

Kiia Reimi

RINTASYÖVÄN UUSINTALEIKKAUKSET
TURUN YLIOPISTOLLISESSA KESKUSSAIRAALASSA
VUOSINA 2008–2018

Syventävien töiden kirjallinen osuus

Kevätlukukausi 2021

Kiia Reimi

RINTASYÖVÄN UUSINTALEIKKAUKSET
TURUN YLIOPISTOLLISESSA KESKUSSAIRAALASSA
VUOSINA 2008–2018

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2021

Vastuuhenkilö: Pauliina Kronqvist

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO

Kliininen laitos

REIMI KIIA: Rintasyövän uusintaleikkaukset Turun yliopistollisessa keskussairaalassa vuosina 2008–2018

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 31 s.

Patologia

Maaliskuu 2021

Rintasyövän ensisijainen leikkaustapa on rinnan osapoisto, mikäli vasta-aiheita ei ole. Joskus leikkauksen tervekdosmarginaalit voivat jäädä riittämättömiksi, ja tällöin joudutaan tekemään uusintaleikkaus. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, kuinka paljon rintasyövän uusintaleikkauksia tehtiin Turun yliopistollisessa keskussairaalassa (TYKS:issä) vuosina 2008–2018, tapahtuiko uusintaleikkausten määrissä muutoksia tuona ajanjaksona sekä millaisia vaikutuksia uusintaleikkauksilla oli potilaille ja terveydenhuoltojärjestelmän toiminnalle.

Aineisto koostui 4955 potilaasta, joiden rintasyövän kirurginen hoito oli toteutettu TYKS:issä vuosina 2008–2018. Aineisto kerättiin yhteistyössä Auria Tietopalveluiden kanssa rintasyövän diagnoosi- ja rintasyöpäkirurgian toimenpidekoodien perusteella. Aineistoksi kerättiin TYKS:in potilastietojärjestelmästä rintasyöpäleikkausten kokonaismäärät, mastektomioiden ja osapoistojen lukumäärät sekä uusintaleikkausten määrät tutkimusvuosilta. Lisäksi käytettävissä olivat rintasyöpäleikkausten ajoitukseen ja kustannuksiin liittyvät tiedot.

Vuosien 2008–2018 aikana TYKS:issä tehtiin rintasyövän hoitona 2901 rinnan osapoistoleikkausta ja näistä 801 tapauksessa primaarihoitoa jatkettiin uusintaleikkauksella. Yhteensä 28 % rintasyöpäpotilaista päätyi siis vähintään yhteen uusintaleikkaukseen riittämättömien leikkausmarginaalien takia. Tutkimuskirjallisuudessa raportoidut erot rintasyövän uusintaleikkausten yleisyydessä vaihtelevat huomattavasti, kansainvälisten raporttien mukaan 8–60 %:ssa rintasyöpäleikkauksia täydennetään uusintaleikkauksin. Verrattuna eurooppalaisiin aineistoihin uusintaleikkausten osuus TYKS:issä on korkea ja ylittää selvästi eurooppalaiset suositukset (10 %). Tutkimuksessani ei uusintaleikkausten suhteellisissa määrissä todettu merkittävää muutosta tutkimusvuosien välillä, vaikkakin rintasyöpäkirurgiassa vaaditut riittävät tervekdosmarginaalien pituudet ovat tutkimuksen aikavälillä useaan kertaan lyhentyneet. Tutkimuksessani totesin uusintaleikkausten aiheuttavan viivästyistä rintasyöpäpotilaidenpotilaiden onkologisten hoitojen aloitukseen sekä aiheuttavan lisäkustannuksia terveydenhuoltojärjestelmälle.

Avainsanat: rintasyöpä, rinnan osapoisto, uusintaleikkaus

Sisälllys

1 JOHDANTO	2
2 KIRJALLISUUSKATSAUS RINTASYÖPÄÄN	3
2.1 Epidemiologia	3
2.2 Histologia ja pTNM-luokitus	4
2.3 Biologiset alatyytit ja ennustetekijät	6
2.4 Diagnostiikka	7
2.5 Rinnan osapoisto ja leikkausmarginaalit	7
2.6 Mastektomia ja rekonstruktioleikkaus	8
2.7 Kainalon imusolmukkeet	9
2.8 Sädehoito	10
2.9 Neoadjuvanttihoito	10
2.10 Liitännäislääkehoidot	11
2.11 Seuranta	11
2.12 Uusintaleikkaukset	12
3 MATERIAALI JA MENETELMÄT	14
4 TULOKSET	15
5 POHDINTA	18
5.1 Leikkausmäärät	18
5.2 Leikkaustyytit	19
5.3 Uusintaleikkausten osuus rintasyöpäleikkauksista	19
5.4 Onkologisten hoitojen viive	20
5.5 Leikkausten psykososiaaliset vaikutukset	22
5.6 Uusintaleikkausten vaikutus terveydenhuollon kuormitukseen	23
5.7 Uusintaleikkausten vaikutus terveydenhuollon kustannuksiin	23
5.8 Tutkimuksen heikkoudet, vahvuudet ja jatkotutkimusehdotukset	24
LÄHTEET	26

1 JOHDANTO

Rintasyöpä on naisten yleisin syöpä maailmassa (Bray ym. 2018). Rintasyövän ennuste on hyvä ja tällä hetkellä 5-vuotisennuste Suomessa on 91 % (Suomen Syöpärekisteri 2018). Rintasyövän diagnostiikka perustuu ns. kolmoisdiagnostiikkaan, johon kuuluvat rinnan kliinisenä tutkimuksena inspektio ja palpaatio, kuvantamistutkimukset sekä histologinen tutkimus paksuneulanäytteellä (Cardoso ym. 2019). Jos yksikin edellä mainituista tutkimuksista jää epäselväksi tai viittaa pahanlaatuiseen tautiin, tulee rintamuutos poistaa kirurgisesti. Mikäli vasta-aiheita ei ole, on rintasyövän ensisijainen kirurginen toimenpide resektio eli rinnan osapoisto, jota täydennetään sädehoidolla. Jos osapoistoa ei ole mahdollista toteuttaa, on toinen vaihtoehto mastektomia eli koko rinnan poisto. Leikkauksen lisäksi hoitoon kuuluu usein myös onkologisia liitännäislääkehoitoja. (Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2019.)

Nykyisen valtakunnallisen rintasyövän hoitokäytännön mukaan invasiivisen rintasyövän leikkausmarginaalit katsotaan riittäviksi, kun kasvaimen reuna ei ulotu rintapreparaatin musteella värjättyyn leikkauspintaan. Mikäli rinnan osapoiston leikkausmarginaalit jäävät riittämättömiksi, tervekudosmarginaaleja laajennetaan uusintaleikkauksessa. (NCCN guidelines for breast cancer treatment. www.nccn.org.) Eurooppalaisen suosituksen mukaan uusintaleikkausten osuus primaareista resekaattileikkauksista saisi olla korkeintaan 10 %, mutta usein osuus on tätä korkeampi (Perry ym. 2008). Tutkimusten mukaan primaarin rinnan osapoiston jälkeen jopa 30–60 %:lle joudutaan tekemään uusintaleikkaus riittämättömien tervekudosmarginaalien takia (Waljee ym. 2008b). Suomessa uusintaleikkausten määräksi on aiemmassa kirjallisuudessa raportoitu 8 % primaarileikatuista potilaista (Niinikoski ym. 2019 ja Ojala ym. 2016).

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää uusintaleikkausten määrää Turun yliopistollisessa keskussairaalassa (TYKS). Tutkimus toteutettiin selvittämällä ensinnäkin erilaisten rintasyövän primaarileikkausten määrät TYKS:issä kymmenen vuoden aikajaksolla (2008-2018). Lisäksi tutkittiin, kuinka suurta osaa rintasyöpäleikkauksista oli täydennetty uusintaleikkauksin ja miten uusintaleikkausten määrä vaihteli vuosittain. Lopuksi tarkasteltiin uusintaleikkausten vaikutuksia yksilön ja terveydenhuoltojärjestelmän tasolla. Tarkastelun kohteena olivat psykososiaaliset vaikutukset potilaisiin, vaikutukset onkologisten hoitojen viiveeseen sekä vaikutukset terveydenhuoltojärjestelmän kuormitukseen ja kustannuksiin.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Epidemiologia

Naisten yleisin syöpä maailmassa on rintasyöpä. Se myös aiheuttaa eniten syöpäkuolemia naisilla. Otettaessa huomioon molemmat sukupuolet on rintasyöpä toiseksi yleisin syöpä keuhkosityövän jälkeen maailmassa. Vuonna 2018 maailmassa todettiin 2,1 miljoonaa uutta rintasyöpää, mikä on n. 25 % kaikista naisten syöivistä. (Bray ym. 2018.) Suomen Syöpärekisterin mukaan naisilla todettiin Suomessa vuonna 2018 16 536 uutta syöpätapausta, joista 4934 oli rintasyöpiä. Näin ollen rintasyövän osuus kaikista naisten uusista syöivistä oli n. 30 %. Miesten rintasyöpätapauksia todettiin vuonna 2018 Suomessa 33 henkilöllä. (Suomen Syöpärekisteri 2018.)

Forouzanfar ym. (2011) systemaattisen analyysin mukaan 1980 ja 2010 vuosien välillä rintasyövän esiintyvyys maailmanlaajuisesti on lisääntynyt vuosittain 3,1 % ja samalla rintasyöpäkuolleisuus on lisääntynyt vuosittain 1,8 %. Tapausten ja kuolemien absoluuttisen määrän kasvuun vaikuttavat väestön mediaani-ikänsä nouseminen, riski-ikäisten naisten määrän lisääntyminen monilla alueilla sekä muutokset ikäkohtaisissa ilmaantuvuus- ja kuolleisuusluvuissa. Tutkimuksessa oli mukana 187 maata. Bray ym. (2008) mukaan suurinta rintasyöpäilmaantuvuus on Australiassa ja Uudessa-Seelannissa, Pohjois-Euroopassa (mukaan lukien Suomi), Länsi- ja Etelä-Euroopassa sekä Pohjois-Amerikassa. Monissa länsimaissa ilmaantuvuus on kuitenkin kääntynyt laskuun 2000-luvun alussa, kun tultiin tietoisiksi postmenopausaalisten naisten hormonikorvaushoidon yhteydestä rintasyöpäriskin kasvuun. Sen sijaan Etelä-Amerikassa, Aasiassa ja Afrikassa rintasyövän ilmaantuvuus on lähtenyt nousuun. Syyksi arvioidaan sosiaalista ja taloudellista kehitystä, joihin kuuluvat mm. myöhäisempi ikä saada lapsia, pienempi lapsiluku, lisääntynyt lihavuus ja vähentynyt liikunnallinen aktiivisuus, mitkä kaikki ovat rintasyövän riskitekijöitä. Lisäksi rintasyövän tietoisuuden ja seulonnan lisääntyminen nostaa ilmaantuvuutta.

Suomessa rintasyövän ikävakioitu ilmaantuvuus 100 000 henkilövuotta kohden oli 165.7 vuonna 2018. Lyhyen aikavälin tarkastelussa verrattaessa aikaväliä 2009–2013 aikaväliin 2014–2018 nähdään rintasyövän ilmaantuvuudessa suhteellista kasvua 5 % (4475 verrattuna 4920) 100 000 henkilövuotta kohden. Samojen aikavälien tarkastelussa syöpäkuolleisuus sen sijaan laski rintasyövässä 5 % (29.5 verrattuna 27.6) 100 000 henkilövuotta kohden. Vuonna 2018 rintasyöpään kuoli 873 naista. Suomessa rintasyövän suhteellinen 5-vuotiselossaololuku

Suomen Syöpärekisterin tietojen avulla laskettuna oli 91 % vuosina 2016–2018 seuratuilla potilailla. (Suomen Syöpärekisteri 2018.)

Riski sairastua rintasyöpään alkaa kasvaa naisen täytetty 45 vuotta. Yleisin ikä saada rintasyöpä on n. 60 vuotta. Rintasyövän esiintyminen alle 30-vuotiailla on harvinaista. (Joensuu ja Huovinen 2013) Suomessa 50–69-vuotiaat naiset kutsutaan valtakunnalliseen seulontamammografiaan kahden vuoden välein. Seulontaikäisten naisten syövästä kaksi kolmesta löydetäänkin seulonnan avulla. (Suomen Syöpärekisteri 2018.)

2.2 Histologia ja pTNM-luokitus

Rintasyövän yleisimmät histologiset tyypit ovat invasiivinen duktaalinen karsinooma (75–80 %) ja invasiivinen lobulaarinen karsinooma (10–15 %). Duktaalinen *in situ* -karsinooma (DCIS) luokitellaan invasiivisen syövän esiasteeksi. Lobulaarisessa *in situ* -karsinoomassa (LCIS) invasiivisen syövän riski on suurentunut, mutta muutosta ei pidetä syövän esiasteena vaan riskitekijänä. (Huovinen 2017.) Rintasyövän harvinaisempia alatyyppejä ovat medullaarinen, tubulaarinen, musinoottinen, kribriforminen ja invasiivinen mikropapillaarinen karsinooma. Harvinainen löydös on myös nännissä esiintyvä Pagetin tauti. Vielä harvinaisempia muotoja ovat metaplastiset ja sylkirauhastyypiset karsinoomat. Vuosittain rinnassa diagnosoidaan vain yksittäisiä lymfoomia tai sarkoomia. (Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2019.)

TNM-luokitus kuvaa taudin levinneisyyttä ja ennustaa luotettavasti taudinkulkua. Luokitus koostuu kolmesta arvioitavasta osiosta, joista T kuvaa primaarituumoria, N paikallisten imusolmukkeiden metastaaseja ja M kaukometastaaseja. Kirjain p viittaa patologisanatomisesti varmistettuun levinneisyysluokitukseen. Taulukossa 1 on esitetty rintasyövän pTNM-luokitus kokonaisuudessaan. (TNM Classification of malignant tumours 2017.)

Taulukko 1. pTNM-luokitus (TNM Classification of malignant tumours 2017).

pT - Primaarituumori	
pTX	Primaarituumoria ei voi määrittää
pT0	Ei primaarituumoria
pTis	In situ karsinooma
pTis (DCIS)	Duktaalinen karsinooma in situ
pTis (LCIS)	Lobulaarinen karsinooma in situ

pTis (Paget)	Pagetin tauti nännissä, johon ei liity in situ -muotoa eikä invasiivista karsinoomaa
pT1	Tuumorin läpimitta on ≤ 2 cm
pT1mi	Mikroinvaasio ≤ 1 mm
pT1a	Tuumorin läpimitta > 1 mm, mutta ≤ 5 mm
pT1b	Tuumorin läpimitta > 5 mm, mutta ≤ 10 mm
pT1c	Tuumorin läpimitta > 10 mm, mutta ≤ 20 mm
pT2	Tuumorin läpimitta > 20 mm, mutta ≤ 50 mm
pT3	Tuumorin läpimitta > 50 mm
pT4	Tuumori kasvaa rintakehän seinämään tai iholle (tuumorin koolla ei merkitystä)
pT4a	Tuumori kasvaa rintakehän seinämään
pT4b	Appelsiini-iho, samassa rinnassa on satelliittimetastaaseja tai haavauma
pT4c	Sekä pT4a että pT4b
pT4d	Inflammatorinen karsinooma
N - Alueelliset imusolmukkeet	
pNX	Imusolmukkeita ei voida tutkia
pN0	Ei etäpesäkkeitä imusolmukkeissa
ITC	Yksittäisiä kasvainsoluja tai kasvainsolurykelmiä, joiden koko on alle 0,2 mm tai metastaattisia soluja on vähemmän kuin 200
pN0(i-)	Yksittäisiä kasvainsoluja ei todeta morfologisessa tutkimuksessa
pN0(i+)	Yksittäisiä kasvainsoluja todetaan morfologisessa tutkimuksessa
pN0(mol-)	Metastaaseja ei todeta histologisessa tutkimuksessa, eikä ITC löydöksiä todeta ei-morfologisissa tutkimuksissa
pN0(mol+)	Metastaaseja ei todeta histologisessa tutkimuksessa, mutta ei-morfologisissa tutkimuksissa todetaan ITC
pN1	Metastaasi todetaan 1-3 kainaloimusolmukkeessa tai mikroskopiassa todetaan metastaasi parasternaalisessa vartijaimusolmukkeessa, joka kliinisesti negatiivinen
pN1mi	Mikrometastaasin läpimitta on yli 0,2 mm ja/tai yli 200 solua, läpimitta ei ole kuitenkaan yli 2 mm
pN1a	Metastaasi todetaan 1–3 kainaloimusolmukkeessa ja näistä vähintään yksi on läpimitaltaan yli 2 mm
pN1b	Mikroskopiassa todetaan metastaasi parasternaalisessa vartijaimusolmukkeessa
pN1c	Sekä pN1a että pN1b
pN2	Metastaaseja todetaan 4–9 kainaloimusolmukkeessa tai kliinisesti todetaan metastaasi parasternaalisessa imusolmukkeessa, eikä kainaloimusolmukkeissa ole tuumoria
pN2a	Metastaaseja todetaan 4–9 kainaloimusolmukkeessa ja ainakin yksi näistä on läpimitaltaan yli 2 mm
pN2b	Kliinisesti todetaan metastaasi parasternaalisessa vartijaimusolmukkeessa eikä kainaloimusolmukkeessa ole tuumoria
pN3	Metastaaseja on enemmän kuin edellä mainituissa
pN3a	Metastaaseja on vähintään 10 imusolmukkeesta ja näistä vähintään yksi on läpimitaltaan yli 2 mm, tai todetaan metastaasi infraklavikulaarisissa imusolmukkeissa
pN3b	Kainalon imusolmukemetastasointi ja kliinisesti todetaan metastaasi myös parasternaalisissa imusolmukkeissa, tai metastaaseja on vähintään 3

	kainaloimusolmukkeessa ja mikroskopiassa todetaan metastaasi parasternaalisessa vartijaimusolmukkeessa, joka on kliinisesti ollut negatiivinen
pN3c	Metastaasi todetaan supraklavikulaarisessa imusolmukkeessa
M - paikallisten imusolmukkeiden ulkopuoliset metastaasit	
MX	Metastaaseja ei voida määrittää
M0	Ei metastaaseja
M1	Metastaaseja todetaan paikallisten imusolmukkeiden ulkopuolella

2.3 Biologiset alatyypit ja ennustetekijät

Rintasyövän biologiset alatyypit voidaan jakaa geeniprofiloinnin perusteella neljään päätyyppiin, joita ovat luminal A, luminal B, kolmoisnegatiivinen ja HER2-positiivinen tyyppi (Huovinen ym. 2015). Geeniprofilointi ei toistaiseksi ole rintasyövän hoidossa rutiininomaisessa käytössä Suomessa, mutta muualla maailmassa on meneillään tutkimuksia, joissa selvitetään testien merkitystä rintasyövän liitännäishoitojen valinnassa (Isola ym. 2013). Vaikkei geeniprofilointitestiä tehtäisikään, on estrogeeni- ja progesteronireseptorien ilmenemisen, soluproliferaation ja HER2-geenin ilmentymisen selvittäminen tärkeää syövän hoidon ja ennusteen kannalta (Huovinen ym. 2015). Luminal A on biologisista alatyypeistä yleisin. Siinä syöpäsolukko ilmentää estrogeenireseptoreita (ER) ja/tai progesteronireseptoreita (PR), HER2-geenimonistumaa ei todeta ja kasvainsolukon solunjakautuminen on vähäistä. Luminaaliseen A-tyyppiin kuuluvat hyväennusteiset hyvin erilaistuneet invasiiviset duktaaliset ja lobulaariset karsinoomat sekä rintasyövän tubulaariset, musinoottiset ja kribriformiset erikoistyyppit. Luminaalisessa B-tyypissä todetaan immunohistokemiallista ER- ja/tai PR-positiivisuutta, HER2 voi olla joko positiivinen tai negatiivinen, mutta jakautuvien kasvainsolujen osuus on korkea. Luminaalinen B-tyypin syöpäkasvain on yleensä A-tyyppiä suurikokoisempi ja huonommin erilaistunut. HER2-tyyppisissä syövässä HER2 on nimensä mukaan positiivinen ja ER sekä PR ovat negatiiviset. (Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2019.) Kolmoisnegatiivisissa syövässä ER ja PR ovat negatiiviset ja HER2 ei ole monistunut. Kolmoisnegatiiviset syöväet ovat luminaalisia muotoja huonoennusteisempia. (Li ym. 2017.)

Rintasyövän uusiutumiseriskiä lisäävät tuumorin suuri koko, leviäminen kainalon imusolmukkeisiin ja huono erilaistumisaste. Lisäksi ennusteeseen vaikuttavat potilaan ikä ja tuumorin biologinen alaluokitus. (Huovinen ym. 2015.)

2.4 Diagnostiikka

Rintasyövän diagnostiikka perustuu ns. kolmoisdiagnostiikkaan. Siihen kuuluvat rinnan inspektio ja palpaatio, kuvantamistutkimukset ja histologinen tutkimus paksuneulanäytteellä. (Cardoso ym. 2019.) Mikäli kaikki edellä esitetyt kohdat viittaavat benigniin eli hyvänlaatuiseseen muutokseen, voidaan valita seurantalinja. Jos taas yksikin kohdista viittaa maligniin eli pahanlaatuiseseen tautiin tai jää epäselväksi, poistetaan muutos leikkaamalla. (Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2019.)

Kuvantaminen tapahtuu pääsääntöisesti mammografialla. Lisäksi voidaan tarvittaessa tehdä täydentäviä tutkimuksia, joita ovat suurenusmammografia, kaikututkimus ja magneettikuvantaminen. Jos potilaan oireena on erite nännistä, voi galaktografia tulla kysymykseen. (Leidenius ja Joensuu 2013.) Tiiviissä rintakudoksessa kaikututkimus on mammografiaa herkempi tutkimus (Brem ym. 2015). Etenkin nuorilla potilailla rintakudos on tiivistä (Checka ym 2012).

2.5 Rinnan osapoisto ja leikkausmarginaalit

Rinnan osapoisto on rintasyövän yleisin leikkaustapa. Rinnan osapoistossa eli resektiossa kasvain leikataan pois siten, että potilaalle jää omaa tervettä rintakudosta. Kasvain leikataan resektiolla aina, kun se vain on mahdollista riittävin tervekusmarginaalein (Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2019). Sen, pystytäänkö tekemään rinnan osapoisto, määrää tuumorin ja rinnan koko sekä mahdolliset osapoiston vasta-aiheet. Leikkauksen jälkeinen sädehoito on tärkeä osa säästävässä hoidossa, sillä se vähentää ipsilateraalisen eli samanpuoleisen rintasyövän uusiutumiseriskiä. Nykyään rinnan osapoistolla on samat pitkän aikavälin eloonjäämisluvut kuin mastektomialla eli koko rinnan poistolla. (Kaufmann ym. 2010.) Säästävässä leikkauksessa voidaan hyödyntää onkoplastista maitorauhaskirurgiaa eli plastiikkakirurgisia leikkaustekniikkoja rinnan ulkonäön säilyttämiseksi (Clough ym. 2010). Tutkimusten mukaan potilaiden tyytyväisyys kosmeettiseen lopputulokseen on ollut parempaa ja syövän aiheuttama psykososiaalinen rasitus vähäisempää säästävän kirurgian kuin koko rinnan poistoleikkauksen jälkeen (Al-Ghazal ym. 2000, Jay ym. 2020).

Rinnan säästävissä leikkauksessa on otettava huomioon vasta-aiheet, joita Kaufmann ym. (2010) on esittänyt neljä erilaista. Ensimmäiseksi syöpäkasvain voi olla liian laaja. Jos tuumori on liian suuri rinnan kokoon nähden, että tuumoria ei ole säästävällä leikkauksella mahdollista poistaa riittävin marginaalein ja hyvällä esteettisellä tuloksella. Säästävän leikkauksen esteeksi voi osoittautua myös rinnan laaja *in situ* -karsinooma pahanlaatuisine mikrokalkkeineen. Toinen este säästävälle leikkaukselle on se, jos sädehoitoa ei voida toteuttaa. Tällaisia ovat esimerkiksi tilanteet, jolloin potilaalle on tehty aiempi sädehoito rintakehän alueelle tai potilas on raskaana. Kolmantena vasta-aiheena ovat tietyt yleissairaudet kuten skleroderma ja systeeminen lupus erytematosus (SLE). Neljäntenä ovat psykologiset tai sosiaaliset syyt. Aiemmin multisentristä tai -fokaalista tuumoria on pidetty vasta-aiheena rinnan säästävälle leikkaukselle, mutta nykyään leikkaustapaa pidetään suositeltavana, mikäli normaalin suosituksen mukaisesti saadaan negatiiviset leikkausmarginaalit, leikkauksen jälkeen annetaan sädehoito ja kosmeettinen tulos on hyvä (Curigliano ym. 2017).

Rintasyöpäleikkausta täydennetään uusintaleikkauksella, jos patologin leikkauspreparaatista arvioimat terve kudosemarginaalit eivät ole riittävät. (Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2019.) Kansalliset ja kansainväliset suositukset rintasyövän leikkausmarginaaleista ovat muuttuneet vuosien mittaan. Nykysuosituksen mukaan mikroskooppiseksi leikkausmarginaaliksi invasiivisissa rintasyöväissä riittää se, ettei kasvain kosketa musteella merkittävää preparaatin leikkauspintaa. DCIS leikkauksissa mikroskooppisen marginaalin tulee olla 2 mm. (Kaufmann ym. 2010, Cardoso ym. 2019.)

2.6 Mastektomia ja rekonstruktioleikkaus

Mastektomia eli koko rinnan poistoleikkaus tehdään, mikäli osapoistolle on vasta-aiheita tai jos potilas itse haluaa koko rinnan poiston (Cardoso ym. 2019). Lisäksi mastektomia on varteenotettava vaihtoehto, jos potilaalla on suurentunut uusiutumisen riski, kuten nuori ikä tai rintasyöpäriskiä lisäävä geenimutaatio (Valachis ym. 2015). Mastektomiassa maitorauhaskudos pyritään poistamaan kokonaan (Jones ym. 2018). Mastektomiaa suunnitellessa keskustellaan potilaan kanssa aina myös rinnan rekonstruktion mahdollisuudesta. Rintarekonstruktio eli rinnan kirurginen uudelleen muotoilu potilaan omia kudoksia käyttäen, implantilla tai näiden yhdistelmänä voidaan tehdä mastektomian yhteydessä tai myöhemmin erillisenä toimenpiteenä. Tavallisimpia rekonstruktioon käytettäviä omia

kudoksia ovat vatsa-, selkä- ja pakarakieleke. Myös vapaata rasvansiirtoa voidaan joskus käyttää. (Jahkola ym. 2003.)

2.7 Kainalon imusolmukkeet

Ennen leikkausta kainalon imusolmukkeet kuvannetaan mammografia- tai ultraäänitutkimuksen yhteydessä. Mikäli tutkimuksessa löytyy epäilyttäviä imusolmukkeita, otetaan näistä neulanäyte. Hyödyllisintä neulanäytteeseen perustuva diagnoosi on potilailla, joilla on keskisuuri tai korkea riski imusolmukemetastaaseihin. (Kaufmann ym. 2010, Houssami ym. 2011.) Jos neulanäytteessä todetaan syöpää, tehdään kainaloevakuaatio eli kainalon imusolmukkeiden poistoleikkaus. Mikäli invasiivisessa syövässä kainalon imusolmukkeen neulanäytteessä ei todettu metastasointia, on vartijasolmukebiopsia suositeltava. (Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2019.) Vartijaimusolmuke on ensimmäinen imusolmuke imunesteen kulkeutuessa kasvaimesta kohti alueellista imusolmukealuetta, joka rintasyövän tapauksessa tavallisimmin sijaitsee kainalossa (Mustonen ja Vanninen 2001).

Jos vartijaimusolmukebiopsiassa ei todeta metastasointia, on kainalometastaasin todennäköisyys erittäin pieni (van der Ploeg ym. 2008). Kainaloevakuaatiosta ei myöskään ole osoitettu olevan potilaalle ennusteellista hyötyä, jos vartijaimusolmukkeessa todetaan korkeintaan 2 mm kokoinen ns. mikrometastaasi tai yksittäisiä syöpäsoluja (isolated tumor cells, ITC) (Galimberti ym. 2013). Vartijaimusolmukkeen makrometastaasi (> 2 mm) hoidetaan joko sädehoidolla tai kainaloevakuaatiolla. T1-2 luokan tuumoreissa ilman palpoituvia kainalometastaaseja kainalon sädehoito on yhtä tehokas hoitomuoto kuin kainaloevakuaatio, mutta aiheuttaa potilaalle vähemmän pitkäaikaishaittoja kuten yläraajan lymfaturvotusta (Donker ym. 2014). Kainaloevakuaatiota sädehoidon sijaan suositellaan silloin, kun potilas saa leikkausta edeltävän neoadjuvanttihoiton, kyseessä on rintasyövän paikallinen uusiutuma, sädehoito on potilaalle vasta-aiheinen, primaarituumori kuvantaessa > 5 cm kokoinen tai kuvantamisen perusteella epäillä metastaasia yli kolmessa kainaloimusolmukkeessa. Kainaloevakuaatioon päädytään myös silloin, joissa vartijaimusolmuketutkimusta ei teknisesti ole mahdollista toteuttaa. (Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2019.)

2.8 Sädehoito

Rinnan säästävää leikkausta täydennetään rinnan sädehoidolla (Cardoso ym. 2019). Sädehoito vähentää tutkimusten mukaan tehokkaasti syövän uusiutumista ja rintasyöpäkuolleisuutta. (Darby ym. 2011). Iäkkäillä, matalan riskin rintasyöpää sairastavilla potilailla voidaan sädehoito joskus korvata pelkällä hormonihoidolla. Sädehoidon liittäminen rintasyövän leikkaushoitoon pienentää paikallisen syövän uusimisen riskiä, mutta kirjallisuuden mukaan kokonaisennusteessa ei ole todettu eroa sädehoidon ja hormonihoidon yhdistelmää ja pelkkää hormonihoidoa saaneiden iäkkäiden potilaiden välillä. (Matuschek ym. 2017.) Myös mastektomian ja kainaloevakuaation jälkeinen sädehoito vähentää syövän uusiutumiseriskiiä ja pidentää elinikää (McGale ym. 2014). Sädehoitoa suositellaan kaikille mastektomiapotilaille, joilla on todettu kainalometastasointi tai kasvaimen iho-invaasio (T4-luokan kasvain). T3-luokan kasvaimissa voidaan harkita sädehoidon antamista, jos muita riskitekijöitä on olemassa. (Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2019.)

2.9 Neoadjuvanttihoito

Neoadjuvanttihoitolla (neoadjuvant therapy, NAT) tarkoitetaan leikkausta edeltäviä onkologisia hoitoja. Tutkimusten mukaan neoadjuvanttihoito on arvioitu yhtä tehokkaaksi kuin leikkauksen jälkeinen adjuvanttihoito. (van Nes ym. 2009.) NAT sopii erityisesti potilaille, joilla on ns. inflammatorinen tai paikallisesti rinnassa tai kainalossa levinnyt syöpä. NAT:a voidaan käyttää myös kasvaimen pienentämiseen säästävää leikkausta varten. Kirjallisuuden mukaan NAT saattaa mahdollistaa säästävän leikkauksen 10–30 %:lle potilaista, joiden oli aluksi arvioitu tarvitsevan koko rinnan poiston. (Untch ym. 2014.)

Ennen neoadjuvanttihoiton aloitusta selvitetään aina kliinisin ja radiologisin menetelmin kasvaimen preoperatiivinen cTNM-luokka (clinical TNM). Paksuneulanäytteellä määritetään tuumorin histologia, gradus, estrogeeni- ja progesteronireseptorien ilmentyminen, mahdollinen HER2-monistuma ja proliferaatioaktiivisuus esim. Ki67-immunohistokemiaa apuna käyttäen. NAT ei sovellu DCIS-muutosten hoidoksi. Solunsalpaajahoitoja annetaan tavallisesti 6–8 kertaa ennen leikkausta ja hoitovastetta seurataan hoidon aikana kliinisesti ja kuvantamismenetelmin. (Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2019.)

2.10 Liitännäislääkehoidot

Liitännäis- eli adjuvanttilääkehoito tarkoittaa leikkauksen jälkeen annettavaa lääkehoitoa. Syövän uusiutumisen riski ja liitännäishoitojen tarve arvioidaan kasvaimen biologisen alatyypin ja levinneisyysluokan perusteella. Myös potilaan ikä, perussairaudet ja yleiskunto vaikuttavat liitännäishoitojen valintaan. Liitännäishoidot aloitetaan, mikäli syövän uusimisen todennäköisyys seuraavan kymmenen vuoden aikana on vähintään 10 %. (Huovinen ym. 2015.)

Tavoitteena on liitännäishoitojen aloittaminen 4–6 viikkoa leikkauksen jälkeen. Liitännäislääkehoitoja ovat solunsalpaajahoidot ja hormonaaliset hoidot. Lisäksi HER2-monistuneiden rintasyöpien hoitoon käytetään trastutsumabi-vasta-ainelääkitystä. Hoitoja voidaan käyttää yksin tai yhdistelmänä niin, että adjuvanttilääkitys aloitetaan 6–8 kuurilla solunsalpaajia 3 viikon. Mahdollinen vasta-ainehoito aloitetaan samaan aikaan solunsalpaajahoidon kanssa. (Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2019.) Nykysuosituksen mukaan trastutsumabin optimaalinen hoitoaika on vakiintunut yhdeksi vuodeksi. Solunsalpaajahoidon jälkeen voidaan antaa sädehoitoa 4–6 viikon ajan. Sädehoidon kanssa samaan aikaan voidaan aloittaa hormonaalinen hoito, jonka pituus on tavallisesti viidestä kymmeneen vuoteen. Menopausin ohittaneilla naisilla hormonaalisena hoitona käytetään aromataasinestäjiä yksin tai tamoksifeenin kanssa. Premenopausaalisilla naisilla käytetään tamoksifeenia. (Huovinen ym. 2015.) Mikäli premenopausaalinen nainen ei siedä solunsalpaajahoidoa tai tamoksifeenia, tai syövän uusiutumisen riski on hyvin suuri, voidaan harkita munasarjasuppressiota LHRH-analogilla pistohoitoina tai laparoskooppista munasarjojen poistoa (Griggs ym. 2011).

Liitännäislääkehoidoilla on myös haittavaikutuksia. Solunsalpaajahoidoon liittyvistä haitoista vakavimpia ovat neutropeninen kuume ja infektiot. Trastutsumabia siedetään yleensä hyvin, mutta sydämen pumppausvoimaa on seurattava. Hormonihoitojen tavallisimmat haitat ovat vaihdevuosisoireet, lisäksi aromataasinestäjillä ostoporoosi ja nivelvaivat sekä tamoksifeenilla laskimotukokset ja endometriumsyövän riskin kasvu. (Huovinen ym. 2015.)

2.11 Seuranta

Rintasyöpäpotilaita seurataan sekä syövän uusiutumisen varalta että hoitojen mahdollisten haittavaikutusten vuoksi. Noin viidesosalla potilaista rintasyöpä uusiutuu jossain vaiheessa primaarihoidon jälkeen. Rintasyöpäpotilaiden seurantaan kuuluu mammografia 1–2 vuoden

välein. Alle 50-vuotiailla potilailla rintakuvantaminen toteutetaan vuosittain kun taas yli 50-vuotiaiden seurantaväli rinnan osapoiston jälkeen on ensimmäiset viisi vuotta vuoden välein ja sen jälkeen kahden vuoden välein. Mastektomian jälkeen yli 50-vuotiailla kuvantaminen riittää alusta asti kerran kahdessa vuodessa. Nuorille potilaille, joilla rintakudos on tavallisesti tiivistä, tehdään rintojen ultraäänikuvantaminen mammografian rinnalla. Magneettikuvaus kuuluu seurantaan ainoastaan suuren riskin potilailla, joilla on rintasyövän riskiä lisäävä geenimutaatio. Rutiininomaisia laboratoriotutkimuksia ei seurantatutkimuksina suositella. (Mattson ym. 2016.)

Tavallisesti onkologisten hoitojen päättyessä järjestetään poliklinikkakäynti erikoissairaanhoidossa ja laaditaan seurantasuunnitelma yhdessä potilaan kanssa. Sen jälkeen seuranta tapahtuu tilanteesta riippuen joko aluksi erikoissairaanhoidossa ja sitten terveyskeskuksessa tai alusta lähtien terveyskeskuksessa erikoissairaanhoidosta saatujen ohjeiden mukaan. Kirjallisuuden mukaan molemmat vaihtoehdot ovat osoittautuneet yhtä tehokkaiksi seurantakäytännöiksi.

Kuvantamisen ja syöpähoitojen haittavaikutusten arvioinnin lisäksi seurantaan kuuluu kliininen tutkimus, eli rintojen ja imusolmukealueiden palpaatio sekä arpialueiden tarkastus. (Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2019.) Myös psyykinen hyvinvointi täytyy huomioida ja apua on osattava tarjota kaikille sitä tarvitseville potilaille. Psykososiaalista tukea tarjoavia yksiköitä löytyy esimerkiksi syöpäklินิกoiden yhteydestä. Lisäksi tukea voi saada muun muassa Syöpäjärjestöjen tai Kelan kautta järjestettävistä sopeutumisvalmennuskursseista. (Mattson ym. 2016.)

2.12 Uusintaleikkaukset

Rintasyöpä voi uusiutua paikallisesti aiemmin leikatussa rinnassa, uutena primaarisyöpänä samassa tai toisessa rinnassa tai etäpesäkkeinä muissa elimissä (Mattson ym. 2016). Rinnan säästävään leikkaukseen liittyy hieman suurempi riski syövän paikalliseen uusiutumiseen kuin koko rinnan poistoleikkauksessa nuorilla alle 35-vuotiailla ja sellaisilla potilailla, joilla syöpään liittyy laaja intraduktaalinen komponentti (Voogd ym. 2011). Jos primaarissa rintasyöpäleikkauksessa leikkausmarginaalit jäävät positiivisiksi, on paikallisen syövän uusiutumisriski tällöin selvästi kohonnut (Houssami ym. 2010). Jos primaarileikkauksen jälkeen patologi toteaa tervekdosmarginaalit riittämättömiksi, suositellaan potilaalle uusintaleikkausta (NCCN guidelines for breast cancer treatment. www.nccn.org.)

Suomessa riittämättömistä leikkausmarginaaleista johtuvien uusintaleikkausten osuus on kirjallisuuden mukaan 8 % (Ojala ym. 2016, Niinikoski ym. 2019.) Säästäviä leikkauksia koskeva uusintaleikkausten osuus saa eurooppalaisen suosituksen mukaan olla korkeintaan 10 % (Perry ym. 2008). Kuitenkin tutkimukset osoittavat, että uusintaleikkausten osuus on usein tätä korkeampi ja vaihtelee paljon (Waljee ym. 2008b, Isaacs ym. 2016, Tamburelli ym. 2020). Tutkimusten mukaan jopa 30–60 % uusintaleikkauksista tehdään primaarileikkauksen riittämättömien tervekudosmarginaalien vuoksi. Uusintaleikkaukset voivat lisätä haavan infektioriskiä, viivästyttää liitännäishoitojen aloitusta, lisätä leikkauksen jälkeistä ahdistusta ja johtaa huonompiin esteettisiin lopputuloksiin.

Michiganin yliopiston tutkimuksessa säästävään leikkaukseen tulleista potilaista lähes puolelle päädyttiin tekemään uusintaleikkaus säästävänä kirurgiana ja 10 %:lle mastektomiana. Säästävän leikkauksen jälkeisen uusintaleikkauksen riskitekijöitä olivat naisen pienet rinnat ja rintasyövän lobulaarinen alatyyppe. Neoadjuvantti solunsalpaajahoito puolestaan pienensi uusintariskiä. Mastektomiaan johtavia riskitekijöitä olivat nuori ikä, multisentrinen tai -fokaalinen kasvain ja lobulaarinen kasvaintyyppi. (Waljee ym. 2008b). Leikkausta edeltävillä kuvantamistutkimuksilla ja niiden perusteella tehdyillä leikkaussuunnitelmissa on suuri merkitys uusintaleikkauksien välttämiseksi (Koskivuo ym. 2012).

3 MATERIAALI JA MENETELMÄT

Tutkimusaineistoksi koottiin TYKS:in potilastietojärjestelmästä kaikkien rintasyöpäleikkausten kokonaismäärät, mastektomioiden ja osapoistojen määrät sekä uusintaleikkausten määrät vuosilta 2008–2018. Aineiston kerääminen toteutettiin yhteistyössä Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin Auria Tietopalveluiden kanssa. Hakukriteereissä uusintaleikkauksiksi määritettiin sellaiset maitorauhaseen kohdistetut leikkaukset, jotka oli tehty korkeintaan puolen vuoden sisällä primaarileikkauksesta oletuksena, että uusintaleikkauksen indikaationa olivat puutteelliset tervekudosmarginaalit.

Käytännössä aineiston kokoaminen suoritettiin potilaiden diagnoosi- ja toimenpidekoodien perusteella. Ensimmäisessä vaiheessa aineisto muodostui kaikista tutkimusvuosina rintasyövän vuoksi TYKS:issä leikatuista naispotilaista. Seuraavaksi tunnistettiin ne rintasyöpäpotilaat, joille oli puolen vuoden kuluessa tehty toinenkin maitorauhaseen kohdistuva leikkaus. Näistä tapauksista karsittiin histopatologisen tutkimuksen lausuntotaulukon avulla ne potilaat, joissa primaarileikkauksen tervekudosmarginaalit olivat riittävät tai toisen rintaleikkauksen diagnoosina oli hyvänlaatuinen rintatuumori. Näin menetellen koko aineisto muodostui 4955 rintasyövän vuoksi TYKS:issä hoidetusta potilaasta. Potilaiden saamia hoitoja koskevat tiedot, kliiniset ja seurantatiedot sekä hoitojen kustannuksia koskevat tiedot olivat käytettävissä Auria Tietopalveluiden kautta. Tietojenhallintaan käytettiin apuna Microsoft Excel - taulukkolaskentaohjelmaa.

Tutkimus nojautui ihmistieteiden eettisen ennakoarvioinnin vaatimuksen mukaisesti TYKS:in eettisen toimikunnan puoltavaan lausuntoon ja Auria biopankin tutkimuslupaan (lup numerot 6/2002, AB15-9859). Tutkimuksessa noudatettiin WMA:n (<https://www.wma.net/policies-post/wma-international-code-of-medical-ethics/>) ja Helsingin julistuksen mukaisia eettisiä standardeja (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-researchinvolving-human-subjects/>).

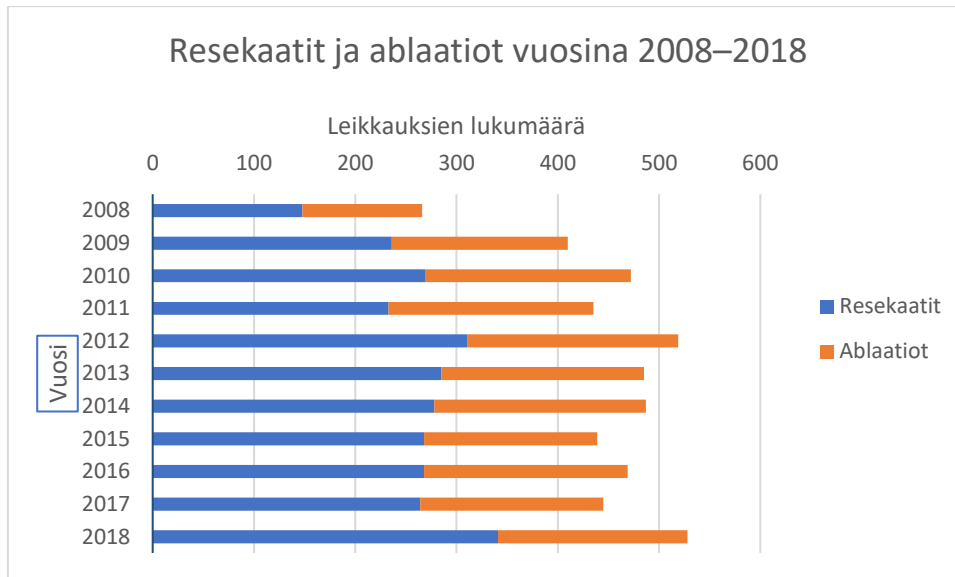
4 TULOKSET

Tutkimusaineisto koostui kaiken kaikkiaan 4955 potilaasta, joille oli tehty rintasyöpäleikkaus TYKS:issä vuosina 2008–2018. Aineiston primaarileikkausten vuosittaiset absoluuttiset määrät sekä resekaatti- ja ablaatiroleikkausten osuudet esitellään taulukossa 2. Tutkimusjaksona primaareja resekaattileikkauksia tehtiin yhteensä 2901 ja primaareja ablaatiroleikkauksia yhteensä 2054. Vuodelta 2008 tutkimukseen valittiin tapaukset heinäkuun alusta loppuvuoteen, mikä selittää taulukossa nähtävän poikkeavan pienen leikkausten kokonaismäärän. Vastaavasti vuoden 2018 tiedot perustuvat alkuvuoteen syyskuun loppuun asti, mikä heijastelee rintasyöpäleikkausten määrän viime vuosina tapahtunutta lisääntymistä.

Taulukko 2. Resekaatti- ja ablaatiroleikkaukset TYKS:issä vuosina 2008–2018.

Vuosi	Resekaatit (%)	Ablaatiot (%)	Leikkaukset yhteensä
2008	148 (56)	118 (44)	266
2009	236 (58)	174 (42)	410
2010	269 (57)	203 (43)	472
2011	233 (54)	202 (46)	435
2012	311 (60)	208 (40)	519
2013	285 (59)	200 (41)	485
2014	278 (57)	209 (43)	487
2015	268 (61)	171 (39)	439
2016	268 (57)	201 (43)	469
2017	264 (59)	181 (41)	445
2018	341 (65)	187 (35)	528
2008-2018	2901 (59)	2054 (41)	4955

Kuvio 1 demonstroi resekaattien ja ablaatioiden keskinäisiä osuuksia kaikista primaarileikkauksista ja osoittaa että eri leikkaustyyppien määrät ja keskinäiset osuudet ovat säilyneet tutkimusajanjaksona varsin muuttumattomina. Koko ajanjaksolla resekaattileikkauksien osuus oli 59 % kaikista leikkauksista ja ablaatioiden osuus 41 %. Koko tutkimusajanjaksolla resekaattien osuus on kuitenkin korostumassa, sillä vuonna 2008 resekaattien osuus oli 56 % eli koko ajanjaksoon verrattuna pienempi ja osaa vuodesta 2018 kattavalla tutkimusjaksolla resekaattien osuus oli jo 65 % eli koko ajanjaksoon verrattuna suurempi.



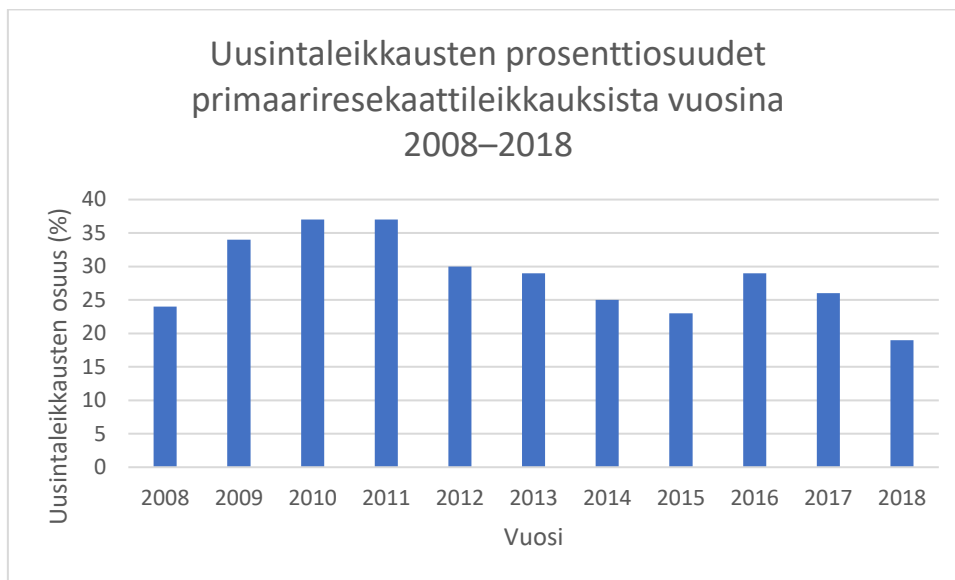
Kuvio 1. Resekaatti- ja ablaatioleikkausten osuuksien muutokset TYKS:issä vuosina 2008–2018.

Taulukossa 3 esitellään rintasyövän primaarileikkauksia täydentäviä uusintaleikkauksia tutkimusajanjaksolla. Uusintaleikkauksiksi laskettiin sekä resekatit että ablaatiot. Taulukossa uusintaleikkaukset esitellään jaoteltuina sen mukaan, onko potilaalle tehty yksi tai useampia uusintaleikkauksia. Tutkimusajanjaksolla tehtyjä 2901 primaarileikkausta täydennettiin uusintaleikkauksella yhteensä 759 tapauksessa ja näistä 42 potilaalle tehtiin kaksi tai useampia uusintaleikkauksia. Tämä tarkoittaa, että uusintaleikkauksia suoritettiin yhteensä 28 %:lle rintasyöpäpotilaista.

Taulukko 3. Rintasyövän primaari- ja uusintaleikkaukset TYKS:issä vuosina 2008–2018.

Vuosi	Primaari-leikkaus (resektio)	Yksi uusintaleikkaus	Vähintään kaksi uusintaleikkausta	Uusintaleikkaukset yhteensä (%)
2008	148	20	15	35 (24)
2009	236	63	7	80 (34)
2010	269	94	5	99 (37)
2011	233	86	0	86 (37)
2012	311	90	2	92 (30)
2013	285	81	1	82 (29)
2014	278	65	5	70 (25)
2015	268	53	9	62 (23)
2016	268	77	0	77 (29)
2017	264	66	2	68 (26)
2018	341	64	1	65 (19)
2008-2018	2901	759	42	801 (28)

Kuvio 2 demonstroi uusintaleikkausten määrän vuosittaista vaihtelua. Lukuun ottamatta osavuotta 2008 uusintaleikkausten osuus oli tutkimusaineiston alkuvuosina korkeampi ja väheni asteittain tutkimusajanjakson loppua kohti. Korkeimmillaan uusintaleikkausten osuus oli vuosina 2010 ja 2011 (37 % primaarileikkauksista) ja alhaisimmillaan vuonna 2015 (23 % primaarileikkauksista).



Kuvio 2. Uusintaleikkausten prosenttiosuudet primaariresekaattileikkauksista vuosina 2008–2018.

Taulukko 4 esittelee aineiston potilaiden onkologisen hoidon viivettä tutkimusajanjaksolla. Tämä ilmoitetaan taulukossa keskimääräisenä aikana, joka kului aineiston potilaiden rintasyövän kirurgisen hoidon päättymisestä onkologisten hoitojen aloitukseen. Tässä tarkastelussa onkologisen hoidon aloitus määriteltiin ensimmäiseksi päiväksi, jona potilas sai sädehoitoa, solunsalpaajia, hormonaalista hoito ja/tai vasta-ainelääkitystä. Taulukosta nähdään, että primaarileikkauksen jälkeen potilaiden onkologinen hoito aloitettiin keskimäärin kahden kuukauden (64 päivän) kuluttua. Primaaristi ablaatioleikkauksella hoidetun rintasyövän onkologisen hoidon viive oli pidempi (81 päivää) kuin primaaristi resektiolla hoidetun rintasyövän (62 päivää). Sen sijaan uusintaleikkaukset aiheuttivat kirurgisen hoidon alusta keskimäärin lähes puolen vuoden (172 päivän) viiveen onkologisten hoitojen alkuun. Uusintaleikkausten hoitoviive oli vielä hiukan pidempi, jos uusintaleikkauksena oli ablaatio (177 päivää) kuin laajennettu resektio (169 päivää).

Taulukko 4. Viive (päiviä) rintasyövän kirurgisesta hoidosta onkologisen hoidon alkuun TYKS:issä vuosina 2008–2018.

	Resektio	Ablaatio	Keskiarvo
Viive primaarileikkauksesta	62	81	64
Viive uusintaleikkauksesta (yksi tai useampi uusintaleikkaus)	169	177	172

Rintasyövän uusintaleikkauksista aiheutui hoidolle lisäkustannuksia (Taulukko 5). Hoidon keskimääräiset kustannukset tutkimusajanjaksoilla määritettiin erikseen yhdellä kirurgisella toimenpiteellä (ablaatio tai resektio) ja useammalla kuin yhdellä kirurgisella toimenpiteellä (primaarileikkauksella ja uusintaleikkauksella) hoidetuille potilaille. Tarkastelussa huomioitiin kaikki potilaan diagnostiikkaan, kirurgisiin toimenpiteisiin ja onkologisiin hoitoihin liittyvät kustannukset. Tutkimusaineistossani uusintaleikkaus nosti potilaiden hoidon keskimääräistä kustannusta yli 45 % verrattuna yhden primaarileikkauksen kustannuksiin.

Taulukko 5. Rintasyövän hoidon keskimääräiset kustannukset TYKS:issä vuosina 2008–2018

	Hinta (euroa)
Yksi toimenpide (primaarileikkaus)	15323,39
Useita toimenpiteitä (yksi tai useampi uusintaleikkaus)	22291,41

5 POHDINTA

5.1 Leikkausmäärät

Suomessa rintasyövän ilmaantuvuus on ollut kasvussa jo 50-luvulta lähtien. Suomen Syöpärekisterin mukaan (2018) lyhyen aikavälin tarkastelussa vuosien 2009–2013 ja 2014–2018 välillä rintasyövän ilmaantuvuuden suhteellinen kasvu on Suomessa ollut 5 %. Myös omassa aineistossani rintasyöpäleikkausten määrä TYKS:issä on kasvusuuntainen, joskin rintasyöpäleikkausten vuosittaiset määrät vaihtelevat tutkimusajanjaksona. Forouzanfar'in ja työtoverien (2011) mukaan rintasyövän esiintyvyys on 1980–2010 välisenä aikana lisääntynyt maailmanlaajuisesti 3.1 % vuosittain. Kirjallisuuden mukaan (Cardoso ym. 2019) rintasyövän ilmaantuvuutta selittää mammografiakuvantamisen lisääntyminen ja väestön ikääntyminen.

5.2 Leikkaustyypit

Suomessa rintasyövän ensisijainen leikkaustapa on kirurginen resektio eli säästävä leikkaus (Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2019) ja kansallisen hoitokäytännön mukaisesti myös valtaosa oman aineistoni potilaista hoidettiin resektioin. Resektioiden osuus rintasyöpäleikkauksista lisääntyi tutkimusajanjaksonani niin, että tutkimuksen aloitusvuonna resektioiden osuus oli ajanjakson keskiarvoa (59 %) alhaisempi, mutta vuonna 2018 jo 65 % potilaista hoidettiin resektiolla. Kuitenkin aineistossani resektioiden osuus on edelleen alhaisempi kuin muualla Länsi-Euroopassa, jossa kirjallisuuden mukaan 60–80 % rintasyöpäleikkauksista toteutetaan säästävällä kirurgialla.

Cardoson ym. (2019) mukaan rintasyöpien leikkaustavoissa tapahtui suuri muutos yli 30 vuotta sitten, kun säästävän kirurgian tekniikat alkoivat yleistyä. Nykyään säästävä kirurgia on ensisijainen leikkaustapa rintasyövässä, mikäli vasta-aiheita ei ole. Uudistuneet säästävän leikkauksen indikaatiot ovat viime vuosina edelleen lisänneet resektioiden käyttöä rintasyövän hoidossa. Curiglianon ym. (2017) mukaan aiemmin multifokaalista ja -sentristä rintasyöpäkasvainta on pidetty vasta-aiheena säästävään leikkaukseen, mutta nykyään leikkaustapa on suositeltava, mikäli normaalin suosituksen mukaisesti saadaan negatiiviset leikkausmarginaalit, leikkauksen jälkeen annetaan sädehoito ja kosmeettinen tulos on hyväksyttävä.

5.3 Uusintaleikkausten osuus rintasyöpäleikkauksista

Omassa aineistossani 2901 primaaristi resektiolla hoidetuista rintasyöpäpotilaista 759 päätyi yhteen uusintaleikkaukseen ja 42 kahteen tai useampaan uusintaleikkaukseen. Tämä tarkoittaa, että tutkimusajanjaksona TYKS:issä säästävällä kirurgialla hoidetuista potilaista lähes kolmasosalle tehtiin vähintään yksi uusintaleikkaus. Tässä tarkasteluissa uusintaleikkauksiksi määriteltiin sellaiset leikkaukset, jotka oli tehty puolen vuoden kuluessa primaarileikkauksesta oletuksella, että uusintaleikkaus johtui riittämättömistä tervekudusmarginaaleista.

Eurooppalaisen suosituksen mukaan hyväksyttävä uusintaleikkausten osuus on korkeintaan 10 % rintasyöpäleikkauksista (Perry ym. 2008). Oman aineistoni uusintaleikkausluvut ylittävät siis selvästi eurooppalaisen suosituksen. Kansallisia suosituksia hyväksyttävästä rintasyövän uusintaleikkausten osuudesta ei ole olemassa.

Rintasyövän uusintaleikkauksia koskevaa kirjallisuutta on niukasti. Kahdessa aiemmin julkaistussa suomalaisessa tutkimuksessa raportoidaan riittämättömien leikkausmarginaalien johtavan uusintaleikkauksiin vain 8 %:ssa rintasyöpätapauksista (Ojala ym. 2016, Niinikoski ym. 2019). Lisäksi italialaisessa Tamburellin ym. (2020) tutkimuksessa primaarin resektioleikkauksen jälkeen noin 15 % rintasyöpäpotilaista päätyi uusintaleikkaukseen.

Yhdysvaltalaisen kirjallisuuden mukaan riittämättömistä tervekudosmarginaaleista johtuva uusintaleikkausten osuus on kuitenkin selvästi korkeampi, jopa 30–60 %. Michiganin yliopiston tutkimuksessa säästävään leikkaukseen tulleista potilaista (n = 714) lähes puolelle päädyttiin tekemään yksi tai useampi uusintaleikkaus. Näistä valtaosa tehtiin säästävänä kirurgiana, mutta 10 %:lla potilaista primaarileikkausta täydennettiin mastektomialla (Waljee ym. 2008b.) Isaacs'in ym. (2016) mukaan New Yorkissa vuosina 2003–2013 säästävällä kirurgialla leikatuista rintasyöpäpotilaista keskimäärin 31 % päätyi uusintaleikkaukseen 90 päivän sisällä primaarileikkauksesta. Tutkimuksen alkuvuosina prosenttiosuus oli suurempi (n. 40 %), mutta pieneni tutkimusajanjakson loppua kohti (n. 23 %).

Omassa aineistossani uusintaleikkausten osuudet ovat siis yhdysvaltalaisia pienemmät, mutta selkeästi suuremmat kuin eurooppalaisessa Tamburelli ym. (2020) tutkimuksessa ja yli kolminkertaiset aiempiin suomalaisiin tutkimuksiin verrattuna. Yllättävästi aineistoni vuosittaisissa uusintaleikkausmäärissä ei todettu selkeää muutosta, vaikka suositusten mukaiset invasiivisen karsinoman tervekudosmarginaalit ovat tutkimusajanjaksona kaventuneet. Vuodesta 2007 alkaen kansallisen hoitokäytännön mukaisesti riittävänä tervekudosmarginaalin kriteerinä on pidetty sitä, ettei syöpäsolukko ulotu leikkauspreparaatin pintaa merkitsevään musteeseen (ns. no cancer on ink –periaate) (Rintasyövän hoito ja seuranta: Käypä hoito -suositus 2007). Havaintojeni perusteella voidaan spekuloida rinnan preoperatiivisen kuvantamisen keskeistä merkitystä kirurgisen hoidon suunnittelussa. Jatkotutkimusaiheena olisikin tärkeää selvittää, onko rintasyövän kuvantamisessa mahdollista tunnistaa tekijöitä, jotka altistaisivat uusintaleikkauksen riskille.

5.4 Onkologisten hoitojen viive

Kansallisen suosituksen mukaan rintasyövän onkologiset liitännäishoidot tulee aloittaa korkeintaan 4–6 viikkoa rintasyöpäleikkauksesta (Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2019). Onkologisen liitännäishoidon viiveellä tiedetään olevan epäedullinen vaikutus rintasyövän

taudinkulkuun. Esimerkiksi Lohrisch ym. (2006) tutkivat rintasyöpäleikkauksen jälkeisen solunsalpaajahoidon aloitusajankohdan vaikutusta potilaan ennusteeseen. Tutkimuksessa potilaat olivat saaneet solunsalpaajahoidon joko alle 4, 4–8, 8–12 tai 12–24 viikkoa leikkauksen jälkeen. Tutkimuksessa ei todettu eroa ennusteessa, jos solunsalpaajahoido aloitettiin korkeintaan 12 viikon kuluttua leikkauksesta. Sen sijaan yli 12 viikon viive sytostaattihoitojen alkuun lisäsi potilaiden riskiä rintasyövän uusiutumiseen ja heikensi elinajan ennustetta. Myöskään Cold ym. (2005) eivät todenneet eroa potilaiden ennusteessa silloin, kun sytostaattihoito aloitettiin 2–3 kuukauden sisällä rintasyöpäleikkauksesta.

Omassa aineistossani primaarileikkauksella hoidettujen rintasyöpäpotilaiden keskimääräinen viive onkologisten hoitojen alkuun ylitti suosituksen mukaisen 4–6 viikkoa, mutta pysyi tutkimuksissa mainitun 12 viikon aikarajan sisällä. Aineistoni korkea keskimääräinen viive onkologisten hoitojen aloittamiseen johtui muutamien yksittäisten potilaiden leikkauskomplikaatioista. Kun komplisoituneet tapaukset poistettiin aineistosta, muiden potilaiden keskimääräinen onkologisen hoidon viive oli suosituksen mukaisesti 5,2 viikkoa. Aineistoni uusintaleikatuilla potilailla puolestaan onkologiset hoidot aloitettiin keskimäärin vasta 172 päivää eli noin 25 viikkoa ensimmäisen leikkauksen jälkeen. Hoitojen aloitukseen kulunut aika oli siis noin viisinkertainen suositukseen verrattuna ja yli kaksinkertainen tutkimuksissa mainittuun aikarajaan verrattuna. Jatkotutkimusaiheena olisi mahdollista selvittää, miten onkologisen hoidon viivästyminen mahdollisesti vaikutti aiheiston potilaiden ennusteeseen.

Chen'in ym. (2008) meta-analyysin mukaan sädehoidon viivästyminen lisää paikallisen uusiutumisen riskiä rintasyövässä noin yhden prosentin kuukaudessa. Toisen tutkimuksen mukaan sädehoito olisi aloitettava rintasyöpäleikkauksen jälkeen niin pian kuin mahdollista ja yli kuuden viikon viivästyksen kuvattiin lisäävän merkittävästi rintasyövän paikallisen uusiutumisen riskiä (Punglia ym. 2010). Omassa aineistossani primaarileikattujen rintasyöpien sädehoito aloitettiin suositusten mukaisessa aikataulussa, lukuunottamatta aiemmin mainittuja yksittäisiä, komplisoituneita tapauksia. Sen sijaan kuuden viikon aikaraja sädehoidon aloitukseen ylittyi selvästi uusintaleikkausten jälkeen.

Tran'in ym. (2003) mukaan rintasyövän uusintaleikkauksiin liittyy selvästi suurempi haavainfektoriski kuin primaarileikkauksiin ($p < 0,001$). Myös Olsen ym. (2015) ovat todenneet, että leikkausalueen infektiot ovat yleisempiä uusintaleikkauksissa kuin primaariresektioissa ($p = 0,002$). Uusintaleikkausten jälkeiset onkologisten hoitojen viiveet et

onkologiset viiveet saattavat siis itse kirurgisten toimenpiteiden lisäksi selittyä myös haavakomplikaatioilla.

5.5 Leikkausten psykososiaaliset vaikutukset

Tässä tutkimuksessa ei selvitetty aineiston potilaiden psykososiaalista toipumista tai leikkausten kosmeettista tulosta. Yleisesti rintasyövän uusintaleikkauksiin on kuitenkin yhdistetty potilaiden kokema suurempi psyykinen stressi ja heikommat kosmeettiset lopputulokset (Tamburelli ym. 2020). Wagnerin ym. (2019) tutkimuksessa tarkasteltiin potilaiden (n=148) kokemaa ahdistuneisuutta rintasyövän diagnostiikan ja hoidon eri vaiheissa ja todettiin psyykkisen kuormituksen ajoittuvan syövän hoitopäätösten ja kirurgisten toimenpiteiden yhteyteen. Tutkimuksen mukaan erityisesti ahdistusta aiheutti ajatus mahdollisesta mastektomiasta, uusintaleikkauksesta ja leikkauskomplikaatioista (Hoellen ym. 2019.) Sen sijaan hollantilaisessa tutkimuksessa ei todettu eroa psyykkisessä kuormituksessa, masennuksessa, elämänlaadussa tai yleisessä psyykkisessä tai fyysisessä terveydessä verrattaessa primaaristi ja uusintaleikkauksin leikattuja rintasyöpäpotilaita (Den Oudsten ym. 2010.) Korealaisen tutkimuksen mukaan rintasyöpäpotilaiden (n=411) ahdistuneisuus laski leikkausta edeltävästä (45 % potilaista) leikkauksen jälkeiseen tilanteeseen (26 % potilaista) (Kim ym. 2020.) Nämä eri tutkimustulokset tukevat ajatusta, että kirurginen hoito, erityisesti sen odottaminen, on psyykkisesti kuormittava tilanteita potilaille. On hyvinkin mahdollista, että uudestaan leikkaukseen joutuminen lisää ainakin hetkellisesti potilaan stressiä, vaikka hollantilaisessa tutkimuksessa ei eroa psyykkisissä oireissa havaittukaan kerran ja uudelleen leikattujen potilaiden välillä.

Jay ym. (2020) tutkimuksessa vertailtiin rinnan osapoiston, mastektomian sekä mastektomian ja rekonstruktion läpikäyneiden potilaiden tyytyväisyyttä eri osa-alueisiin. Tutkimuksen mukaan potilaat, joille oli tehty rinnan osapoisto, kokivat tyytyväisyyden rintoihin, psykososiaalisen hyvinvoinnin sekä seksuaalisen hyvinvoinnin olevan parempi kuin potilaat, joille oli tehty mastektomia. Jos potilaalle oli tehty rekonstruktioleikkaus mastektomian lisäksi, ei merkitsevää eroa havaittu edellä mainittujen osalta resektiopotilaisiin verrattuna. Eräissä toisessa tutkimuksessa verrattiin tyytyväisyyttä potilailla, joille oli tehty rinnan osapoisto ja potilailla, joille oli tehty mastektomia ja rekonstruktio implantilla (n = 3233). Potilaat, joille oli tehty rinnan osapoisto, olivat tyytyväisempiä rintoihinsa ja kokivat elämänlaatunsa paremmiksi kuin toinen ryhmä. (Flanagan ym. 2019.) Voidaan siis ajatella, että yleisesti ottaen säästävään

kirurgiaan on oltu tyytyväisiä. Nämä tutkimukset eivät kuitenkaan huomioineet uusintaleikkausten vaikutusta tyytyväisyyteen.

Al-Ghazal ym. (1999) tutkimuksen mukaan uusintaleikattujen rintasyöpäpotilaiden kosmeettinen lopputulos oli huonompi kuin kerran leikattujen ($p < 0,001$). Waljee ym. (2008a) mukaan riski rinnan epäsymmetriseen lopputulokseen kasvoi, kun jouduttiin tekemään uusintaleikkaus ($p = 0,013$). Uusintaleikkauksissa joudutaan aina poistamaan lisää rintakudosta ja samalla syntyy uutta arpikudosta, joten ei ole yllättävää, että kosmeettinen tulos ja sen myötä tyytyväisyys lopputulokseen voivat kärsiä.

5.6 Uusintaleikkausten vaikutus työmäärään

Uusintaleikkaukset tarkoittavat aina lisää työtä terveydenhuoltojärjestelmässä. Uusintaleikkaukset teettävät lisätyötä kirurgeille ja samalla vievät kallista leikkaussaliaikaa muilta leikkauksilta. Leikkausten lisäksi tarvitaan myös uusia kuvantamistutkimuksia, radiologin lausuntoja ja patologin tekemä PAD-tutkimus. Joskus tapausta voidaan myös joutua käsittelemään moniammatillisissa meetingeissä, joihin osallistuu eri alojen erikoislääkäreitä. Vuosina 2008–2018 yksi tai useampi rintasyövän uusintaleikkaus tehtiin 28 %:lle rintaresekaattileikatuista eli yhteensä 801 potilaalle (taulukko 4). Tämä tarkoittaa, että 801 potilaan kohdalla niin kirurgi, radiologi, patologi kuin hoitajatkin joutuivat tekemään ylimääräistä työtä ja käyttämään aikaansa, joka oli suoraan pois muilta potilailta.

5.7 Uusintaleikkausten vaikutus kustannuksiin

Syövän aiheuttamia suoria kustannuksia ovat syövän ehkäisy, seulonnat, hoidot ja kuntoutukset. Epäsuoria kustannuksia ovat menetykset tuottavuudessa sekä eläkekulut. Mitä aiemmin syöpä todetaan, sitä parempia ovat hoitotulokset ja sitä pienempiä ovat hoitokustannukset. (Syövän kustannukset. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. www.thl.fi.)

Suomalaisen tutkimuksen mukaan vuosina 2004–2013 diagnostiikka- ja hoitokustannukset syöpäpotilaista kohden olivat keskimäärin 28 700 euroa. Nuorilla potilailla sekä pitkälle levinnyttä rintasyöpää sairastavilla kustannukset olivat keskimääräistä suurempia. Eri

ikäryhmien välillä kustannukset vaihtelivat 19 000 – 41 300 euron välillä ja eri levinneisyysluokissa 16 800 – 47 300 euron välillä. (Lehtinen ym. 2019.) Tässä tutkimuksessa todettiin, että rintaresekaattileikkaukseen liittyvät kustannukset TYKS:issä vaihtelivat 15 300 euron ja 22 300 euron välillä riippuen siitä, tehtiinkö yksi vai useampia toimenpiteitä (Taulukko 5). Leikkauksiin liittyvien kustannusten osuus kokonaiskustannuksista on siis huomattavan suuri. Operatiiviseen hoitoon liittyvien kustannuksien lisäksi hoitokustannuksia voi aiheutua muun muassa sädehoidosta ja solunsalpaajahoidosta sekä jatkossa poliklinikkakäynneistä, kuvantamisista, erityiskorvattavista lääkkeistä ja palliatiivisesta hoidosta.

Englantilaisen tutkimuksen mukaan vuosina 2014–2015 primaariresektion (n = 153) kustannusten mediaani oli 2375 puntaa eli noin 2710 euroa (valuuttakurssi 21.4.2018 £1 = €1,14). Jos potilas joutui yhteen tai kahteen uusintaleikkaukseen (n = 59), oli kustannusten mediaani 4511 puntaa eli noin 5140 euroa. Uusintaleikkaukset aiheuttivat siis yhtä potilasta kohden noin 2430 euroa lisäkustannuksia eli noin 53 % enemmän kustannuksia kuin primaarileikkaus (p < 0,001). (Grant ym. 2019.) TYKS:issä uusintaleikkaukset aiheuttivat noin 45 % suuremmat kustannukset primaarileikkaukseen verrattuna. Uusintaleikkausten aiheuttama kasvu kustannuksissa oli tässä tutkimuksessa siis prosentuaalisesti samaa luokkaa kuin englantilaisessa tutkimuksessa. Kun tarkasteluun otetaan mukaan potilasmäärät, nähdään, että tutkimukseni käsittämällä, noin 10 vuoden ajanjaksolla yhteensä 801 potilaalle tehtiin yksi tai useampi uusintaleikkaus (Taulukko 3). Tästä voidaan laskea, että uusintaleikkauksista aiheutui vuosittain huomattavat, noin 507 400 euron lisäkustannukset terveydenhuoltojärjestelmälle.

5.8 Tutkimuksen heikkoudet, vahvuudet ja jatkotutkimusehdotukset

Tutkimuksen heikkoutena oli sen retrospektiivinen luonne, sillä tutkimusaineistosta jouduttiin jättämään pois tapauksia, joista oli saatavilla puutteellisia tietoja leikkauksesta tai histopatologiasta. Tutkimuksessa myös oletettiin kaikkien puolen vuoden sisällä tehtyjen uusintaleikkausten johtuvan riittämättömistä leikkausmarginaaleista, eikä muita mahdollisia syitä uusintaleikkauksiin otettu huomioon. Tutkimuksen vahvuus oli ehdottomasti sen laaja otanta kymmenen vuoden ajalta sekä se, että tiedot uusintaleikkauksista kerättiin objektiivisesti hyödyntäen diagnoosikoodeja, eivätkä operaatioiden tekijät pystyneet näin vaikuttamaan tuloksiin.

Tässä tutkimuksessa keskityttiin selvittämään rintasyövän uusintaleikkausten määrää ja trendiä 10 vuoden ajanjaksolta. Lisäksi tarkasteltiin uusintaleikkausten aiheuttamia psykososiaalisia vaikutuksia potilaisiin, vaikutuksia onkologisiin hoitoviiveisiin sekä vaikutuksia työmäärään ja kustannuksiin terveydenhuoltojärjestelmässä. Tässä tutkimuksessa uusintaleikkausten syiksi oletettiin riittämättömät leikkausmarginaalit, mutta syihin riittämättömien marginaalien takana ei paneuduttu. Jatkossa tarvittaisiinkin lisää tutkimusta siitä, onko olemassa joitain tekijöitä, jotka altistavat uusintaleikkauksille. Esimerkiksi voisi selvittää, löytyykö PAD-vastauksista tai preoperatiivisista kuvantamisista uusintaleikkauksiin assosioituvia tekijöitä, joilla ns. riskipotilaat voitaisiin tunnistaa. Lisäksi lisätutkimuksia tarvitaan uusintaleikkausten vaikutuksesta ennusteeseen ja syövän uusiutumiseriskiin.

LÄHTEET

- Al-Ghazal S, Blamey R, Stewart J ym. The cosmetic outcome in early breast cancer treated with breast conservation. *European Journal of Surgical Oncology* 1999;25:566–570
- Al-Ghazal S, Fallowfield L, Blamey RW. Comparison of psychological aspects and patient satisfaction following breast conserving surgery, simple mastectomy and breast reconstruction. *European Journal of Cancer* 2000;36:1938–43
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I ym. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018; 68(6):394–424
- Brem R, Lenihan M, Lieberman J, Torrente J. Screening Breast Ultrasound: Past, Present, and Future. *American Journal of Roentgenology* 2015; 204:234–240
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S ym. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2019;30(8):1194–1220
- Checka C, Chun J, Schnabel F ym. The Relationship of Mammographic Density and Age: Implications for Breast Cancer Screening. *American Journal of Roentgenology* 2012;198:W292–W295
- Chen Z, King W, Pearcey R ym. The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: A systematic review of the literature. *Radiotherapy and Oncology* 2008;87(1):3–16
- Clough K, Kaufman G, Nos C ym. Improving Breast Cancer Surgery: A classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Annals of Surgical Oncology* 2010;17:1375–91
- Cold S, Düring M, Ewertz M ym. Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *British Journal of Cancer* 2005;93(6):627–32
- Curigliano G, Burstein H, Winer E ym. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology* 2017; 28(8):1700–1712
- Den Oudsten B, Van Heck G, Van der Steeg A ym. Second operation is not related to psychological outcome in breast cancer patients. *International Journal of Cancer* 2010;126(6):1487–93
- Donker M, van Tienhoven G, Straver M ym. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology* 2014;15(12):1303–10
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Darby S, McGale P, Correa C, ym. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378(9804):1707–16

- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); McGale P, Taylor C, Correa C, ym. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9935):2127–35
- Flanagan M, Zabor E, Romanoff A ym. A Comparison of Patient-Reported Outcomes After Breast-Conserving Surgery and Mastectomy with Implant Breast Reconstruction. *Annals of Surgical Oncology* 2019;26(10):3133–3140
- Forouzanfar M, Foreman K, Delossantos A ym. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *The Lancet* 2011;378:1461–84
- Galimberti V, Cole B, Zurrada S ym. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2013;14(4):297–305
- Grant Y, Al-Khudairi R, St John E ym. Patient-level costs in margin re-excision for breast-conserving surgery. *British Journal of Surgery* 2019;106(4):384–394
- Griggs J, Somerfield M, Anderson H ym. American Society of Clinical Oncology Endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on Adjuvant Ovarian Ablation in the Treatment of Premenopausal Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(29):3939–42
- HALO-ryhmä: Isola J, Saijonkari M, Kataja V, ym. Geeniprofilointitestien merkitys rintasyövän hoidon valinnassa. *Suom Lääkäril* 2013;68:3321–7
- Hoellen F, Wagner J, Lüdders D ym. Anxiety in caregiving partners of breast cancer patients. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2019;300(4):993–100
- Houssami N, Ciatto S, Turner R ym. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Annals of Surgery* 2011;254(2):243–251
- Houssami N, Macaskill P, Marinovich M ym. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *European Journal of Cancer* 2010;46(18):3219–32
- Huovinen R, Auvinen P, Mattson J ym. Rintasyövän liitännäislääkehoidot. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 2015;131(1):23–8
- Huovinen R. Rintasyöpä. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 2017;133(7):689–72
- Isaacs A, Gemignani M, Pusic A ym. Association of Breast Conservation Surgery for Cancer With 90-Day Reoperation Rates in New York State. *JAMA Surgery* 2016;151(7):648–55
- Jahkola T, Asko-Seljavaara S ja von Smitten K. Immediate Breast Reconstruction. *Scandinavian Journal of Surgery* 2003;92:249–256
- Jay M, Creelman B, Baliski C ym. Patient reported outcomes associated with surgical intervention for breast cancer. *The American Journal of Surgery* 2020;219(5):816–822
- Joensuu H ja Huovinen R 2013: Rintasyövän yleisyys. Teoksessa Joensuu H, Jyrkkiö S, Kellokumpu-Lehtinen P-L ym. (toim.) *Syöpätaudit*. Duodecim, Helsinki.

- Jones C ja Lancaster R. Evolution of Operative Technique for Mastectomy. *Surgical Clinics of North America* 2018;98(4):835–844
- Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G ym. Logoregional Treatment of primary breast cancer. Consensus recommendations from an international expert panel. *Cancer* 2010;116(5):1184–91
- Kim J, Cho J, Lee S ym. Surgical impact on anxiety of patients with breast cancer: 12-month follow-up prospective longitudinal study. *Annals of Surgical Treatment and Research* 2020;98(5):215–223
- Koskivuo I, Lääperi A-L, Elberkennou J ym. Rintojen magneettikuvaus rintasyövän tarkentavassa diagnostiikassa. *Suomen Lääkärilehti* 2012;67:692–698
- Lehtinen M, Heinävaara S, Sarkeala T ym. Potilaan ikä ja syövän levinneisyys vaikuttavat rintasyövän hoitokustannuksiin. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 2019;135(10):953–60
- Leidenius M ja Joensuu H 2013: Rintasyövän diagnostiikka: kuvantaminen. Teoksessa Joensuu H, Roberts P, Kellokumpu-Lehtinen P-L ym. (toim.) *Syöpätaudit*. Duodecim, Helsinki.
- Li X, Yang J, Peng L ym. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2017;161(2):279–287
- Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K ym. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(30):4888–94
- Mattson J, Auvinen P, Bärlund M, Jukkola-Vuorinen A. Rintasyöpäpotilaan seuranta. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 2016;132(24):2317–33
- Matuschek C, Bölke E, Haussmann J ym. The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer- a meta-analysis of randomized trials. *Radiation Oncology* 2017;12(1):60
- Mustonen P ja Vanninen E. Vartijaimusolmukkeet rintasyövässä. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 2001;117(2):192–199
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines for breast cancer treatment. www.nccn.org. Käyty 12.3.2021.
- Niinikoski L, Leidenius M, Vaara P ym. Resection margins and local recurrences in breast cancer: Comparison between conventional and oncoplastic breast conserving surgery. *European Journal of Surgical Oncology* 2019;45(6):976–982
- Ojala K, Meretoja T, Mattson J ym. The quality of preoperative diagnostics and surgery and their impact on delays in breast cancer treatment - A population based study. *Breast* 2016;26:80–6
- Olsen M, Nickel K, Margenthaler J ym. Increased Risk of Surgical Site Infection Among Breast-Conserving Surgery Re-Excisions. *Annals of Surgical Oncology* 2015;22(6):2003–9
- Perry N, Broeders M, de Wolf C ym. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition—summary document. *Annals of Oncology* 2008;19(4):614–622

Punglia R, Saito A, Neville B ym. Impact of interval from breast conserving surgery to radiotherapy on local recurrence in older women with breast cancer: retrospective cohort analysis. *BMJ* 2010;340:c845

Rintasyöpäryhmän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2019. Suomen Rintasyöpäryhmä ry. <https://rintasyoparyhma.yhdistysavain.fi/hoitosuositus/>

Rintasyövän hoito ja seuranta. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Rintasyöpän asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2007

Suomen Syöpärekisteri 2018. <https://syoparekisteri.fi/> Katsottu 11.3.2021.

Syövän kustannukset. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. <https://thl.fi>. Katsottu 7.3.2021.

Tamburelli F, Maggiorotto F, Marchiò C ym, Reoperation rate after breast conserving surgery as quality indicator in breast cancer treatment: A reappraisal. *The Breast* 2020;53:181–188

TNM Classification of malignant tumours. Eighth edition. Wiley Blackwell, Oxford UK 2017

Tran C-L, Langer S, Broderick-Villa G ym. Does reoperation predispose to postoperative wound infection in women undergoing operation for breast cancer? *The American Surgeon* 2003;69(10):852–6

Untch M, Konecny G, Paepke S ym. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *The Breast* 2014; 23(5):526–37

Valachis A, Nearchou A ja Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment* 2014;144:443–455

van der Ploeg I, Nieweg O, van Rijka M ym. Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2008;34(12):1277–84

van Nes J, Putter H, Julien J-P ym. Cooperating Investigators of the EORTC. Preoperative chemotherapy is safe in early breast cancer, even after 10 years of follow-up; clinical and translational results from the EORTC trial 10902. *Breast Cancer Research and Treatment* 2009;115(1):101–13

Voogd A, Nielsen M, Peterse J ym. Differences in Risk Factors for Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy or Mastectomy for Stage I and II Breast Cancer: Pooled Results of Two Large European Randomized Trials. *Journal of Clinical Oncology* 2011;19(6):1688–97

Wagner J, Lüdders D, Hoellen F ym. Treatment anxiety in breast cancer patients. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2019;299:1365–71

Waljee J, Hu E, Newman L ym. Predictors of Breast Asymmetry after Breast-Conserving Operation for Breast Cancer. *Journal of the American College of Surgeons* 2008a;206(2):274–80

Waljee J, Hu E, Newman L ym. Predictors of Re-excision among Women Undergoing Breast-Conserving Surgery for Cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2008b;15(5):1297–303