKS) hoidettuja potilaita. Tutkimusaineisto koostuu 5791 potilaasta, joista 587 sai levinneeseen rintasyöpään kemoterapiaa tai joiden sairauskertomukseen oli kirjattu levinneeseen tautiin viittaava ICD-10-koodi. Tutkimusaineistossa potilaat on jaettu tupakkatiedon mukaan neljään eri kategoriaan, jotka ovat 'ei tupakoi', 'aiemmin tupakoinut', 'tupakoi' sekä 'tupakointitieto ei tiedossa'. Potilaan tupakointitieto selvitettiin koneoppimismallin avulla. Levinneen taudin toteamisen ajankohdat tarkistettiin tässä työssä potilastietojärjestelmästä manuaalisesti.

Aineiston mukaan 587 potilaasta 94 (16 %) tupakoi, 81 (14 %) on aiemmin tupakoinut, mutta lopettanut, ja 337 (57 %) ei ole koskaan tupakoinut. 75 (13 %) potilaan tupakoinnista ei ollut mainintaa. Tupakoivat rintasyöpäpotilaat olivat keskimäärin neljä vuotta nuorempia ja heille annettiin vähemmän HER2-kohdennettua hoitoa. Tupakoimattomien rintasyöpäpotilaiden mediaanielinaika oli 29,4 kuukautta, kun taas tupakoitsijoilla se oli yli puolet vähemmän – 13,5 kuukautta. Tupakoinnin lopettaneilla se oli 24,1 kuukautta. Levinnyttä rintasyöpää sairastavilla potilailla tupakointi oli yhteydessä lyhyempään elinaikaan, ja tupakoinnin lopettaneet potilaat elivät lähes yhtä pitkään kuin täysin tupakoimattomat. Tupakoinnin lopettamista tulisi rintasyöpäpotilailla aina suositella ja tukea.

Avainsanat: rintasyöpä, levinnyt, tupakointi

## SISÄLLYSLUETTELO

1 JOHDANTO	1
2 KIRJALLISUUSKATSAUS	2
2.1 Rintasyövän synty	2
2.2 Tupakka ja rintasyöpä	2
2.3 Rintasyövän diagnostiikka	3
2.4 Rintasyövän hoito	4
2.5 Levinnyt rintasyöpä	6
3 AINEISTO JA MENETELMÄT	8
3.1 Tutkimusluvut	8
3.2 Potilasaineisto	8
3.3 Tupakointitieto	8
3.4 Tilastollinen lähestyminen	9
4 TULOKSET	10
4.1 Potilasaineisto	10
4.2 Elinaika	12
5 POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET	14
LÄHTEET	

## 1 JOHDANTO

Rintasyöpä on naisten yleisin syöpä. Suomen Syöpärekisterin tilastojen mukaan vuonna 2020 Suomessa diagnosoitiin 4886 uutta naisen rintasyöpää ja 24 miehen rintasyöpää. Rintasyövän ilmaantuvuus on lisääntynyt jatkuvasti viimeisten vuosikymmenien aikana – kehittyntä diagnostiikkaa voidaan pitää yhtenä merkittävänä selittävänä tekijänä. (1)

Rintasyöpä yleistyy 45. ikävuoden jälkeen ja ilmaantuvuus on suurinta 60–69-vuotiaiden keskuudessa. Alle 30-vuotiailla rintasyöpä on harvinainen, ja nuoria rintasyöpäpotilaita todetaan vuosittain vajaat 20. Ilmaantuvuudessa ei ole tapahtunut olennaista muutosta viimeisen 40 vuoden aikana kyseisessä nuoressa ikäluokassa. Vaikka rintasyöpäkuolleisuus on laskenut, kasvavista potilasmääristä johtuen vuonna 2020 rintasyöpään kuoli enemmän naisia kuin koskaan aikaisemmin – 973 sairastunutta. Kaikista naisten syöpäkuolemista noin 15 % on rintasyövän aiheuttamia. (1)

Suomen Syöpärekisterin tilastojen mukaan joka viides diagnosoitu rintasyöpä johtaa rintasyöpäkuolemaan (1). Tupakoinnin on osoitettu aiheuttavan rintasyöpää ja heikentävän rintasyöpäpotilaan ennustetta (2). Tässä työssä perehdytään siihen, miten tupakointi vaikuttaa rintasyöpäpotilaan ennusteeseen, kun tauti on levinnyt eli etäpesäkkeinen. Tutkielmassa tarkastellaan vuosina 2009–2019 Turun yliopistollisen keskussairaalan (TYKS) hoidettuja potilaita.

## 2 KIRJALLISUUSKATSAUS

### 2.1 Rintasyövän synty

Kuten muidenkin syöpien kohdalla myös rintasyövän syntyyn vaikuttavat niin perinnölliset tekijät kuin ympäristötekijät. Rintasyövässä on voitu erottaa erilaisten hormonaalisten tekijöiden vaikutus syöpäkasvaimen kehitykseen siten, että normaaliin kuukautiskiertoon liittyvä estrogeeni- ja progesteronipitoisuuksien vaihtelu altistaa rintasyövän synnylle. Varhainen kuukautisten alkamisikä, synnyttämättömyys tai ensisynnytys myöhemmällä iällä sekä myöhäinen vaihdevuosi-ikä lisäävät rintasyövän riskiä. Vastaavasti ensisynnytys nuorella iällä ja suuri täysiaikaisten raskauksien määrä pienentävät sairastumisriskiä, koska tällöin naiselle ei tule spontaaneja kuukautiskiertoja eikä veren hormonipitoisuuksien vaihteluita. (3)

Postmenopausaalisilla naisilla veren korkean estrogeeniaron on havaittu olevan yhteydessä kohonneeseen rintasyöpäriskiin. Siten varhainen menopaussi-ikä pienentää sairastumisen todennäköisyyttä. Toisaalta vaihdevuosisoireiden lievittämiseen käytettävän hormonikorvaushoidon on osoitettu lisäävän sairastumisriskiä, jos kyseessä on estrogeenia ja progestiinia sisältävän yhdistelmävalmisteen pitkäaikainen käyttö (yli viisi vuotta). Paikallisesti annosteltavan hormonikorvaushoidon (emätinpuikot ja -voiteet) ei ole osoitettu lisäävän rintasyöpään sairastumisen todennäköisyyttä hoidon kestosta riippumatta. (3,4)

Arvioidaan, että noin 5 % rintasyöpätapauksista johtuu dominantisti periytyvistä syöväälle altistavista geenivirheistä. Tavallisimpia geenivirheitä ovat BRCA1- ja BRCA2-geenien mutaatiot, jotka altistavat erityisesti rinta- ja munasarjasyövän kehitykselle. Perinnöllistä alttiutta syövän taustalla tulee epäillä, jos rintasyöpäpotilas on alle 50-vuotias, potilaalla on sekä rinta- että munasarjasyöpä, rintasyöpä molemmissa rinnoissa, potilas on mies tai suvussa on esiintynyt rinta- ja munasarjasyöpää useassa polvessa. (5,6)

### 2.2 Tupakka ja rintasyöpä

Tupakka koostuu yli 4000:sta mahdollisesti haitallisesta aineesta, joista tunnettuja karsinogeneenejä on yli 50. Tupakoivilla rintasyöpäpotilailla rintasyöpäkuolleisuus on noin 28 % suurempi verrattuna tupakoimattomiin. Joidenkin tutkimusten mukaan tupakoimattomiin verrattuna tupakoivilla arvioidaan ilmenevän useammin negatiivisia ennustetekijöitä, kuten

suuremmat ja monilukuisemmat imusolmukemetastaasit sekä suurempi riski keuhkometastasointiin diagnoosin jälkeen (2,13). Toisissa tutkimuksissa on esitetty, että mitään eroa ei havaittu (7,8). Lisäksi tupakansavulla voi olla farmakokineettisiä vaikutuksia syöpälääkkeiden kanssa, mikä voi heikentää niiden tehoa tai altistaa voimakkaammille haittavaikutuksille (19).

Tupakoinnin on myös osoitettu suurentavan rintasyöpäpotilaan kokonaiskuolleisuutta lisäämällä riskiä sairastua toiseen primaarisyöpään, kuten haima-, keuhko-, rakko- tai pään ja kaulan alueen syöpään. Lisäksi kokonaiskuolleisuutta suurentavat erilaiset krooniset sairaudet, kuten kardiovaskulaarisairaudet, joille tupakointi altistaa (19).

Rintasyövässä tupakoinnin aloittaminen suhteessa ensimmäisen lapsen saantiin on oleellinen tieto, koska lapsettomien naisten rinnan epiteelikudos on erityisen altis karsinogeenien vaikutuksille. Samanlainen vaikutus on havaittu olevan alkoholin käytöllä. Etenkin yli kymmenen vuotta tupakoivilla naisilla ennen ensisynnytystä on merkittävästi suurempi riski sairastua estrogeenireseptoria ilmentävään rintasyöpään alkoholin käytöstä riippumatta (20).

### 2.3 Rintasyövän diagnostiikka

Rintasyövän diagnostiikka perustuu ns. kolmoisdiagnostiikkaan, johon sisältyvät rintojen kliininen tutkimus, mammografia sekä histopatologinen näyte, joka on tyypillisesti paksuneulabiopsia. Periaatteena on, että jos diagnostiikassa yksikin löydös viittaa pahanlaatuisuuteen, muutos on poistettava (6).

Rintasyöpä voidaan luokitella WHO:n uusimman luokituksen mukaan histologisesti kahteen päätyyppiin – duktaaliseen ja lobulaariseen karsinoomaan. Invasiivisista rintasyövistä 70–80 % on duktaalisia karsinomia ja noin 10–15 % lobulaarista tyyppiä. Muut rintasyöpätyypit, kuten tubulaarinen ja musinoosi karsinooma, ovat harvinaisia ja niiden ennuste on yleensä parempi päätyyppeihin verrattuna (3).

Biologisesti rintasyövät voidaan jakaa geeniprofiloinnin perusteella neljään eri alatyyppiin: luminaaliseen A-tyyppiin, luminaaliseen B-tyyppiin, basaaliseen tyyppiin ja HER2-positiiviseen tyyppiin. Käytännössä luokittelu kuitenkin perustuu immunohistokemiaan, estrogeeni- (ER) ja progesteronireseptorien (PR), Ki67-proliferaatioantigeenin ja HER2-

reseptorin ilmentymiseen kasvainkudoksessa. Luminaalinen A on yleisin karsinoomatyyppi ja tyypillisesti hyväennusteisen rintasyövän merkki: hormonireseptorit ovat positiivisia, Ki67 on matala ja HER2 on negatiivinen. Luminaalinen B on vastaava, mutta Ki67 on korkea. Vastaavasti kolmoisnegatiiviset karsinoomat ovat usein huonoennusteisia. Tällaiset kasvainkudokset eivät ilmennä hormonireseptoreita tai HER2:ta (3). Kolmoisnegatiiviset syövät kattavat noin 15–20 % kaikista rintasyöpätyypeistä (17).

Rintasyöpä voidaan luokitella HER2-tyyppiseksi, jos kasvainkudoksen HER2-reseptori on positiivinen riippumatta hormonireseptoristatuksesta. Muita ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä immunohistokemiallisten tutkimusten ohella ovat kasvaimen koko, imusolmukemetastaasien määrä, karsinooman histologinen erilaistumisaste eli gradus sekä kasvainsolukon invaasio imu- tai verisuoniin sekä rinnan iholle. (3)

#### 2.4 Rintasyövän hoito

Paikallisen pienen rintasyövän hoito on rinnan osapoisto. Paikallisesta rintasyövän leviämisestä on kyse silloin, kun syöpä on levinnyt alueellisiin imusolmukkeisiin tai ympäröiviin kudoksiin. Tällöin hoito aloitetaan tyypillisesti leikkauksella, joka voi olla rinnan osapoisto eli resektio tai koko rinnan poisto eli mastektomia eli ablaatio.

Vartijaimusolmukkeella tarkoitetaan yhtä tai useampaa imusolmuketta, johon rinnan imuneste ja siten mahdollisen rintasyövän kasvainsolut kulkeutuvat. Leikkauksen aikana patologi tutkii kainalon vartijaimusolmukkeet alustavasti jääleikkeenä. Jos siinä ei ole syöpäkudosta, kainaloa ei tarvitse evakuoida eli tyhjentää imusolmukkeista. Vastaavasti jos vartijaimusolmukkeessa havaitaan syöpäkudosta tai vartijaimusolmuketta ei löydetä, kainalo evakuoidaan saman leikkauksen aikana. Nykyään kainaloevakuaatio voidaan korvata paikallisella sädehoidolla, jossa yläraajan lymfödeemariski on selvästi pienempi. (9)

Leikkausta edeltävästi kasvainta voidaan yrittää pienentää solunsalpaajahoidolla (neoadjuvanttihoito). Suomessa neoadjuvanttihoito tulee kyseeseen lähtökohtaisesti inoperaabeleissa tilanteissa, kuten paikallisesti pitkälle edenneissä rintasyövissä, biologisesti aggressiivisissa (HER2-positiivinen tai triplanegatiivinen) tai inflammatorisissa eli tulehtuneissa rintasyövissä. (9)



Leikkauksen jälkeen rintasyövän hoitoa voidaan jatkaa liitännäishoidoilla, joihin kuuluvat liitännäislääkehoito sekä liitännäissädehoito. Liitännäislääkehoitoja ovat hormonaaliset hoidot, solunsalpaajat ja HER2-täsmälääkkeet (trastutsumabi). Liitännäishoitojen tavoitteena on tuhota jäljelle jääneet kasvainsolut ja ehkäistä syövän uusiutumista (6). Hoito pyritään aloittamaan 4–6 viikon kuluttua leikkauksesta (3).

Sytostaattihoitoa käytetään sekä hormonireseptoriposiitiivisen että -negatiivisen rintasyövän hoidossa, mikäli syövän uusiutumisriskin on arvioitu olevan koholla kasvaimen kliinisen levinneisyyden tai histologisen erilaistumisasteen perusteella. Käytössä olevia lääkeryhmiä ovat taksaanit (dosetakseli, paklitakseli) sekä antrasykliinit (doksorubisiini, epirubisiini). (3)

Taksaanit estävät nopeasti jakautuvien solujen mitooseja inhiboimalla mikrotubulusten järjestäytymistä solusyklin G2/M-vaiheessa. Lisäksi ne vähentävät syöpäsolujen antiapoptoottisten geenien ilmentymistä, mikä altistaa apoptoosille. Yleinen haittavaikutus on luuydinlama, joka ilmenee anemiana, neutropeniana, leukopeniana ja trombosytopeniana. Tämä voi johtaa vakavan infektion kehittymiseen. Muita haittoja ovat väsymys, pahoinvointi, hiustenlähtö sekä nesteen kertyminen elimistöön. (12)

Trastutsumabi on täsmälääke, jota käytetään HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa. Se on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu syöpäsolujen solukalvon pinnalla olevaan HER2-tyrosiinikinaasiin aiheuttaen solukuoleman. Yhdistettynä taksaaniin trastutsumabi on parantanut merkittävästi potilaan ennustetta myös levinneessä taudissa (12). Trastutsumabi on sydäntoksinen, minkä vuoksi yhden vuoden kestoisen hoidon aikana suositellaan sydämen vasemman kammion pumppausvoiman (ejektiofraktion) mittaamista (3).

Sädehoitoa suositellaan annettavaksi aina resektion jälkeen vähentämään paikallisia residivejä sekä rintasyöpäkuolleisuutta. Mastektomian jälkeen sädehoitoa suositellaan, jos potilaalla on todettu kainalometastasointi, T4-luokan kasvain ilman kainalometastasointia tai kookas läpimitaltaan yli 5 cm:n kokoinen T3-luokan kasvain. Sädehoidon tyypillisiä haittavaikutuksia ovat paikallinen ihon ohimenevä punoitus sekä yläraajan lymfödeema. (6)

Hormonaalista liitännäishoitoa käytetään, jos kyseessä on hormonireseptoriposiitiivinen tauti eli kasvainkudos ilmentää vähintään yhdessä histopatologisessa näytteessä estrogeeni- ja/tai progesteronireseptoreja (16). Tamoksifeeni on selektiivinen estrogeenireseptorin modulaattori

(SERM), jolla on kohdekudoksesta riippuen sekä estrogeenisia että antiestrogeenisia vaikutuksia. Rintakudoksessa sillä on antiestrogeeninen vaikutus ja se heikentää tuumorikehitystä hidastamalla solusykliä. Kohdussa tamoksifeenillä on solujen kasvua stimuloiva vaikutus, sillä se altistaa endometriumien karsinooman kehitykselle (10). Tamoksifeeni aiheuttaa tyypillisesti vaihdevuosisoireita, kuten kuumia aaltoja, mielialan vaihteluita sekä nivel- ja lihaskipuja. Lisäksi se altistaa syvien laskimotukosten kehitykselle.

Postmenopausaalisilla naisilla hormonireseptoripositiiviseen rintasyöpään voidaan käyttää hoitona aromataasinestäjiä. Aromataasi on estrogeenia syntetisoiva entsyymi, joka konvertoi estrogeenia androgeeneista perifeerisissä kudoksissa, kuten lisämunuaisissa ja rasvakudoksessa. Myös rintasyöpäkudos voi ilmentää aromataasia, joka siten mahdollistaa paikallisesti tuumorisolujen estrogeenin saannin. Aromataasinestäjien avulla estrogeenivälitteinen soluproliferaatio estyy, mikä heikentää syöpäsolujen selviytymistä. (11)

## 2.5 Levinnyt rintasyöpä

Noin 10 %:lla potilaista rintasyövän voidaan todeta levinneen muihin elimiin diagnoosihetkellä. Tyypillisiä levinneisyystutkimuksia ovat vartalon tietokonetomografia sekä luuston Teknetium-99m-isotooppikuvaus. Ne ohjelmoidaan usein potilaille, joilla on todettu suuren riskin rintasyöpä. Levinneisyystutkimusten perusteella potilaat voidaan luokitella UICC:n kehittämän TNM-luokituksen mukaisesti eri luokkiin taudin levinneisyydestä riippuen. TNM-luokkaan vaikuttavat primaarikasvaimen ominaisuudet (T) sekä alueellisten imusolmukkeiden (N) ja kaukometastaasien (M) lukumäärä ja sijainti (3,6).

Levinnyt rintasyöpä voidaan parantaa pysyvästi vain harvoin, ja hoidoilla pyritään ensisijaisesti pidentämään elinaikaa ja parantamaan elämänlaatua. Hoito aloitetaan tyypillisesti hormonihoidolla, mikäli kasvain on ER- ja/tai PR-määritykseltään positiivinen. Mikäli kasvaimen hormonimääritykset ovat negatiiviset, tauti metastasoi hormonihoidon aikana, tauti etenee nopeasti elimistössä tai potilaalla on hankalia oireita, hoito aloitetaan ensisijaisesti solunsalpaajilla. Rinnan leikkaushoitoa harkitaan levinneessä taudissa vain silloin, mikäli se parantaa selvästi potilaan elämänlaatua (3,6).

Levinneen estrogeeni- ja/tai progesteronireseptoripositiivisen taudin ensilinjan hoitona suositellaan CDK4/6- eli sykliiniriippuvaisten kinaasien 4 ja 6 inhibiittorien ja hormonaalisen

hoidon yhdistelmää. Sen on osoitettu pidentävän sekä kokonais- että tautivapaata elossaoloa sekä ylläpitävän tai parantavan elämänlaatua. Pelkkä hormonikorvaushoito tulee kyseeseen vain silloin, jos potilaan oheissairastavuus on este CDK4/6-inhibiittorien käytölle. Pre- ja perimenopausaaliset naiset voidaan hoitaa postmenopausaalisten naisten tavoin, mikäli heidän munasarjatoimintansa on suppressoitu joko lääkkein (LHRH-analogi) tai kirurgisesti (17). Myös haittavaikutukset ovat lievemmät muihin sytostaatteihin verrattuna, sillä ne aiheuttavat yleisimmin pahoinvointia, ripulia, väsymystä sekä luuytimen suppressiota (18).

Levinneessä HER2-positiivisessa rintasyövässä hoitona käytetään ensisijaisesti pertutsumabin, trastutsumabin ja taksaani-sytostaatin yhdistelmää riippumatta siitä, ilmentääkö kasvainkudos hormonireseptoreja vai ei. Yhdistelmän on osoitettu pidentävän tautivapaata elinaikaa yli kuudella kuukaudella. Taksaania suositellaan annettavaksi vähintään kuuden syklin ajan, ja pertutsumabia sekä trastutsumabia jatketaan ylläpitohoitona. Mikäli kasvainkudos on hormonireseptoriposiitivinen, hoitoon voidaan liittää hormonaalinen hoito. Tässäkin munasarjojen toiminnan suppressio on tärkeää pre- ja perimenopausaalisilla naisilla (17).

Levinneessä triplanegatiivisessa rintasyövässä suositellaan tutkittavaksi kasvainkudoksen PD-L1:n (programmed death ligand 1) sekä BRCA1/2-mutaation ilmentyminen. Mikäli kasvainkudos on PD-L1-positiivinen, ensilinjan hoitona aloitetaan kemoterapian ja immuunivasteen muuntajan yhdistelmä. BRCA1/2-mutatoituneessa syövässä suositellaan karboplatiinia dosetakselin sijasta, koska sen on osoitettu pidentävän kokonaiselinaikaa. Jos kasvainkudos on PD-L1-negatiivinen ja BRCA-geeni ei ole mutatoitunut, hoito valitaan aiempien hoitojen sekä taudin esiintymisen perusteella. Tyypillisesti hoidoksi valitaan taksaaniryhmän lääkeaine (17).

## 3 AINEISTO JA MENETELMÄT

### 3.1 Tutkimusluvut

Tutkimus perustuu Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin tutkimuslupaan T132/2019, vastaava tutkija Eetu Heervä.

### 3.2 Potilasaineisto

Potilasaineisto koostuu 5791:stä TYKS:in potilaasta, jolla on diagnosoitu rintasyöpä (ICD-10 koodi C50) vuosina 2009–2019. Näistä 587 potilaalla tunnistettiin levinnyt rintasyöpä, jota on hoidettu kemoterapialla ainakin kerran. Tauti määriteltiin levinneeksi, jos yksikin kriteeri täyttyi: ICD-10-diagnosikoodiksi on kirjattu C77-C79, metastaasin PAD-vastauksessa on ollut rintasyöpäkudosta tai potilas on saanut yhdeksän kertaa tai enemmän jotakin sytostaattia; liitännäislääkehoidossa annetaan tavallisesti kuudesta kahdeksaan kertaa sytostaatteja.

### 3.3. Tupakointitieto

Tutkimusaineistossa potilaat on jaettu tupakkatiedon mukaan neljään eri kategoriaan, jotka ovat 'ei tupakoi', 'aiemmin tupakoinut', 'tupakoi' sekä 'tupakointitieto ei tiedossa'.

Potilaan tupakointitieto selvitettiin koneoppimismallin avulla. Se perustuu tekoälyyn ja sitä käytetään lisääntyvissä määrin kliinisessä lääketieteessä. Ensin mallille syötetään suuri määrä merkitsemätöntä dataa, jolloin malli oppii sanojen matemaattisen esitysmuodon. Sen jälkeen mallille syötetään dataa, joka sisältää merkittyjä termejä ja fraaseja, jotka malli tunnistaa. Lopuksi mallille annetaan potilaiden sairauskertomustiedot, josta malli päättelee potilaan tupakointitiedon (15). Tupakointitieto jaettiin kolmeen kategoriaan, jotka olivat 'ei tupakoi', 'tupakoinut aiemmin' tai 'tupakoi'. Jos sairauskertomuksesta ei ollut mainintaa tupakoinnista, tupakointitiedoksi merkittiin 'ei tiedossa'.

Lisäksi potilaista on kerätty seuraavat tiedot: rintasyövän diagnosoinnin ajankohta, levinneen taudin toteamisen ajankohta, kuolinaika, ikä, sukupuoli, painoindeksi (BMI), ECOG-luokitus ja Charlson-indeksi. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) on potilaan toimintakykyä kuvaava luokitusmenetelmä, jossa luokka 0 tarkoittaa oireetonta, 1 vähäoireista ja 2–3

runsasoireista potilasta. Luokka 4 tarkoittaa täysin vuodepotilasta. Charlson on puolestaan potilaan samanaikaissairastavuutta kuvaava indeksi, jossa 0 tarkoittaa sitä, että potilaalla ei ole liitännäissairauksia, ja indeksi on sitä suurempi, mitä enemmän liitännäissairauksia potilaalla todetaan.

Potilaat on luokiteltu eri luokkiin sen perusteella, millaista hoitoa he ovat saaneet levinneeseen rintasyöpään. Hoitovaihtoehdot ovat kemoterapia, kemoterapian ja anti-HER2-hoidon yhdistelmä, hormonihoido sekä rinnan operatiivinen poisto. Kemoterapian osalta potilaat on jaettu luokkiin hoitokuurien lukumäärän perusteella. Potilaat, joiden rintasyöpää on hoidettu operatiivisesti, on luokiteltu alaluokkiin leikkaustoimenpiteen mukaan: resektio tai ablaatio.

Levinneen taudin toteamisen ajankohdat syventävien opintojen kirjallisen työn kirjoittaja on tarkistanut potilastietojärjestelmästä manuaalisesti. Lisäksi kirjoittaja on yhdistänyt kliinisen datan sekä tehnyt vertailevat analyysit ja johtopäätökset tuloksista.

### 3.4 Tilastollinen lähestyminen

Elinaika lasketaan levinneen rintasyövän diagnoosista kuolemaan tai seurannan päättymiseen 31.12.2020. Tulosten analysoinnissa hyödynnetään parametrisia (Chi<sup>2</sup>) ja epäparametrisia (varianssianalyysi) tekniikoita. Koska vertailtavia ryhmiä on kolme, käytetään Bonferroni-menetelmää. Elinaikaa kuvataan Kaplan Meier-tekniikalla ja luottamusvälit on laskettu Coxin mallilla.

## 4 TULOKSET

### 4.1 Potilasaineisto

Tutkimuksessa oli 587 potilasta, joista 94 (16 %) tupakoi, 81 (18 %) on aiemmin tupakoinut ja 337 (57 %) ei ole koskaan tupakoinut. 75 (13 %) potilaan tupakoinnista ei ole tietoa.

Potilasaineiston potilaat ovat pääasiallisesti sukupuoleltaan naisia. Ikävaihtelu on jokaisessa ryhmässä suhteellisen tasaista, mutta tupakoitsijat ovat keskimäärin neljä vuotta muita potilaita nuorempia ( $p = 0.01$ ). Samaten BMI-vaihtelu ei poikennut merkitsevästi ryhmien välillä.

Potilaan toimintakykyä kuvaava luokitusmenetelmä ECOG ei vaihtellut merkitsevästi ryhmien välillä. Vastaavasti potilaan samanaikaissairastavuutta kuvaava indeksi Charlson oli tupakoivilla potilailla hieman suurempi, mutta ei merkitsevästi ( $p = 0.3$ ).

Tässä potilasaineistossa tupakoivat potilaat ovat saaneet kemoterapiaa useammin muihin ryhmiin verrattuna. Vaikuttaa siltä, että hormonihoitoa olisi annettu vähemmän tupakoivilla rintasyöpäpotilailla, mutta ero ryhmien välillä ei ollut merkitsevä. Lisäksi he ovat saaneet vähemmän anti-HER2-hoitoa eli heidän syöpäkasvaimensa on geeniprofiloinnin perusteella useammin HER2-negatiivinen ( $p = 0.001$ ). Rinnan operatiivisen hoidon osalta ei voida todeta merkitsevää eroa ryhmien välillä.

Taulukko 1. Potilasaineiston kuvaus

<b>Tupakkatieto</b>	<b>Ei</b>	<b>Aiemmin</b>	<b>Kyllä</b>	<b>p-arvo</b>	<b>Ei tiedossa</b>
n	337	81	94		75
Naisia	336	81	94		75
Mediaani-ikä	64	63	60	0.01*	69
Ikävaihtelu	21–92	23–88	31–84		39–94
Mediaani-BMI	26,4	26,2	25,7	0.3	27,2
BMI-vaihtelu	16,0–54,2	17,7–45,9	14,9–43,0		14,5–42,4
BMI puuttuu	28	7	6		
ECOG				0.1	
0	48 (15 %)	20 (25 %)	12 (13 %)		3 (5 %)
1	204 (63 %)	49 (60 %)	57 (62 %)		24 (45 %)
≥ 2	72 (22 %)	12 (15 %)	23 (25 %)		26 (49 %)
Charlson				0.3	
0	249 (74 %)	61 (75 %)	57 (61 %)		53 (71 %)
1	55 (16 %)	13 (16 %)	23 (24 %)		14 (19 %)
2	23 (7 %)	5 (6 %)	10 (11 %)		4 (5 %)
≥ 3	10 (3 %)	2 (3 %)	4 (4 %)		4 (5 %)
Ensilinjan hoito				0.001**	
Kemoterapia	197 (58 %)	50 (62 %)	72 (77 %)		28 (37 %)
Kemoterapia + anti-HER2	55 (16 %)	19 (23 %)	5 (5 %)		7 (9 %)
Hormonihoito	85 (25 %)	12 (15 %)	17 (18 %)		40 (53 %)
Kemoterapia (kuurien lkm)				ei testattu	
1–3	20 (9 %)	5 (8 %)	10 (14 %)		8 (25 %)
4–8	68 (30 %)	22 (34 %)	30 (43 %)		5 (16 %)
≥ 9	141 (62 %)	37 (58 %)	30 (43 %)		19 (59 %)
Rinnan poisto				0.4	
Resektio	75 (22 %)	22 (27 %)	26 (28 %)		6 (8 %)
Ablaatio	152 (45 %)	31 (38 %)	44 (47 %)		17 (23 %)
Ei poistettu	110 (33 %)	28 (35 %)	24 (26 %)		52 (69 %)

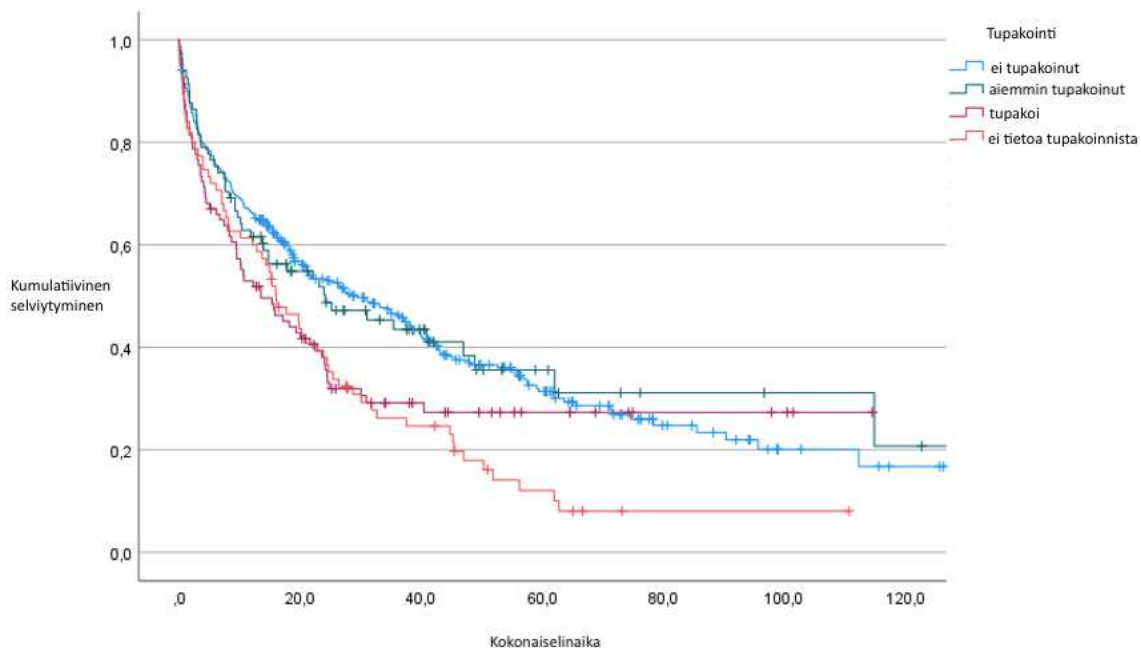
\* ei vs. kyllä

\*\* ei eroa hormonihoidon suhteen

## 4.2 Elinaika

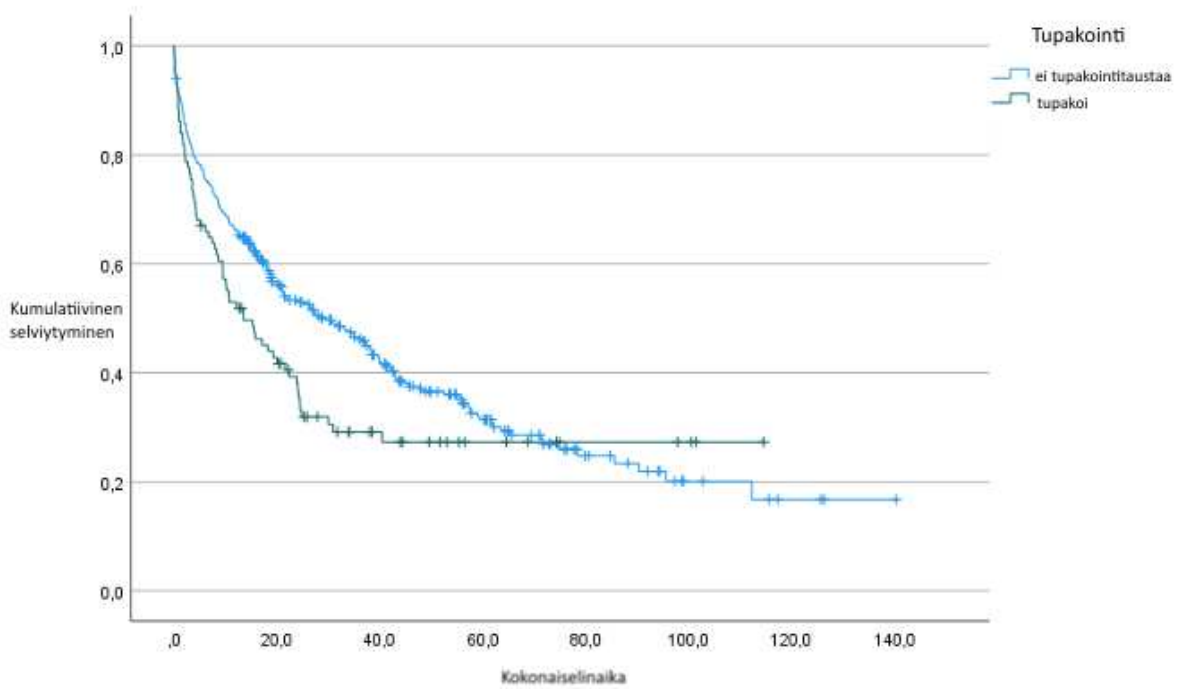
Seuranta-aika 31.12.2020 saakka on 41 kuukautta, jonka aikana 392 potilasta on kuollut. Kuva 1 osoittaa, miten rintasyöpäpotilailla, jotka eivät olleet koskaan tupakoineet, mediaanielinaika oli 29,4 kuukautta (HR-referenssi), lopettaneilla 24,1 kuukautta HR 0.99 (95 % luottamusväli 0.72–1.36), kun taas tupakoitsijoilla se oli 13,5 kuukautta HR 1.34 (95 % luottamusväli 1.01–1.77). Tämä ero tupakoitsijoiden ja ei-tupakoitsijoiden välillä on selkeytetty kuvassa 2.

Kuva 1. Kokonaiselinaika kuukausina levinneessä rintasyövässä tupakointitiedon mukaan potilailla, jotka ovat saaneet sytostaattihoitoa.





Kuva 2. Elinaika levinneessä rintasyövässä potilailla, jotka eivät ole koskaan tupakoineet tai tupakoivat diagnoosihetkellä. Mukailtu kuvasta 1. Rintasyöpäpotilailla, jotka eivät olleet koskaan tupakoineet, mediaanielinaika oli 29,4 kuukautta, kun taas tupakoitsijoilla se oli 13,5 kuukautta HR 1.34 (95 % väli 1.01–1.77).



## 5 POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET

Tutkielman tulosten perusteella potilaalla, jolla on kemoterapialla hoidettu levinnyt rintasyöpä, keskimääräinen elinaika oli lyhyempi, mikäli potilas jatkaa tupakointia diagnoosin jälkeen tupakoimattomiin potilaisiin verrattuna (mediaani 13.5 vs. 29.4 kuukautta). Elinaikaero oli yli kaksinkertainen. Se voidaan suhteuttaa modernien CDK4/6-estäjien antamaan kymmenen kuukauden elinaikahyötyyn hormonipositivisessa rintasyövässä (21). Sen sijaan aikaisempi tupakointihistoria ei lyhentänyt elinikää merkittävästi tupakoimattomiin potilaisiin verrattuna (mediaani 24.1 vs. 29.4 kuukautta), vaikka numeroina eroa oli viisi kuukautta. Tämä tulos viittaa siihen, että tupakoinnin lopettaminen kannattaa myös levinneessä rintasyövässä. Toisaalta aiemmin tupakoineiden potilaiden muodostama ryhmä on hyvin heterogeeninen, koska se pitää sisällään nuoruuden yksittäiset tupakointikokeilut sekä vastaavasti syöpädiagnoosin myötä tupakoinnin lopettaneet. Myös tupakoivien potilaiden osalta ennusteeseen vaikuttavat muun muassa tupakoinnin aloittamisajankohta sekä poltettujen savukkeiden määrä vuorokauden aikana.

Tutkielmassa perehdyttiin siihen, millainen vaikutus tupakoinnilla on levinneen rintasyövän ennusteeseen, sekä varmistettiin manuaalisesti diagnoosien oikeellisuus. Potilasaineiston perusteella tupakointi lyhentää ennustetta alle puoleen tupakoimattomien ennusteesta.

Tässä työssä 16% levinnyttä rintasyöpää sairastavista potilaista jatkoi tupakointia. Paikallisen rintasyövän suhteen on raportoitu, että 12-17% potilaista tupakoi (7,8), joten katsomme tämän luvun olevan samaa luokkaa.

Tupakoitsijat olivat keskimäärin neljä vuotta nuorempia muihin ryhmiin verrattuna. Tunnetusti tupakka sisältää useita erilaisia karsinogeneenejä altistaen maligniteettien kehittymiselle. Samaten tupakointi huonontaa potilaan ennustetta muun muassa sen aiheuttamien kroonisten keuhkosairauksien sekä sydän- ja verisuonitautien kautta. Lisäksi ennusteeseen vaikuttavat erilaiset yksilölliset tekijät, kuten hoitoon hakeutuminen ja siihen sitoutuminen, sekä yksilöstä riippumattomat tekijät, kuten viiveet diagnostiikassa ja hoidon aloituksessa.

Tutkimusaineistossa potilaan toimintakykyä ja samanaikaissairastavuutta kartoitettiin ECOG-luokituksella ja Charlson-indeksillä, ja todettiin, että lähtötilanteessa nämä mittarit olivat

samankaltaiset eri tupakointiryhmien välillä. Samaten BMI:n suhteen ei havaittu merkitsevää eroa ryhmien välillä.

Hieman yllättäen HER2-positiivisia rintasyöpiä oli tupakoitsijoilla vähemmän, mutta vastaavia tuloksia on raportoitu myös aikaisemmin (7,8). HER2:n yli-ilmentymä on yhteydessä huonoon ennusteeseen, ja se ei siis selitä tupakoitsijoiden lyhyempää elinaikaa. Kuitenkin kemoterapiaa käytettiin tupakoitsijoilla enemmän, mikä voisi viitata tupakoitsijoiden rintasyöpien olevan kliinisesti aggressiivisempia.

Tässä työssä on myös rajoituksia. Levinneen rintasyövän ennusteeseen vaikuttaa oleellisesti kasvaimen liittyvät ennustetekijät, joita ei huomioitu tutkielmassa. Tätä voitaisiin tulevaisuudessa selvittää jatkotutkimuksena monimuuttujamallin (Cox) avulla. Tässä työssä alkoholin käyttötapa ei ollut saatavilla, ja ne voivat vaikuttaa tulosten toistettavuuteen.

Yhteenvetona voidaan todeta tutkielman perusteella, että levinnyttä rintasyöpää sairastavilla potilailla tupakointi oli yhteydessä lyhyempään elinaikaan, ja tupakoinnin lopettaneet potilaat elivät lähes yhtä pitkään kuin täysin tupakoimattomat. Tupakoinnin lopettaminen on siis aina suositeltavaa.

## LÄHTEET

1. Suomen Syöpärekisteri. Syöpätalastot. (päivitetty 22.10.2021).  
<https://tilastot.syoparekisteri.fi/>
2. Sollie M, Bille C. Smoking and mortality in women diagnosed with breast cancer-a systematic review with meta-analysis based on 400,944 breast cancer cases. *Gland Surg.* 2017;6(4):385-393. doi:10.21037/gs.2017.04.06
3. Suomen Rintasyöpäryhmä RY. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2022.
4. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2020 Oct 28;371:m3873. doi: 10.1136/bmj.m3873. PMID: 33115755; PMCID: PMC7592147.
5. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 1998 Sep 4 [Updated 2022 May 26]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
6. Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Jyrkkiö S, Kouri M, Teppo L (toim.). Syöpätaudit [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2013
7. Goldvaser H, Gal O, Rizel S, Hendler D, Neiman V, Shochat T, Sulkes A, Brenner B, Yerushalmi R. The association between smoking and breast cancer characteristics and outcome. *BMC Cancer.* 2017 Sep 6;17(1):624. doi: 10.1186/s12885-017-3611-z. PMID: 28874120; PMCID: PMC5585941.
8. Darmon S, Park A, Lovejoy LA, Shriver CD, Zhu K, Ellsworth RE. Relationship between Cigarette Smoking and Cancer Characteristics and Survival among Breast Cancer Patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Mar 30;19(7):4084. doi: 10.3390/ijerph19074084. PMID: 35409765; PMCID: PMC8997894.
9. Leppäniemi A, Kuokkanen H, Salminen P (toim.). Kirurgia [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2010 (luettu 11.9.2022).
10. Farrar MC, Jacobs TF. Tamoxifen. [Updated 2022 May 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
11. Peters A, Tadi P. Aromatase Inhibitors. [Updated 2022 Jul 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.

12. Farha NG, Kasi A. Docetaxel. [Updated 2022 Feb 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
13. Bono, Petri, and Heikki Joensuu. "Novel Targeted Drug Therapies in Breast Cancer." *Duodecim* (Helsinki, Finland : 1961) 126.10 (2010): 1205–1215. Print.
14. Wang, Y., Tao, H., Paxton, R. J., Wang, J., Mubarik, S., Jia, Y., Wang, W., & Yu, C. (2019). Post-diagnosis smoking and risk of cardiovascular, cancer, and all-cause mortality in survivors of 10 adult cancers: a prospective cohort study. *American journal of cancer research*, 9(11), 2493–2514.
15. Karlsson A, Ellonen A, Irjala H, Väliäho V, Mattila K, Nissi L, Kytö E, Kurki S, Ristamäki R, Vihinen P, Laitinen T, Ålgars A, Jyrkkiö S, Minn H, Heervä E. Impact of deep learning-determined smoking status on mortality of cancer patients: never too late to quit. *ESMO Open*. 2021 Jun;6(3):100175. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100175. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34091262; PMCID: PMC8182259.
16. Duan W, Li S, Meng X, Sun Y, Jia C. Smoking and survival of breast cancer patients: a meta-analysis of cohort studies. *Breast*. 2017;33:117-124.
17. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, Dent R, Fenlon D, Gligorov J, Hurvitz SA, Im SA, Krug D, Kunz WG, Loi S, Penault-Llorca F, Ricke J, Robson M, Rugo HS, Saura C, Schmid P, Singer CF, Spanic T, Tolaney SM, Turner NC, Curigliano G, Loibl S, Paluch-Shimon S, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1475-1495. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34678411.
18. Shah M, Nunes MR, Stearns V. CDK4/6 Inhibitors: Game Changers in the Management of Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer? *Oncology (Williston Park)*. 2018 May 15;32(5):216-22. PMID: 29847850; PMCID: PMC6424488.
19. Duan W, Li S, Meng X, Sun Y, Jia C. Smoking and survival of breast cancer patients: A meta-analysis of cohort studies. *Breast*. 2017 Jun;33:117-124. doi: 10.1016/j.breast.2017.03.012. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28371644.
20. Mia M Gaudet, Brian D Carter, Louise A Brinton, Roni T Falk, Inger T Gram, Juhua Luo, Roger L Milne, Sarah J Nyante, Elisabete Weiderpass, Laura E Beane Freeman, Dale P Sandler, Kim Robien, Kristin E Anderson, Graham G Giles, Wendy Y Chen, Diane Feskanich, Tonje Braaten, Claudine Isaacs, Lesley M Butler, Woon-Puay Koh, Alicja Wolk, Hans-Olov Adami, Emily White, Karen L Margolis, Michael J Thun, Susan M Gapstur,

Pooled analysis of active cigarette smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies, *International Journal of Epidemiology*, Volume 46, Issue 3, June 2017, Pages 881–893.

21. Shah M, Nunes MR, Stearns V. CDK4/6 Inhibitors: Game Changers in the Management of Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer? *Oncology (Williston Park)*. 2018 May 15;32(5):216-22. PMID: 29847850; PMCID: PMC6424488.