

Rintadiagnostiikan opas

4. painos



Sisällysluettelo

Lyhenteet	8
1. JOHDANTO	9
2. YLEISTÄ RINTASYÖVÄSTÄ	10
3. RINTASYÖVÄN ENNUSTETEKIJÄT JA LUOKITTELUPERUSTEET	11
4. RINTASYÖVÄN pTNM- LEVINNEISYYSLUOKITUS	16
5. LEVINNEISYYSSASTE	18
6. RINTASYÖVÄN BIOLOGISET ALATYYPIT	19
7. LIITÄNNÄISLÄÄKEHOIDON SUUNTAIVIIVAT LEVINNEISYYDEN JA BIOLOGISEN RINTASYÖPÄTYPIN MUKAAN	20
7.1 Liitännäislääkehoidot	20
7.2 Hormonaalinen hoito	21
7.3 Solunsalpaajahoidot	21
7.4 Levinneen rintasyövän solunsalpaajahoidot	21
8. ERITYISTYYPEIHIN KUULUMATON RINNAN INVASIIVINEN KARSINOOMA	22
8.1. Harvinaiset invasiivisen karsinooman NST:n morfologiset variantit	22
9. ERITYISET ALATYYPIT	24
9.1 Invasiivinen lobulaarinen karsinooma	24
9.2 Invasiivinen Tubulaarinen ja Kribriforminen karsinooma	25
9.3 Medullaarisia piirteitä sisältävät karsinoomat	26
9.4 Metaplastinen karsinooma	27
9.5 Karsinooma jossa on apokriinista erilaistumista	28
9.6 Sylkirauhas- tai ihon apuelintyyppiset kasvaimet	28
9.7 Adenokystinen karsinooma	28
9.8 Mukoepidermaalikarsinooma	28
9.9 Polymorfinen karsinooma	29
9.10 Musinoottinen karsinooma ja karsinoomat joissa on sinettisormussoluista erilaistumista	29
9.11 Neuroendokriiniset karsinoomat	29
9.12 Invasiivinen papillaarinen karsinooma	30
9.13 Invasiivinen mikropapillaarinen karsinooma	30
9.14 Inflamatorinen karsinooma	31

9.15 Molemminpuolinen rintakarsinoma	31
9.16 Erittäin harvinaiset karsinomat	32
10. LOBULAARINEN NEOPLASIA.....	33
11. INTRADUKTAALISET PROLIFERATIIVISET MUUTOKSET	35
11.1 Tavallinen tiehythyperplasia.....	35
11.2 Lieriösolumuutokset	35
11.3 Atyyppinen duktaalinen hyperplasia (ADH)	37
11.4 Duktaalinen karsinoma in situ (DCIS)	37
11.5 Mikroinvasiivinen karsinoma.....	39
12. INTRADUKTAALISET PAPILLAARISET LEESIOT	40
12.1 Intraduktaalinen papillooma	40
12.2 Intraduktaalinen papillaarinen karsinoma	41
12.3 Encapsuloitunut papillaarinen karsinoma	41
12.4 Solidi papillaarinen karsinoma.....	41
13. HYVÄNLAATUISET EPITELIAALISET PROLIFERAATIOT	42
13.1 Adenoosi, sklerosoiva adenoosi ja apokriininen adenoosi	42
13.2 Mikroglandulariadennoosi.....	42
13.3 "Säteittäinen arpi" ja "monimuotoiset sklerosoivat" muutokset	43
13.4 Tubulaarinen adenooma.....	43
13.5 Laktoiva adenooma	44
13.6 Apokriininen adenooma	44
13.7 Duktaalinen adenooma.....	44
13.8 Pleomorfinen adenooma	44
14. MYOEPITELIAALISET JA EPITEELI-MYOEPITEELIMUUTOKSET....	45
14.1 Myoepiteeli- ja epiteeli-myoepiteelimuutokset.....	45
14.2 Adenomyoepiteliooma ja Adenomyoepitelioomaan liittyvä karsinoma	45
15. MESENKYMAALISET TUUMORIT	46
15.1 Nodulaarinen faskiitti.....	46
15.2 Hyvänlaatuiset verisuoniperäiset muutokset	46
15.3 Angiomatoosi.....	46
15.4 Atyyppiset verisuoniperäiset muutokset.....	47
15.5 Pseudoangiomaattinen stromaalinen hyperplasia.....	47

15.6 Myofibroblastooma	47
15.7 Desmoidityyppinen fibromatoosi	47
15.8 Inflammatorinen myofibroplastinen kasvain	48
15.9 Lipooma	48
15.10 Granulaarisolutuumori ja hyvänlaatuiset perifeeriset hermotuppikasvaimet	48
15.11 Angiosarkooma	49
15.12 Liposarkooma	49
15.13 Rhabdomyosarkooma	49
15.14 Osteosarkooma	49
15.15 Leiomyooma ja leiomyosarkooma	50
16. FIBROEPITELIAALISET KASVAIMET	51
16.1 Fibroadenooma	51
16.2 Fylloidituumorit	52
16.3 Hamartooma	53
17. NÄNNIN TUUMORIT	54
17.1 Nännin adenooma	54
17.2 Syringomatoottinen kasvain	54
17.3 Nännin Pagetin tauti	54
18. LYMFATTAISET JA HEMATOPOEETTISET KASVAIMET	56
19. RINTAMETASTAASIT	56
20. MIEHEN RINTAMUUTOKSET	57
20.1 Gynekomastia	57
20.2 MIEHEN RINTASYÖPÄ	57
21. MUUT SAIRAUDET	58
21.1 Fibrokystiset muutokset	58
21.2 Juveniili papillomatoosi	58
21.3 Epätyypilliset kystat	59
21.4 Mikrokystat	59
21.5 Rintojen nodulaarinen musinoosi	60
21.6 Rintarauhaskudosten kehityspoikkeamat	60
21.7 Murrosiän makromastia	60
21.8 Mastiitti	60

21.9 Galactosele	62
21.10 Granulomatoottinen lobulaarinen mastiitti	62
21.11 Mondorin tauti	62
21.12 Duktektasia	62
21.13 Rasvanekroosi	63
21.14 Diabeettinen mastopatia	63
21.15 Mukosele	63
21.16 IgG4	63
22. KASVAINSYNDROOMAT	65
22.1 BRCA 1	66
22.2 BRCA 2	66
22.3 Li-Fraumeni	66
22.4 Muut harvinaiset:	67
Osa 2 Kuvantaminen	68
1. RADIOLOGISET TUTKIMUKSET	68
2. KIIREELLISYYSLUOKITTELU JA MAMMOGRAFIAINDIKAATIOT	70
3. THKR-MITTARISTO	72
4. RINTASYÖVÄN SEULONTA	74
5. BI-RADS: BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM	78
5.1 BI-RADS ja mammografia	81
5.1.1 Pesäke	81
5.1.2 Mikrokalkit	81
5.1.3 Rakennehäiriöt	84
5.1.4 Asymmetriat	84
5.1.5 Muutoksen syvyys	85
5.1.6 Yksittäinen laajentunut tiehyt	86
5.2 BI-RADS ja UÄ	86
5.3 BI-RADS ja MRI	87
6. RINTAMUUTOKSET RASKAUDEN JA IMETYKSEN AIKANA	93
7. MIEHEN RINTATUTKIMUKSET	95
8. RINTOJEN MRI	97
8.1 MRI:n tutkimusindikaatiot	99

8.1.1 Diagnostiikkaindikaatiot	99
8.1.1.1 Kainalometasointi, primääri rintatuumori tuntematon	99
8.1.1.2. Tuumorin vasteen arviointi neoadjuvanttihoidolle	100
8.1.1.3. Aikaisemmin hoidetun rintasyövän residiviin seuranta	103
8.1.1.4. Erittävän rinnan tutkiminen	104
8.1.1.5. Soveltuvuus totaaliin ihoa säästävään mastektomiaan	111
8.1.1.6. Pagetin tauti	114
8.1.1.7. Perinteisillä tutkimusmenetelmillä epäselviksi jääneet löydökset	115
8.1.1.8. Riskileesioiden arviointi	117
8.1.1.9. Postoperatiivinen residuaalituumori	118
8.1.1.10. Retroglandulaarituumorit	118
8.1.1.11. APBI	119
8.1.1.12. Preoperatiivinen MRI rintasyövän paikallisen levenneisyyden arvioinnissa	120
8.1.1.13 DCIS ja MRI	124
8.1.2 Seulontaindikaatiot	125
8.1.2.1. Korkean riskin potilaat	125
8.1.2.2. Proteesirinta	129
Anaplastinen Suurisoluinen Lymfooma (ALCL)	130
8.1.2.3. Kontralateraalirinnan piilevän syövän toteaminen	130
9. DIFFUUSIO MRI	132
10. BIOPSIAT	134
11. LEVINNEISYYS KAINALON IMUSOLMUKKEISIIN: PREOPERATIIVINEN ARVIOINTI	138
11.1 Kainalon UÄ-tutkimuksen kehitys ja ONB:n sensitiivisyys	138
11.2 Kainalosolmukkeen rakenne ja morfologiset muutokset	140
11.3 ONB vai PNB	142
11.4 Lähitulevaisuuden haasteet	144
12. KAINALON LYMFADENOPATIA	146
12.1 Bilateraalinen lymfadenopatia	147
12.2 Unilateraalinen lymfadenopatia	147
12.3 Kalkkia kainalon imusolmukkeissa	148
12.4 Tatuointi ja imusolmukkeet	149
13. KAINALON MUUT SAIRAUDET	151
13.1 Märkäinen hikirauhastulehdus	151

13.2 Aberrantti rintakudos	151
13.3 Adiposyyttiset tuumorit.....	151
13.4 Vaskulaariset muutokset	151
13.5 Postoperatiiviset muutokset	152
13.6 muut tilat.....	152
14.RINTARAUHASEN KIPU.....	153
15.CEUS.....	154
15.1 CEUS ja kainalon vartijaimusolmuke.....	154
15.2 CEUS ongelmatilanteissa	155
15.3 CEUS piilotuumoreiden diagnostiikassa	155
16.B3.....	156

Lyhenteet

ACR	American College of Radiology
ADH	Atyyppinen duktaalinen hyperplasia
BI-RADS®	Breast Imaging and Reporting Data System
BLES	breast lesion excision system
DCIS	duktaalinen in situ karsinooma
EIC	Ekstensiivinen intraduktaalinen komponentti
ER	Estrogeenireseptori
EUSOMA	European Society of Breast Cancer Specialists
FA	Fibroadenooma
FEA	Litteä epiteliaalinen atypia
IDC	Invasiivinen duktaalinen karsinooma
ILC	Invasiivinen lobulaarinen karsinooma
LCIS	lobulaarinen in situ karsinooma
LN	Lobulaarinen Neoplasia
MIBB	Minimal Invasive Breast Biopsy; Sveitsin biopsiarekisteri
NCCN	National Comprehensive Cancer Network- amerikkalainen syöpäverkosto
NCI	USA:n kansallisen syöväntutkimuslaitos (National Cancer Institute)
NHS	Ison-Britannian kansallinen terveyspalvelu
NHS BSP	National Health Service Breast Screening Programme
NICE	Ison Britannian kansallisen terveydenhuollon laatujärjestö
NST	Erityistyyppeihin kuulumaton (no specific type)
PNB	Paksuneulabiopsia
PPV	Positiivinen ennustearvo
PR	Progesteronireseptori
TDLU	Terminaalinen duktolobulaariyksikkö
UDH	Tavallinen tiehytyhyperplasia
VAB	Vakuumiaspiraatiobiopsia
WHO	Maailman terveysjärjestö

1. JOHDANTO

Käsillä oleva Rintadiagnostiikan opas on nyt kokonaisuudessaan päivitetty. Opas on vuosien saatossa uudistettu tarpeen vaatiessa niin, että se pysyy ajassa mukana.

Opas-projekti syntyi vuosina 2007-2008 tarpeesta luoda kirjalliset laatuohjeet rintadiagnostiikan moniammatilliselle toiminnalle. MRI-tutkimuksen indikaatioiden tarkentumista opas on vuonna 2011 uusittu ja laajennettu. Myöhemmin, rintaradiologian lisäkoulutusohjelma alkoi Kuopiossa ja Oulussa, ja lisäksi rintasairauksien WHO-luokituksen päivityksen myötä oli jälleen aika uudistaa opas vastaamaan muuttunutta tilannetta. Kolmas painos ilmestyi vuonna 2014, ja oli kokonaisuudessaan uudistunut sekä muuttunut oppikirjatyyppiseksi. Nyt neljäs painos on jälleen laajennettu ja muokattu ajantasaiseksi.

Oppaassa huomioidaan, referoidaan ja noudatetaan kansallisia ja kansainvälisiä suosituksia. Opas on sekä kompakti oppikirja, että katsaus terminologiasta ja rintadiagnostiikan nykytilasta kaikille rintaryhmien jäsenille, rintaradiologiaan erikoistuville, terveydenhuollon ammattihenkilöstölle sekä muille rintasyöpäasioista kiinnostuneille.

Oppaan ensimmäisessä osassa on perustietoa rintasyövästä ja sen luokittelusta sekä histologiasta WHO:n luokittelun mukaisesti. Lisäksi referoidaan tiettyjen rintamuutosten hoitoa tai seurantasuosituksia koskevaa kirjallisuutta. Toisessa osassa esitellään rintasairauksien diagnostiikan ja kuvantamisen erityispiirteitä uusimpien tutkimustulosten ja suositusten valossa. Uusista tai kiistanalaisista aiheista on tehty laajat kirjallisuuskatsaukset, jolloin lukija voi tarvittaessa syventyä aiheisiin kirjallisuuslähteiden avulla. Lähteisiin on sähköisessä versiossa linkki joko suoraan julkaisuun tai PubMedin abstraktiin, jolloin opasta voidaan helposti käyttää myös hakuteoksena sekä opiskelussa että päivittäisessä työssä.

Vaikka opasprojekti on tähän asti ollut yksilösuoritus, niin oppaan editointiin on vuosien varrella osallistunut iso joukko ansioituneita rintadiagnostiikan ja hoidon asiantuntijoita. Kiitän professori Ritva Vannista, dosentti Vesa Kärjää ja dosentti Anna Sutelaa tämän oppaan laajasta editoinnista ja palautteesta. Kiitän myös Suomen Rintaradioligiti hallitusta ja KYS:n rintaryhmää saamistani arvokkaista kommentteista.

Palautteen pyydän ystävällisesti osoittamaan allekirjoittaneelle.

Kuopiossa 1.3.2019

Mazen Sudah
Rintaradiologian dosentti

mazen.sudah@kuh.fi

OSA 1: RINTASAIRAUDET

2. YLEISTÄ RINTASYÖVÄSTÄ

Rintasyöpä on yleisin naisten syöpä ja syöpäkuolemien aiheuttaja maailmassa. Noin 25 % kaikista naisten syöivistä on rintasyöpiä ja noin 15 % naisten syöpäkuolemista on rintasyövän aiheuttamia. Rintasyöpä yleistyy maailmanlaajuisesti. Riski sairastua rintasyöpään elämän aikana on Suomessa noin 11 %, eli noin joka yhdeksäs suomalaisnainen sairastuu rintasyöpään.

Rintasyöpään sairastuneen ennuste on Suomessa Euroopan parhaimpia. Suomen Syöpärekisterin tiedostojen avulla laskettu suhteellinen 5-vuotiseloissaoluku normaaliväestöön verrattuna oli vuosina 2005-2012 todetuilla rintasyöpäpotilailla 90 %. Edelleen kuitenkin n. 860 naista menehtyy vuosittain rintasyöpään. Suomalaisen naisen riski kuolla rintasyöpään on noin 2 %.

Rintasyövän riskitekijöitä tunnetaan useita. Niistä mainittakoon varhainen menarkeikä, lapsettomuus, ensisynnytys myöhäisellä iällä, korkea vaihdevuosi-ikä, mammografiassa todettu tiivis rintakudos, postmenopausaalilla naisilla veren suuri estrogeenipitoisuus, lihavuus, runsas alkoholin käyttö ja nuorella iällä annettu rinnan alueen sädehoito. Monilla sairastuneista ei silti ole yhtään tunnettua riskitekijää, joten osa riskitekijöistä on tuntemattomia.

Pieneen osaan (5–10 %) rintasyöivistä liittyy dominantisti periytyvä geenimuutos. Näistä noin 30 %:ssa löytyy joko BRCA1- tai BRCA2-geenin mutaatio, mutta myös useiden muidenkin geenien mutaatiot lisäävät vaaraa sairastua rintasyöpään (PTEN, TP53, CDH1, LKB1, CHEK2, BRIP1, ATM ja PALB2).

Bilateraalinen profylaktinen mastektomia pienentää rintasyöpävaaraa noin 90 %, ja munasarjojen poisto noin 50 %. Näitä leikkauksia käytetään hoidettaessa periytyvää rintasyöpää.

Imetys pienentää rintasyöpävaaraa. Vaaraa pienentää myös säännöllinen liikunta ja mahdollisesti runsaasti vihanneksia sisältävä dieetti, joka auttaa ylläpitämään normaalipainoa. Viiden vuoden ajan käytetty tamoksifeeni tai raloksifeeni pienentävät rintasyöpään sairastumisen vaaraa noin 50 %.

3. RINTASYÖVÄN ENNUSTETEKIJÄT JA LUOKITTELUPERUSTEET

Rintasyövän ennustetekijöillä tarkoitetaan invasiiviseen rintasyöpään liittyviä tekijöitä, joiden esiintyminen liittyy syövän uusiutumisen todennäköisyyteen tai rintasyöpäkuoleman vaaraan. Samat tekijät voivat ennustaa syövän uusiutumista (prognostiset tekijät) ja hoitovastetta (prediktiiviset tekijät). Seuraavat ennustetekijät määritetään rutiinisti invasiivisista rintasyövistä ja sisällytetään PAD-lausuntoon: kasvaimen suurin läpimitta, kainalon imusolmukemetastasointi, histologinen erilaistumisaste, kasvainsolukon imu- tai verisuoni-invaasio sekä epidermisinvaasio, estrogeenireseptori-, progesteronireseptori- ja proliferaatioantigeenivärykset sekä HER2-onkogeenin ilmentyminen. Multifokaalisissa karsinoomissa on suositeltavaa tehdä reseptorimääritykset useammasta tuumorista, mikäli näiden alatyypit ja gradus poikkeaa oleellisesti kookkaimmasta kasvainpesäkkeestä.

Duktaalinen invasiivinen karsinooma luokitellaan WHO:n pisteytysjärjestelmän muunnelman perusteella.

Seuraaville parametreille annetaan pisteitä yhdestä kolmeen:

1. Tubulusmuodostus:

Yli 75 % tuumorista muodostaa tubuluksia	= 1 piste
10 - 75 % tuumorista muodostaa tubuluksia	= 2 pistettä
Alle 10 % tuumorista muodostaa tubuluksia	= 3 pistettä

2. Tumapleomorfia:

Pienet säännöllisen muotoiset solut	= 1 piste
Kohtalainen tumien koon kasvu ja vaihtelu, pieni nukleoli	= 2 pistettä
Huomattava vaihtelu, prominentti nukleoli	= 3 pistettä

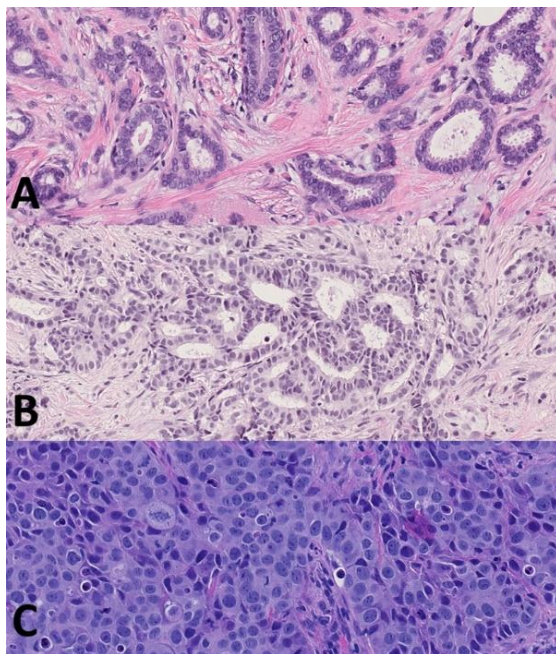
3. Mitoosien lukumäärä lasketaan kymmenestä suuren suurennoksen

näkökentästä (objektiivit x40) alueelta, jossa kasvainsolut jakaantuvat

aktiivisimmin. Pisteytys suhteutetaan näkökentän pinta-alaan erillisen taulukon mukaisesti (<http://iap.yhdistysavain.fi/>, luokitusperusteita (5/2018).

Pisteet lasketaan yhteen ja gradus muodostuu seuraavasti:

Gradus I	hyvin erilaistunut	3 - 5 pistettä
Gradus II	kohtalaisesti erilaistunut	6 - 7 pistettä
Gradus III	huonosti erilaistunut	8 - 9 pistettä

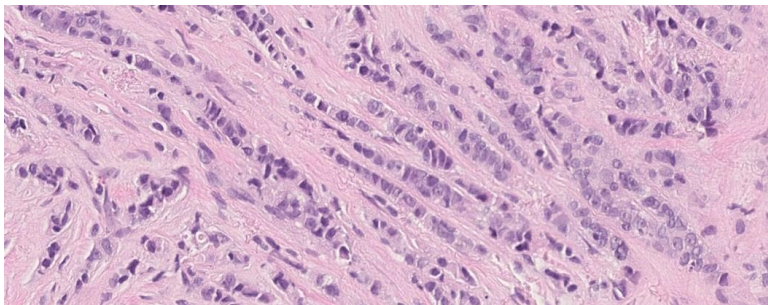


1.3.1 Invasiivinen duktaalinen karsinooma gradus 1 (kuva A); gradus 2 (kuva B) ja gradus 3 (kuva C).

Duktaalinen in situ –karsinooma gradeerataan tumamorfologian ja luminaalisen nekroosin perusteella.

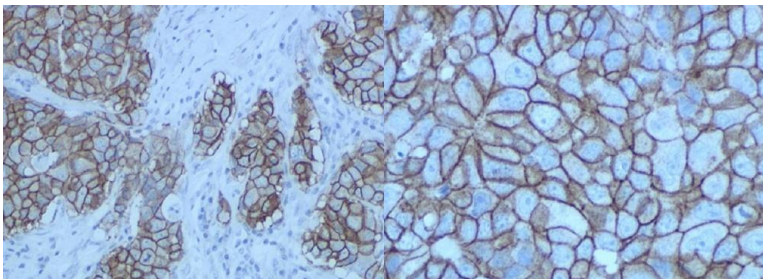
Gradus I	Lievä tuma-atypia ilman nekroosia
Gradus II	Lievä tuma-atypia ja nekroosi Kohtalainen tuma-atypia ilman nekroosia Kohtalainen tuma-atypia ja nekroosi
Gradus III	Vahva tuma-atypia ilman nekroosia Vahva tuma-atypia ja nekroosi

Invasiivisen lobulaarisen karsinooman kohdalla WHO 2012 luokituksen mukaan invasiivisen lobulaarisen karsinooman gradeeraus on ongelmallista puuttuvan tubulusmuodostuksen, kasvainsolujen samantyyppisuuden ja matalan proliferaation vuoksi. Invasiivinen lobulaarinen karsinooma voidaan gradeerata tuma-atypian perusteella tai käyttämällä oheista duktaalisen karsinooman gradeerausta.



1.3.2 Invasiivinen lobulaarinen karsinooma

HER2-vasta -aine trastutsumabi tehoaa ainoastaan niihin rintasyöpiin, joissa on HER2-syöpägeenin monistuma (muuta nimiä HER2/neu tai c-erbB2) ja proteiinituotteen yli-ilmentyminen. Näitä kasvaimia on n. 15% kaikista rintasyövistä, ja niiden ennuste on keskimäärin huonompi kuin muiden rintasyöpien. HER2 proteiinin määrää voidaan tutkia immunohistokemiallisella (IHC, immunohistochemistry) värjäyksellä. Tulos on positiivinen, kun solukalvot ovat kokonaan ja vahvasti värjäytyneitä yli 10%:ssa kasvainsoluja. Immunopositiivisuus arvioidaan kolmiportaisella asteikolla (IHC 1+, 2+, 3+).



1.3.3 HER2 positiivinen karsinooma (IHC 3+)

HER2-onkogeenin monistuma kasvainsolujen tumissa voidaan osoittaa in situ –hybridisaation avulla (FISH = fluoresenssi in situ hybridisaatio, CISH = kromogeeninen in situ hybridisaatio). FISH tutkimusta varten tarvitaan fluoresenssimikroskoopi. CISH värjäys voidaan tutkia tavallisella valomikroskoopilla, jolloin geenikopio näkyy tumassa olevana pisteenä. Geenimonistuman kriteerinä on kuusi tai enemmän geenikopiota tumaa kohden tai geenikopioden kasauma (klusteri). Monistuman täytyy löytyä 10%:sta kasvainsoluja. Diagnostisesti hankalimpia ovat kasvaimet, joissa monistuma on matala-asteista (6-10 geenikopiota/solu), jolloin on tarpeellista tarkan kopiomäärän laskeminen ja 17-sentromeerikoettimen käyttäminen tuloksen varmistamiseksi. Jos kromosomi 17 määrä on yli 2 tumaa kohti, kyse on polyploidiaista, ei hoidollisesti merkitsevistä her2-geenin monistumasta kromosomin sisällä. Tulos on positiivinen tai negatiivinen.

WHO 2012 -luokituksen mukaan HER2-positiivisuus arvioidaan siten, että 10 % sijasta rajana käytetään 30 % kasvainsoluista. Edellisessä ASCO/CAP 2013-

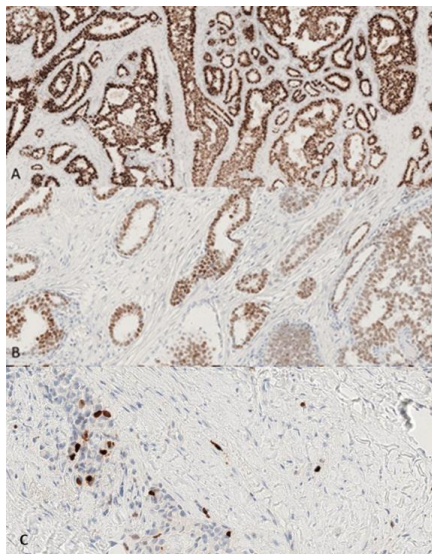
diagnostiikkasuosituksessa (Wolff et al, 2013) ei vaadita edelleenkään ISH-testausta IHC 3+ -tapauksista ja immuunopositiivisuuden rajana pidetään 10 %.

ASCO/CAP vuoden 2013 suosituksessa sallittiin rintatuumorinäytteen formaliinifikaation pituudeksi 6-72t (aikaisemmin 6-48t). Tämän perusteella perjantaina leikatun rintasyöpäpotilaan leikkausnäytteen voi jättää viikonlopun ajaksi formaliiniin ilman että sillä olisi vaikutusta HER2 diagnostiikkaan. HER2 voidaan tehdä myös paksuneulanäytteestä mutta tulos uusitaan leikkausnäytteestä seuraavien alla olevan taulukon mukaisesti (Wolff et al, 2018). HER2 tutkimus voidaan siis uusua, jos on ristiriitaisia tuloksia ja uudessa suosituksessa uusintatutkimuksen tarve on muuttunut osittain harkintavaraiseksi.

Histopathologic Features Suggestive of Possible HER2 Test Discordance
Criteria to Consider*
New HER2 test should not be ordered if the following histopathologic findings occur and the initial HER2 test was negative: Histologic grade 1 carcinoma of the following types: - Infiltrating ductal or lobular carcinoma, ER and PR positive - Tubular (at least 90% pure) - Mucinous (at least 90% pure) - Cribriform (at least 90% pure) - Adenoid cystic carcinoma (90% pure) and often triple negative
Similarly, a new HER2 test may be ordered if the following histopathologic findings occur and the initial HER2 test was positive: Histologic grade 1 carcinoma of the following types: - Infiltrating ductal or lobular carcinoma, ER and PR positive - Tubular (at least 90% pure) - Mucinous (at least 90% pure) - Cribriform (at least 90% pure) - Adenoid cystic carcinoma (90% pure) and often triple negative
If the initial HER2 test result in a core needle biopsy specimen of a primary breast cancer is negative, a new HER2 test MAY be ordered on the excision specimen if one of the following is observed: - Tumor is grade 3 - Amount of invasive tumor in the core biopsy is small - Resection specimen contains high-grade carcinoma that is morphologically distinct from that in the core - Core biopsy result is equivocal for HER2 after testing by both ISH and IHC - There is doubt about the specimen handling of the core biopsy (long ischemic time, short time in fixative, different fixative) or the test is suspected by the pathologist to be negative on the basis of testing error
NOTE. Adapted from 2013 ASCO/CAP HER2 Testing Guideline. Abbreviations: ER, estrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; PgR, progesterone receptor. *Criteria to consider if there are concerns regarding discordance with apparent histopathologic findings and possible false-negative or false-positive HER2 test result. Wolff A C et al. J Clin Oncol. 2018 Jul 10;36(20):2105-2122.

Estrogeeni- (ER) ja progesteronireseptori (PR) määritysten immunohistokemiallisia tuloksia käytetään apuna rintasyövän lääkehoitojen valinnassa ja potilaan ennusteen arvioinnissa. Estrogeeni- ja progesteronireseptorit raportoidaan värjäytyneiden kasvainsolujen tumien prosenttiosuutena 0-100 %. Myös värjäysten intensiteettiä arvioidaan joissain luokitteluissa (allred scoring system). Positiivisen rajana on pidetty 10 %, mutta WHO -2012 luokituksen mukaan jo 1 % positiivisia tumia merkitsee hoitovastetta (matala = 1 % mutta alle 10 %). Estrogeeni- ja erityisesti progesteronireseptorin esiintyminen kasvainsolukossa liittyy suotuisaan eloonjäämisennusteeseen hoidosta riippumatta.

Syöpäsolujen jakaantumisnopeus (proliferaatio) on itsenäinen ennustekijä rintasyövässä. Proliferaation määrä tutkitaan immunohistokemiallisella Ki-67 (MIB-1) värjäyksellä, jonka tulos raportoidaan ilmoittamalla värjäytyneiden kasvainsolutumien prosenttiosuus 0-100 %. Heikosti värjäytyviä tumia ei pitäisi laskea. Prosenttiosuutta ei saa silmä määräisesti arvioida, vaan jokaisesta kasvaimesta pitäisi laskea riittävä määrä soluja ns. hot spot alueelta. Proliferaatioaktiivisuus vaihtelee rintasyövissä huomattavasti. Ennusteellisesti merkitsevä raja-arvo on 15 % siten, että sitä korkeampi proliferaatioaktiivisuus ennustaa huonoa taudinkulkua (Katso jäljempänä kohta 6, korkean rajana pidetään 20 %).



1.3.4 Vahvasti ER (kuva A) ja PR (kuva B) positiivinen karsinooma. Matala, alle 5% Ki67 proliferaatio (kuva C).

4. RINTASYÖVÄN pTNM- LEVINNEISYYSLUOKITUS

p =	patologisanatomisesti varmistettu
c=	käytetään p:n tilalla, jos on kliininen levinneisyys (ml radiologinen)
T=	primaarikasvain
N=	alueelliset imusolmukkeet
M=	etäpesäkkeet paikallisten imusolmukealueiden ulkopuolella

Lyhenne Selitys

pTX	Primaarikasvaimen kokoa ei ole voitu määrittää
pT0	Ei viitteitä primaarikasvaimesta
Tis	In situ karsinooma
Tis (DCIS)	Duktaalinen in situ karsinooma
Tis (LCIS)	Lobulaarinen in situ karsinooma
Tis (Paget)	Nännin in situ karsinooma
pT1	Kasvaimen suurin läpimitta enintään 2 cm (suurimman pesäkkeen perusteella, voi olla multifokaalista, ei lasketa yhteen)
pT1mi	Mikroinvaasion läpimitta ei ylitä 1 mm
pT1a	Kasvaimen läpimitta suurempi kuin 1mm mutta ≤ 5mm
pT1b	Kasvaimen läpimitta suurempi kuin 5mm mutta ≤ 10 mm
pT1c	Kasvaimen läpimitta suurempi kuin 10 mm mutta ≤ 20 mm
pT2	Kasvaimen läpimitta 21 – 50 mm
pT3	Kasvaimen suurin läpimitta yli 50 mm
pT4	Minkä tahansa kokoinen kasvain, joka kasvaa suoraan ihoon tai rintakehän seinämään. Rintakehän seinämään kuuluvat kylkiluut, kylkiväliilihakset ja musculus serratus anterior, mutta ei musculus pectoralis. Ihossa pelkkä dermoksen infiltraatio ei riitä luokkaan 4.
pT4a	Kasvain on kiinnittynyt rintakehän seinämään
pT4b	Haavauma, saman rinnan alueella olevat satelliittipesäkkeet tai appelsiini-iho (peau d'orange)
pT4c	pT4a ja pT4b
pT4d	Inflamatorinen (tulehduksellinen) karsinooma

Mikäli luokitus perustuu vain vartijaimusolmukkeiden tutkimukseen, käytetään lisämäärettä sn (sentinel node), esimerkiksi pN0(sn). fN=metastasointi todettu biopsialla (esim. ONB:ssa todettu epäilyttävän solmukkeen metastasointi ilman histologista varmistusta merkitään: cN3a(f).

pNX	Imusolmukkeita ei voitu tutkia (esim. poistettu aiemmin)
pN0	Ei metastasointia paikallisiin imusolmukkeisiin
pN0 (ITC)	Kasvainsolut ovat yksittäin tai muutaman solun rykelmässä, jonka koko ei ylitä 0,2 mm, tai metastasoitavien solujen määrä on alle 200. Yksittäiset kasvainsolut näkyvät vain immunohistokemiallisissa värjäyksissä.
pN0(i-)	Morfologisessa tutkimuksessa ei todeta yksittäisiä kasvainsoluja (ITC)
pN0(i+)	Morfologisessa tutkimuksessa todetaan yksittäisiä kasvainsoluja (ITC)
pN0(mol-)	Histologisessa tutkimuksessa ei todeta etäpesäkkeitä, ei-morfologisissa tutkimuksissa (molekyylipatologisissa) ei ITC löydy

pN0(mol+)	Histologisessa tutkimuksessa ei todeta etäpesäkkeitä, ei-morfologisissa (molekyylipatologisissa) tutkimuksissa on ITC löydös
pN1	Etäpesäke 1-3 kainaloimusolmukkeessa tai etäpesäke kliinisesti negatiivisessa parasternaalisessa vartijaimusolmukkeessa
pN1mi	Mikrometastaasi > 0,2 mm ja ≤ 2 mm ja/tai > 200 solua, ei yli 2 mm
pN1a	Etäpesäke 1-3 kainaloimusolmukkeessa (näistä ainakin yksi yli 2 mm)
pN1b	Parasternaalisessa vartijaimusolmukkeessa mikroskopiassa todettu etäpesäke
pN1c	pN1a ja pN1b
pN2	Etäpesäkkeitä 4 – 9 kainaloimusolmukkeessa tai kliinisesti todettu etäpesäke parasternaalisessa imusolmukkeessa kun kainaloimusolmukkeissa ei kasvainta
pN2a	Etäpesäkkeitä 4 - 9 kainaloimusolmukkeessa (ainakin yksi yli 2 mm)
pN2b	Kliinisesti todettu metastaaasi parasternaalisessa vartijaimusolmukkeessa, kun kainaloimusolmukkeessa ei ole kasvainta
pN3	Metastaasit seuraavasti:
pN3a	Etäpesäkkeitä yli 9 imusolmukkeessa (näistä ainakin yksi yli 2mm) tai etäpesäke infraklavikulaarisissa imusolmukkeissa
pN3b	Kliinisesti todettu etäpesäke parasternaalisissa imusolmukkeissa kainalon imusolmukemetastasoinnin yhteydessä, tai etäpesäkkeitä yli 3 kainaloimusolmukkeessa, kun kliinisesti negatiivisesta parasternaalisesta vartijaimusolmukkeesta löytyy mikroskopiassa etäpesäke
pN3c	Etäpesäke supraklavikulaarisessa imusolmukkeessa
M0	Ei etäpesäkkeitä
cM0(i+)	Ei etäpesäkkeitä havaittavissa kliinisesti tai radiologisesti. Kasvainsoluja (<0.2mm) todettavissa molekyyl- tai mikroskooppitutkimuksissa (esim. ns. kiertävät tuumorisolut; luuydinsolut)
M1	Etäpesäkkeitä (tyypillinen kliininen tai radiologinen löydös ja/tai histologisesti vahvistettu (>0.2mm))

5. LEVINNEISYYSASTE (STAGE)

(Lähde: NCI)

Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1a	N1mi	M0
IIA	T0	N1b	M0
	T1a	N1b	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1a	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Any T	N3	M0
IV	Any T	Any N	M1

a= Sisältäen T1mi

b= T0 ja T1 tuumorien yhteydessä oleva imusolmukkeen mikrometastasointi poissuljetaan Stage IIA:sta ja luokitellaan Stage IB

M0 sisältää M0(i+). Levinneisyysastetta ei muuteta pienemmäksi, vaikka potilas reagoisi suotuisasti neoadjuvanttihoitoon. Levinneisyysastetta voidaan korottaa leikkauksen jälkeen, jos kuvantamistutkimuksissa todetaan kaukometastaasi. Tutkimukset täytyy tehdä neljän kuukauden sisällä diagnoosista eikä potilaan sairaus saa olla edennyt eikä potilas ole saanut neoadjuvanttihoitoa (muuten kyseessä on taudin progressio). Neoadjuvanttihoidon jälkeinen vaste merkitään kirjaimilla "yc" tai "yp". Jos vaste on täydellinen niin p-stagea ei voi arvioida, esim. ypT0ypN0cM0

6. RINTASYÖVÄN BIOLOGISET ALATYYPIT

Luokitus on saatu geeniprofiilianalyseista mutta geeniekspressiomenetelmät eivät ole kuitenkaan vielä laajassa kliinisessä käytössä. Karkea jako tehdään pelkästään ER, PR, Ki67 ja HER2 määritysten perusteella seuraavasti ([Goldhirsch, 2013](#)):

Luminal A	"Luminal A-like" Kaikki alla mainitut kriteerit: ER+; PR+, HER2-; Matala Ki-67; geeniekspressiomenetelmässä- matalariski (jos tehty)	Ki-67<14%; PR >20%
Luminal B	"Luminal B-like (HER2 negatiivinen)" ER+; HER2- ja vähintään yksi seuraavista: Ki-67 korkea; PR negatiivinen tai matala; geeniekspressiomenetelmässä- korkeariski (jos on tehty)	Korkean Ki-67 rajana asiantuntijapaneeli hyväksyy 20 %
Erb-B2 yli-ilmentymä	"HER2 positiivinen (ei- luminaali)" HER2 monistuma tai yli- ilmentymä; ER ja PR negatiiviset	
Basal-like	"Tripla-negatiivinen (Duktaali)" HER2-; ER ja PR negatiiviset	Ryhmän sisällä on alaryhmiä, joilla on päällekkäisyyttä. Yksittäisissä tapauksissa, joissa ER on matalasti positiivinen geeniekspressioanalyysissa voi klusteroitua ei-luminaali alaryhmien kanssa. Tähän ryhmään kuuluu tuumoriryhmä "adenokystinen karsinooma"

7. LIITÄNNÄISLÄÄKEHOIDON SUUNTAVIIVAT LEVINNEISYYDEN JA BIOLOGISEN RINTASYÖPÄTYYPIN MUKAAN

Päälähde: Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus

A. Matala uusiutumisriski (low risk)

T1a (2–5 mm) ja 1b (6–10 mm) N0, HER2 negatiivinen ja vahvasti hormonireseptoriposiitiivinen

- ei liitännäislääkkeitä, tai hormonaalinen hoito 5 vuotta

B. Keskikorkea uusiutumisriski (intermediate risk)

T1c (11–20 mm) N0 G1–2, vahvasti hormonireseptoriposiitiivinen ja HER2 negatiivinen

- Hormonaalinen hoito 5 vuotta

T1c (11–20 mm) N0 G2–3, hormonireseptoriposiitiivinen ja HER2 negatiivinen

- Solunsalpaajahoito ja hormonaalinen hoito 5 vuotta
- läkkää: Solunsalpaajahoito ja hormonaalinen hoito 5 vuotta tai vain hormonaalinen hoito 5 vuotta

C. Korkea uusiutumisriski (high risk)

Ikä < 35v, kaikki T2–4, kaikki N+, kaikki HER2 positiiviset paitsi pT1aN0, kaikki kolmoisnegatiiviset paitsi pT1aN0

- Solunsalpaajahoito, ja hormonaalinen hoito jos ER ≥ 1 %;
- HER2 positiiviset: trastutsumabi yhdistettynä solunsalpaajahoitoon
- läkkää: solunsalpaajahoito ja hormonaalinen hoito 5 vuotta tai vain hormonaalinen hoito 5 vuotta jos hormonireseptoriposiitiivinen

7.1 Liitännäislääkehoidot

Rintasyövän adjuvantti- eli liitännäishoidoilla tarkoitetaan rintasyöpäleikkauksen jälkeen annettavia lääkehoitoja ja sädehoitoa, jotka vähentävät rintasyövän uusiutumisvaaraa ipsi- tai kontralateraalirinnassa tai etäpesäkkeinä. Liitännäislääkehoitona voidaan antaa joko solunsalpaaja- tai hormonaalista hoitoa tai molempia. Ratkaisuun vaikuttavat syövän uusiutumavaara (yli 10 % uusiutumavaara 10 v:n seurannassa), potilaan ikä ja kunto sekä rintasyövän biologinen alaryhmä, jota kuvaavat esim. estrogeeni- ja progesteronireseptoripitoisuus ja HER2-geeniekspressio. Adjuvanttihoitona

annetaan yleensä noin viiden kuukauden kestoinen solunsalpaajahoido ja sen jälkeen 4–6 viikon ajan sädehoitoa.

7.2 Hormonaalinen hoito

Estrogeeni on hormonireseptoriposiitiivisen rintasyövän tärkein tunnettu kasvutekijä. Postmenopausaalisten potilaiden rintasyövästä 80 % on hormonireseptoriposiitiivisia. Nuorilla, alle 40-vuotiailla potilailla hormonireseptoriposiitiivisten rintasyöpien osuus on pienempi kuin vanhemmilla (Huovinen, 2015). Hormonaalinen liitännäishoito vähentää rintasyövän uusiutumista 50 % ja rintasyöpäkuolleisuutta 30 %.

Tamoksifeenilla on erilaisia estrogeenin antagonistin ja agonistin kaltaisia farmakologisia vaikutuksia eri kudoksissa. Rintasyövän yhteydessä tamoksifeeni vaikuttaa kasvaintasolla pääasiassa antiestrogeenisesti. Se sitoutuu spesifisesti soluliman estrogeenireseptoreihin kilpaillen reseptoripaikasta estrogeenin kanssa, jonka seurauksena solun replikaatio estyy ja tuumorisolukko vähenee solujen normaalin kuoleman johdosta. Tamoksifeeni soveltuu kaikenikäisille ja on standardihoito premenopausaalisille potilaille.

Aromataasinestäjien vaikutusmekanismina on kudosten estrogeenisynteesissä tarvittavan aromataasientsyymin esto. Aromataasinestäjät eivät sovellu premenopausaalisille ilman munasarjasuppressiota.

7.3 Solunsalpaajahoidot

Solunsalpaajahoidot annetaan ennen sädehoitoa, 6-8 kuuria, 3 viikon välein. Yleisimmin Suomessa käytetty liitännäishoito on yhdistelmä, jossa potilas saa kolmen viikon välein yhteensä kuusi solunsalpaajasykliä, joista kolme on dosetakselihoitoa ja kolme CEF-yhdistelmähoitoa (syklofosfamidi, epirubisiini ja fluorourasiili). Vaihtoehtona on antaa kuusi CEF-hoitoa. CMF-hoito (syklofosfamidi, metotreksaatti ja fluorourasiili) aiheuttaa vähemmän vakavia haittoja, ja sitä käytetään edelleen iäkkäimmillä potilailla (Huovinen, 2015).

Trastutsumabi on biologinen täsmälääke HER2-positiiviseen rintasyöpään. Se on solukalvolla sijaitsevan HER2-reseptorin monoklonaalinen vasta-aine. Trastutsumabi annetaan HER2-positiivisessa rintasyövässä suonensisäisenä infuusiona yhdistettynä solunsalpaajahoidoon.

7.4 Levinneen rintasyövän solunsalpaajahoido

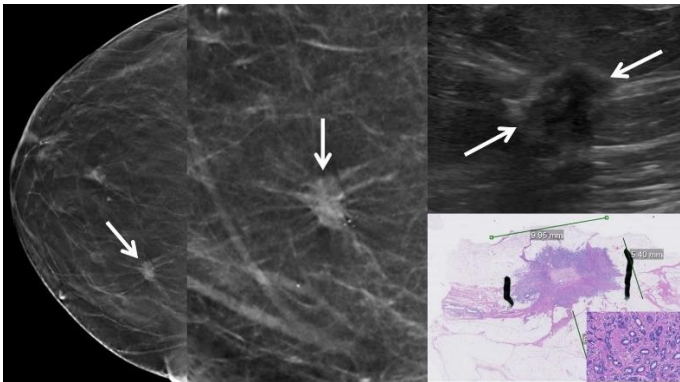
Vahvasti hormonireseptoriposiitiivisen levinneen rintasyövän hoito aloitetaan yleensä hormonaalisella hoidolla. Taksaanit ja antrasykliinit ovat tehokkaampia solunsalpaajia rintasyövän hoidossa (taksaanit: esim. dosetakseli ja paklitakseli, ovat mitotoosinestäjiä ja estävät mikrotubulusten syntyä ja/tai toimintaa; antrasykliinit ovat antituumori-antibiootteja, esim. doksorubisiini, epirubisiini). Platinajohdokset (sisplatiini, karboplatiini: vaurioittavat DNA:n rakentamista ja tuhoavat jakautumiseen valmistautuvan solun) ovat nykyään BRCA1/2-geenimutaation kantajien kolmoisnegatiivisen rintasyövän ensimmäisen linjan hoitona.

8. ERITYISTYYPPEIHIN KUULUMATON RINNAN INVASIIVINEN KARSINOOMA

"INVASIIVINEN KARSINOOMA NO SPECIAL TYPE (IK NST)": Duktaalinen karsinooma NST; vaihtoehtoiset termit ovat duktaalinen NOS (Not Otherwise Specified) ja invasiivinen duktaalinen karsinooma. Se koostuu kasvutavaltaan heterogeenisistä kasvaimista, joissa ei ole rintasyövän erityisille alatyypeille tyypillistä erilaistumista (esimerkiksi tubulaarinen tai lobulaarinen karsinooma). Nimi on muutettu, koska ei ole näyttöä siitä, että esim. duktaalinen karsinooma on lähtöisin TDLU:n (Terminal Duct Lobular Unit= dukolobulaarinen terminaaliyksikkö) duktaalista epiteelistä eikä vastaavasti ole varmaa tietoa siitä, että lobulaarinen karsinooma kasvaa lobuluksen epiteelistä. Nimen vaihdolla halutaan korostaa tätä seikkaa. Vanha nimitys kuitenkin vielä hyväksytään.

Mammografiassa tyypillinen invasiivinen karsinooma NST näkyy spikulaisena tai epätarkkarajaisena pesäkkeenä, joka usein sisältää mikrokalkkeja (kuva 1.8.1). Tuumorin alueelta löytyy jopa 80 % tapauksista DCIS-fokus, joka on yleensä samaa gradusta kuin invasiivinen karsinooma. Jos invasiivisesta karsinoomasta on yli 25 % intraduktaalista karsinoomaa, ja jos sitä esiintyy myös varsinaisen kasvaimen ulkopuolella, annetaan lisämääreeksi EIC (extensive intraductal component).

– Sekamuotoinen tyyppi (mixed type): >50 % erityinen alatyyppi ja 10–49 % invasiivinen karsinooma NST



1.8.1 Tyypillinen spikulainen BIRADS 5 pesäke (duktaalinen karsinooma) ja sen histologinen korrelaatio.

8.1. Harvinaiset invasiivisen karsinooman NST:n morfologiset variantit

– *Pleomorfinen karsinooma* Yli puolet kasvainsoluista on pleomorfisia, bizzarreja, monitumaisia jättisoluja. Taustalla on adenokarsinooma, johon voi liittyä levyepiteeli tai sukkulasoludifferentaatiota. Isossa tuumorissa on nekroosia ja

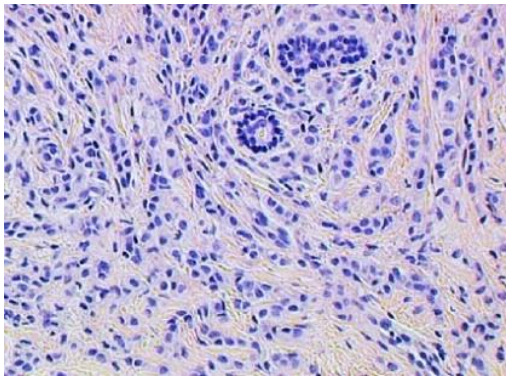
kavitaatiota. Yleensä sen yhteydessä on DCIS ja lymfovaskulaari-invaasio. Toteamishetkellä noin 50 %:lla on imusolmukemetastasointi.

- *Muut:* Karsinooma, jossa on osteoklastityyppisiä stromaalisia jättisoluja, karsinooma, jossa on korionkarsinoomatyyppisiä piirteitä ja karsinooma, jossa on melanomatyypisiä piirteitä ovat harvinaisempia invasiivisen karsinooman NST:n muotoja

9. ERITYISET ALATYYPIT

9.1 Invasiivinen lobulaarinen karsinooma

"Invasive lobular carcinoma (ILC)". Invasiivinen lobulaarinen karsinooma on toiseksi yleisin rintasyöpätyyppi (5–15 %). Vuoden 1980 jälkeen insidenssi on kasvanut suhteessa Invasiiviseen karsinoomaan NST, mikä voi johtua hormonikorvaushoidon yleistymisestä tai lisääntyneestä alkoholin kulutuksesta. Klassinen histopatologinen löydös on pienten karsinoomasolujen kasvu yhden solun levyisinä jonoina stroomassa (kuva 1.9.1). Desmoplastinen reaktio on vähäinen, eikä tuumoriin yleensä liity mikrokalkkeja. Nämä seikat vaikeuttavat tuumorin havaitsemista varhaisessa vaiheessa. Mammografian sensitiivisyys on jkv matalampi kuin UÄ:n.



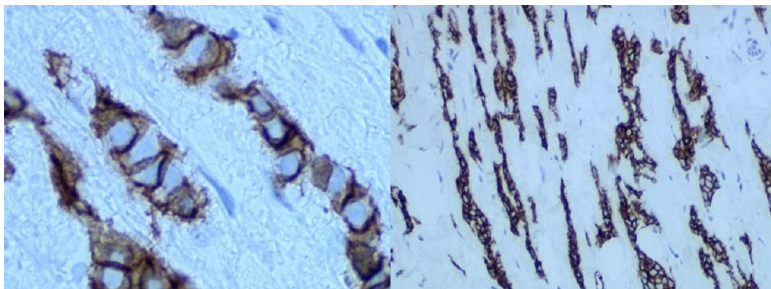
1.9.1 Invasiivinen lobulaarinen karsinooma. Syöpäsolut kasvavat jonoina kudosten sisällä.

ILC:n muut histologiset alatyypit klassisen kasvutavan lisäksi ovat:

- *Solidi*: koheesion puute, pleomorfisempia soluja, joissa on enemmän mitosiaktiiviteettia kuin klassisessa muodossa.
- *Alveolaari*: vähintään 20 solun muodostava pallomaiset kasaumat.
- *Pleomorfinen*: vahvempi soluotypia kuin klassisessa invasiivisessa lobulaarisessa karsinoomassa. Siihen voi liittyä apokriinista, histiosytääristä tai sinettisoluista erilaistumista. Sen yhteydessä on usein samantyyppinen pleomorfinen LCIS
- *Tubulolobulaarinen*: parempiennusteinen kuin muut lobulaariset syövät, kuitenkin aggressiivisempi kuin tubulaarinen karsinooma (kainalometastasointi 43 % vs. 12 %). Sen yhteydessä joka kolmannesta tapauksesta löytyy LCIS
- *Sekamuotoinen ryhmä*: klassinen ILC, johon liittyy jokin edellä kuvattu histologinen alatyypit

Sekamuotoisessa invasiivisessa karsinoomassa voi olla sekä duktaalista että lobulaarista differentiaatiota. Liitosproteiini E-kadheriinin puute on tyypillinen lobulaarisille karsinoomille.

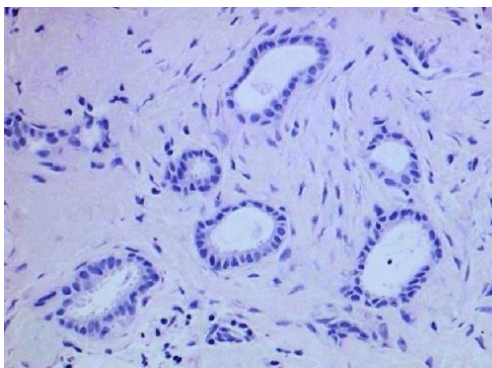
ILC:n tunnistaminen on tärkeää, sillä usein siihen liittyy multifokaalisuutta. Lisäksi tuumorin metastasointitapa eroaa duktaalista. Metastaaseja löytyy eniten luustosta, kohdusta, ovaarioista, GI-kanavasta, aivokalvoista, peritoneumista ja pleuroista. Lobulaarinen karsinooma on usein palpoitavissa. Mammografiassa ILC näkyy kudosasymmetriana (3–25 %) tai rakennehäiriönä (10–25 %), jotka näkyvät parhaiten kraniokaudaali-projektiossa. Suurin osa invasiivisista lobulaarisista karsinoomista on ER positiivisia (80–95%, klassisista lähes kaikki). Lobulaarisen ja duktaalisen karsinooman erotusdiagnoosiikkaa voi helpottaa e-kadheriinin värjäys, joka on useimmiten (n. 85%:ssa) negatiivinen lobulaarisessa karsinoomassa. ILC:ssa HER2 yli-ilmentymä on harvinainen ja Ki-67 matala klassisessa tyyppissä, mutta korkeampi varianteissa.



1.9.2 E-kadheriini-positiivinen karsinooma, jossa on morfologisesti lobulaarisia piirteitä.

9.2 Invasiivinen Tubulaarinen ja Kribriforminen karsinooma

“Tubular carcinoma and cribriform carcinoma”. Tubulaarinen karsinooma on hyväennusteinen karsinooma, jossa pyöreitä tai kulmikkaita tubuluksia verhoaa yksirivinen epiteeli, jonka ympärillä on runsaasti fibroblastista stroomaa (kuva 1.9.3).

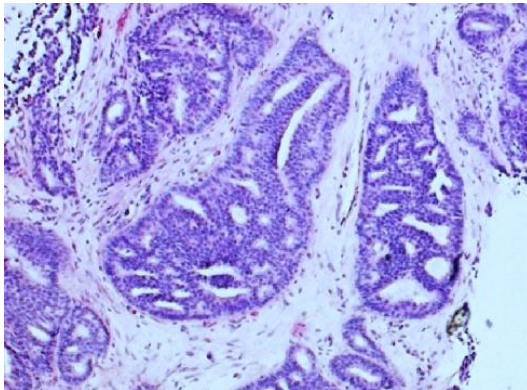


1.9.3 Tubulaarinen karsinooma

Tubulusmuodotusta on oltava vähintään 90% kasvaimen pinta-alasta ja epiteelin on oltava hyvin erilaistuvaa (gradus 1). Loppuosassa karsinoomaa ei saa olla huonosti erilaistuvaa komponenttia (gradus 3). Tyypillisesti tubulaarinen karsinooma näkyy mammografiassa spikulaisena tuumorina. Kasvaimen yhteydessä voi olla DCIS, radial scar ja matalaa epiteeliatypiaa ja harvemmin lobulaarista neoplasia.

Tubulaarinen karsinooma on lähes aina ER ja PR positiivinen ja HER2 negatiivinen, sekä niukasti proliferoiva. Histologisessa erotusdiagnoosissa on otettava huomioon sklerosoiva adenoosi (puristuneet ja deformatuneet rauhaset, joissa kaksikerroksinen epiteeli (IHC: myoepiteelisolut SMMHC ja p63 +), mikroglandulaarinen adenoosi (pyöreitä usein kolloidia sisältäviä tubuluksia) tai radial scar. Kainalosolmukemetastasointi on harvinaista, keskimääräisesti 10 % tapauksista ja harvoin metastasointi on useammassa kuin yhdessä imusolmukkeessa.

Invasiivinen kribriforminen karsinooma (IKK) on myös hyväennusteinen karsinooma, jossa on pyöreitä tai kulmikkaita kribriformisia saarekkeitä desmoplastisessa stroomassa ilman myoepiteelisolukkoa.



1.9.4 Invasiivinen kribriforminen karsinooma

IKK on hyvin erilaistunut. IKK:n yhteydessä 80 % tapauksissa on kribriforminen DCIS. Tuumori voi olla palpoitavissa ilman spesifisiä mammografialöydöksiä tai näkyä spikulaisena tuumorina, jossa usein on mikrokalkkeja. Joka viides kasvain on multifokaalinen. Puhdas IKK sisältää > 90 % kribriformista komponenttia, mutta sen yhteydessä voi olla korkeintaan < 50 % tubulaarista karsinoomaa, muttei muita morfologisia kasvaimia.

Molempien tuumoreiden geeniprofiili kuuluu Luminaali-A ryhmään

9.3 Medullaarisia piirteitä sisältävät karsinoomat

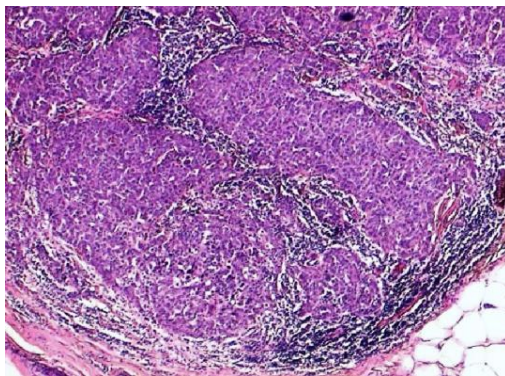
“Carcinoma with medullary features”.

Ryhmään kuuluu medullaarinen karsinooma (MK), Atyyppinen MK ja pieni ryhmä invasiivisia karsinoomia NST. Klassinen MK on harvinainen, <1 % kaikista

rintasyövistä ja riippuen käytetyistä diagnostisista kriteereistä. Noin joka neljäs sairastunut on <35 v. Ennuste on hieman parempi kuin IK NST:ssa. Tyypillisesti MK on tarkkarajainen pesäke, jossa voi olla kystista degeneraatiota hemorrhagian tai nekroosin seurauksena. Toteamishetkellä < 10 %:ssa tapauksista on kainalometastasointi. Histologinen diagnoosi vaatii viisi kriteeriä:

- syncytielli kasvutapa > 75 % tuumorin pinta-alasta
- diffuusi lymfoplasmosytaarinen stroomainfiltraatio
- tarkkarajaisuus
- ei tubulaarisia rakenteita
- tuman selkeä pleomorfismi (gradus 2 tai 3)

Muissa tapauksissa käytetään termiä atyyppinen MK tai karsinooma, jossa on medullaarisia piirteitä. Ryhmien luokittelu on kuitenkin vaikeaa ja interobserver toistettavuus on heikkoa, minkä vuoksi uudessa WHO 2012 luokittelussa suositellaan käytettävän kaikissa termiä "Medullaarisia piirteitä sisältävä karsinooma - Carcinomas with medullary features". MC löytyy enimmäkseen nuorilta potilailta (45–52 v), tai joilla on BRCA 1 ja TP53 mutaatiot (ns. korjausgeenit). MK:t ovat yleensä triplanegatiivisia.



1.9.5 Medullaarisia piirteitä sisältävä invasiivinen karsinooma

9.4 Metaplastinen karsinooma

"Metaplastic carcinoma". Ryhmä sisältää kasvaimia, joissa neoplastinen epiteeli erilaistuu levyepiteelin ja/tai mesenkymaaliselta näyttävän solukon suuntaan (mesenchymal-looking elements) sisältäen mm. sukkulasoluja, rustoa ja lihassoluja. Tuumorit voivat muodostua kokonaan metaplastisista elementeistä tai olla monimuotoinen sekoitus karsinoomaa ja metaplastisia alueita. Tähän ryhmään kuuluvat seuraavat karsinoomat:

"Low-grade adenosquamous carcinoma; Fibromatosis-like metaplastic carcinoma; Squamous cell carcinoma; Spindle cell carcinoma; Metaplastic carcinoma with mesenchymal differentiation; Mixed metaplastic carcinoma"

Suuri osa metaplastisista tuumoreista sisältää erilaisten elementtien sekoitusta. Erilaisia metaplastisen karsinooman muotoja on raportoitu esim. papilloomien

yhteydessä. Yleensä metaplastiset karsinoomat ovat triplanegatiivisia (>90 %; basal-like alaryhmä). Uuden tiedon mukaan tuumorin alaryhmään voivat kuulua tuumorit, joissa on ns. epiteeli-mesenkyymitransitio (epithelial-to-mesenchymal transition) ja ne voidaan luokitella uuteen alaryhmään (claudin-low/ vähäinen klaudiiniiniproteiinin ekspressio). Metaplastiset karsinoomat metastosoivat kinalon imusolmukkeisiin harvemmin kuin IK NST. Lisäksi metaplastiset karsinoomat voivat lähettää etäpesäkkeitä aivoihin ja keuhkoihin ilman kinalometastosoitintia.

9.5 Karsinooma jossa on apokriinista erilaistumista

"Carcinomas with apocrine differentiation". Määritelmän mukaan kysymykseen tulee mikä tahansa invasiivinen karsinooma, jonka soluissa sytologisesti on apokriinisia piirteitä. Paikallinen apokriininen erilaistuminen on yleinen löydös invasiivisissa karsinooissa mutta runsasta erilaistumista löytyy 4 %:ssa tapauksista. Karsinoomat ovat yleensä ER ja PR negatiivisia. Karsinoomat, joissa on apokriinista erilaistumista, ovat tyypillisesti androgeenireseptori positiivisia ja ER- ja PR – reseptori negatiivisia, jolloin mahdollisesti androgeeniyhteyttä voidaan hyödyntää tulevaisuudessa hoitoratkaisuissa.

9.6 Sylkirauhas- tai ihon apuelintyyppiset kasvaimet

"Salivary gland/skin adnexal type tumors". Primaari rinnan Cylindroma ja kirkassolu hidradenooma (Clear Cell Hidradenoma, CCH) ovat erittäin harvinaisia tuumoreita. Rinnan cylindroma voi esiintyä lobulaarisen karsinooman tai IK NST:n yhteydessä ja ajoittain myös potilailla, joilla on *Brooke-Spiegler* syndrooma (autosominen dominantti sairaus, johon liittyy multipelit ihon apuelintuumorit). CCH on poikkeuksetta hyvänlaatuinen ja on tarkkarajainen tuumori, joka usein esiintyy subareolaarialueella. Cylindromaan ei liity metastosoitintia eikä residivointia.

9.7 Adenokystinen karsinooma

"Adenoid cystic carcinoma, (AKK)". AKK on hyväennusteinen matalan maligniasteen harvinainen tuumori, jossa on samankaltaiset piirteet kuin sylkirauhasessa (myös keuhkossa ja ihossa). Keskimääräinen sairastumisikä on 64v. Puolet kasvaimista sijaitsee subareolaarialueella ja ne voivat olla kivuliaita. Radiologinen löydös on epäspesifi. AKK harvoin leviää imusuonimetastasoinnin kautta (basaloidipiirteitä omaavalla tai solidilla variantilla on suurempi kinalometastasoinnin riski)

9.8 Mukoepidermaalikarsinooma

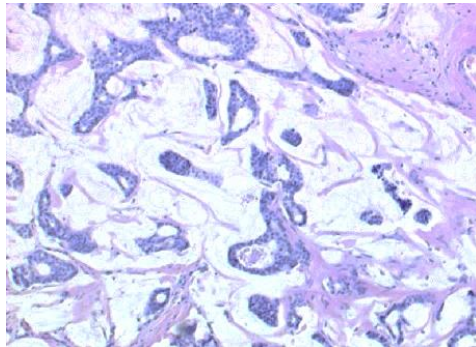
"Mucoepidermoid carcinoma". Primaari harvinainen rintatuumori, joka on histologisesti samankaltainen kuin sylkirauhanen ja jossa samanaikaisesti esiintyy basaloideja, väli-, epidermoideja ja musinoosisoluja. Retroareolaariset tuumorit voivat aiheuttaa nännieritteen muodostusta. Matala-asteiset tuumorit ovat hyväennusteisia. Huonoennusteisiin korkea-asteisiin mukoepidermaalikarsinoomiin liittyy sekä kinalo- että kaukometastasoitintia.

9.9 Polymorfinen karsinooma

"Polymorphous carcinoma". Vastikään tunnistettu erittäin harvinainen tuumoriryhmä, joka on histologisesti samanlainen kuin sylkirauhasen pleomorfinen karsinooma. Karsinooma käyttäytyy aggressiivisesti.

9.10 Musinoottinen karsinooma ja karsinoomat joissa on sinettisormussoluista erilaistumista

"Mucinous carcinoma and carcinomas with signet-ring-cell differentiation". Musinoottisessa karsinoomassa nähdään solunulkoisen liman keskellä pieniä karsinoomasaarekkeitä. Potilaat ovat yleensä yli 55- vuotiaita naisia. Mammografiassa näkyy tiivis tarkkarajainen lobuloitunut tuumori. Solukkaissa pesäkkeissä nähdään usein myös neuroendokriinista erilaistumista. Musinoottinen karsinooma käsittää noin 2 % kaikista syövästä ja on yleensä hyväennusteinen, kun taas sekamuotoisessa musinoottisessa karsinoomassa (musinoottinen/duktaalinen) ennuste on huonompi (kuolleisuus 10 % vs. 29 %). Musinoottinen karsinooma on yleensä ER ja PR positiivinen ja HER2 negatiivinen. Erotusdiagnostisesti kyseeseen tulee mukosele, jossa kuitenkin on kaksikerroksinen epiteeli.



1.9.6 Musinoottinen karsinooma

Sinettisormussoluinen erilaistuminen: Runsas intrasellulaarinen lima työntää tuman solun reunalle, joka antaa solulle tyypillisen sinettisormuksen muodon. Paikallinen erilaistuminen on yleistä, mutta ainoastaan sinettisormussoluista muodostuvat kasvaimet ovat harvinaisia. Samankaltaisia muutoksia voi olla lobulaarisissa karsinoomissa (erityisesti pleomorfinen) tai diffuuseissa vatsalaukun karsinoomissa. Erotusdiagnostisesti tulee sulkea pois metastaasin mahdollisuus.

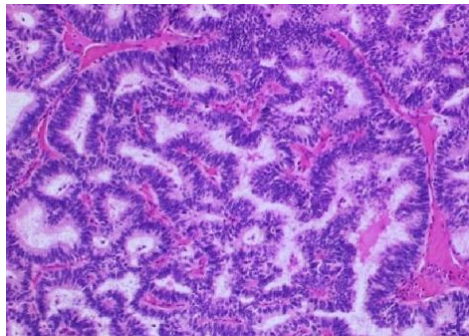
9.11 Neuroendokriiniset karsinoomat

"Carcinomas with neuroendocrine features". Rintojen primaareilla neuroendokriinisilla karsinoomilla on samankaltaiset morfologiset piirteet kuin GI-kanavan tai keuhkojen neuroendokriinisilla kasvaimilla. Näillä kasvaimilla ei ole spesifisiä radiologisia diagnostisia piirteitä. Tähän ryhmään kuuluvat:

"neuroendocrine tumor, well-differentiated; neuroendocrine carcinoma, poorly differentiated/ small cell carcinoma; Invasive breast carcinoma with neuroendocrine differentiation". IK NST tai musinoottisissa karsinoomissa voi olla neuroendokriinista differentiaatiota 30%:ssa tapauksista. Erotusdiagnoosissa metastaasit ja muun primäärituumorin mahdollisuus tulisi poissulkea ennen kun tumoria pidetään primaarisena rintatuumorina. Immunohistokemialliset tutkimukset (ER ja PR) ja DCIS komponentti auttavat primaarin rintatuumorin erottamisessa metastaaseista. Karsinooman insidenssi on <1 % kaikista rintasyövistä ja se esiintyy yleensä iäkkäimmillä naisilla (60–80 v).

9.12 Invasiivinen papillaarinen karsinooma

"Invasive papillary carcinoma". Papillaarinen karsinooma, jossa kasvutapa on yli 90%:sti papillaarinen on harvinainen tumori. Invasiivinen ei-papillaarinen karsinooma, johon liittyy enkapseloitunut papillaarinen karsinooma ja solidi papillaarinen karsinooma eivät kuulu tähän kategoriaan, vaan ne luokitellaan invasiivisen komponentin mukaa (katso luku 12.3). Karsinooma on harvinainen ja sen vuoksi erotusdiagnoosissa keuhko ja munasarjakarsinoomien metastaasit tulee poissulkea. Uuden luokituksen vuoksi luotettavaa tietoa prognoosista ei ole.

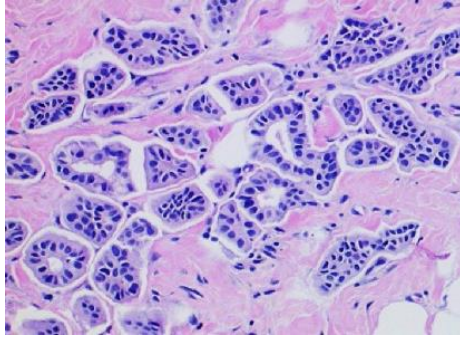


1.9.7 Invasiivinen papillaarinen karsinooma

9.13 Invasiivinen mikropapillaarinen karsinooma

"Invasive micropapillary carcinoma (IMC)". Invasiivinen mikropapillaarinen karsinooma on harvinainen, jonka insidenssi < 2 %. Paikallista mikropapillaarista kasvutapa voi kuitenkin löytyä 7.4 % kaikista syövistä.

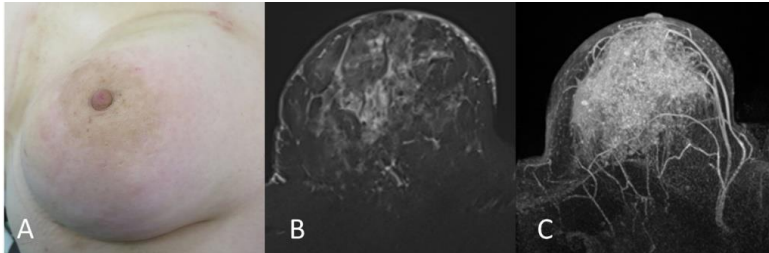
Pienten papillaaristen kasvainsolusaarekkeiden ympärillä on vapaata stroomaa. (clear stromal spaces), jotka muistuttavat laajentuneita vaskulaarikanavia. Papillaarisissa rakenteissa ei ole fibrovaskulaariydintä. Mikropapillien soluissa on käänteinen polariteetti ns. inside-out kasvutapa, jossa solujen apikaaliosa suuntautuu mikropapillan ulkopuolelle vapaaseen stroomaan päin. Valtaosa karsinoomista on ER ja PR positiivisia Veri- ja imuteinvaasio on tyypillistä mikropapillaariselle karsinoomalle (60% ja 77%). Ennuste on sama kuin muissa invasiivisissa karsinomoissa vastaavalla levinneisyydellä. Toistaiseksi ei tiedetä, onko IMC itsenäinen prognostinen tekijä.



1.9.8 Invasiivinen mikropapillaarinen karsinooma

9.14 Inflammatorinen karsinooma

"Inflammatory carcinoma". Rintakarsinooma, johon liittyy rintarauhasen tulehdusoireisto, kutsutaan inflammatoriseksi karsinoomaksi. Karsinoomaan liittyy usein kainalon imusolmukemetastaasit. Tyypillinen kliininen triadi on erythema, appelsiini-iho (peau d'orange) ja äkillinen alku. Ne johtuvat imutieinvaasion aiheuttamasta obstruktiosta ja embolioista (pitkälle edennyt T4d tasoinen tuumori). Useimmiten taustalla on aggressiivinen IK NST.



1.9.9 Potilaalla oli äkillinen oikean rinnan turvotus ja punoitus. Inspektiossa oli myös appelsiini-iho (kuva A). MRI:ssä, STIR sekvenssissä, rinnassa oli lievä diffuusi edema samoin kuin ihon paksuntuma ja edema (kuva B). Varjoainetehosteisessa sarjassa taustalla oli diffuusi tuumorimainen latautuma, joka biopsiassa oli gr3 IK NST (cT3cN3a(f).

9.15 Molemminpuolinen rintakarsinooma

"Bilateral breast carcinoma (BBC) and non-synchronous breast carcinoma". Molempien rintojen karsinooma on tilanne, jossa kumpaankin rintaan kehittyy primaarinen rintasyöpä. Jos kontralateraalinen karsinooma kehittyy kolmen kuukauden sisällä kysymyksessä on synkrooninen karsinooma ja metakrooninen, jos karsinooma kehittyy yli kolmen kuukauden kuluttua. Kuitenkin epidemiologisesta näkökulmasta 12 kk:n aikaväli on sopivampi. Molemminpuolisen

rintakarsinooman ilmaantuvuus on 2- 6 % kaikista rintasyövästä ja metakroonisen syövän ilmaantuvuuden mediaanin vaihteluväli on 3.9–7.7 v. Naisilla, joilla on primaarinen rintasyöpä on suurempi riski sairastua toisen rinnan rintasyöpään (2-4x riski ja käänteinen korrelaatio sairastumisikään). Viime vuosikymmenien aikana synkronisten kasvaimien ilmaantuvuus on lisääntynyt parantuneen diagnostiikan johdosta, mutta vastaavasti metakroonisten ilmaantuvuus on alentunut parantuneiden hoitojen ansiosta. Naisilla, joilla on primaarinen rintakarsinooma, on reilun kaksinkertainen riski sairastua kontralateraaliseen syöpään verrattuna normaali väestöön, jos primaarikasvain on hormonireseptoriposiitiivinen ja nelinkertainen riski jos hormonireseptorinegatiivinen. Nuorilla naisilla, jotka ovat saaneet rintakehän manttelisädehoidon, on lisääntynyt riski sairastua BBC:aan (mediaani 9-29 %). Adjuvantti hormonaalihoito vähentää BBC:n insidenssiä 39–55% ainakin 5 ensimmäisten vuoden aikana. Adjuvantti kemoterapia vuorostaan vähentää BBC:n <50 vuotiaiden sairastavuutta noin 20 %, muttei >50 v. Suojaava efekti kestää yleensä noin 5-10 v, ja on vahvin niille, jotka tulevat menopausiin 1 v sisällä diagnoosista. BRCA-1 mutaation kantajilla on 4.5ertainen relatiivinen riski sairastua BBC:aan ja riski on myös käänteinen sairastumisikään nähden. BRCA-2 mutaation kantajien riski on 3.4ertainen.

9.16 Erittäin harvinaiset karsinoomat

1. *Sekretoorinen Karsinooma "Secretory carcinoma"*: Karsinooma on nuorten naisten ja miesten hyvin erilaistuva kasvain, jonka sairastumisikä mediaani on 25 vuotta (3v-87v). Tuumori on yleensä tarkkarajainen ja se sijaitsee yleensä areolan läheisyydessä. Karsinooman ennuste on hyvä alle 20 vuotiaalla. Kaukometastasointi on erittäin harvinaista, mutta karsinooma voi uusiutua jopa 20 vuotta leikkauksen jälkeen.
2. *Onkosyyttinen Karsinooma "Oncocytic carcinoma"*: Tyypillisessä onkosyyttisessä karsinoomassa kasvainsoluista yli 70% on onkosytaarisesti muuttuneita. Puhtaassa onkosyyttisessä muodossa tuumori on erittäin harvinaisen. Fokaalista apokriinista muuntumista, joka johtuu mitokondrioiden runsaasta määrästä voi löytyä muista karsinoomista. Diagnoosihetkellä imusolmukemetastasointi löytyy 44 % tapauksista. Karsinooman ennuste on sama kuin IK NST:llä vastaavalla levinneisyydellä
3. *Talirauhasmainen Karsinooma "Sebaceous carcinoma"*: Karsinoomassa nähdään huomattavaa talirauhasmaista erilaistumista yli 50 % kasvainsoluista. Sen erotusdiagnoosi on ihon talirauhaskasvaimet. Kirjallisuudessa on raportoitu vain yksittäisiä tapauksia.
4. *Runsaalipidinen Karsinooma "Lipid-rich carcinoma"*: Histologisesti nähdään aggressiivisesti käyttäytyvä huonosti erilaistunut karsinooma, jonka soluissa (>90 %) on runsaasti intrasytoplasmista rasvaa.
5. *Kirkassoluinen karsinooma "Glycogen-rich clear cell carcinoma"*: Sen insidenssi on 1-3 %. Radiologiset piirteet ja ennuste ovat samanlaisia kuin muissa invasiivisissa NST-karsinoomissa, mutta osa tutkijoista arvelee kirkassoluisen karsinooman olevan huonompiennusteisempi ja aggressiivisempi tauti. Pitkäaikaiseurantatuloksia ei kuitenkaan ole ja julkaisuja on niukasti. Kirkas sytoplasma johtuu glykokeenista ja siitä johtuen erotusdiagnoosissa on huomioitava mm. kirkassoluisen munuaiskarsinooman metastaasi.
6. *Asinussolukarsinooma "Acinic cell carcinoma"*: Histologisesti se muistuttaa sylkirauhasen asinussolukarsinoomaa.

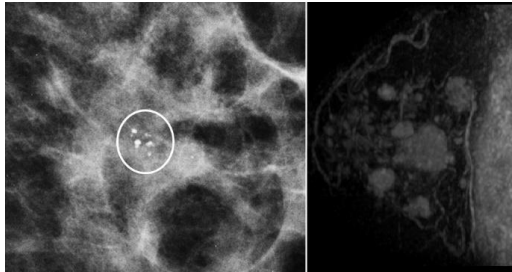
10. LOBULAARINEN NEOPLASIA

"LOBULAR NEOPLASIA"

Lobulaarinen neoplasia (LN) on pienten ja heikosti kohesiivisten solujen atyyppinen proliferaatio TDLU:ssa. Jos löydökset eivät täytä lobulaarisen in situ karsinooman (LCIS) kriteereitä (solut eivät täytä asinuksia kokonaan, tai alle puolet lobuluksen asinuksista on laajentuneita), niin silloin muutosta kutsutaan atyyppiseksi lobulaariseksi hyperplasiaksi (ALH). Molemmille on tyypillistä E-kadheriinin negatiivisuus (80–90%), joka auttaa erotusdiagnoosissa gradus 1 DCIS:n kanssa. Lobulaarisissa kasvaimissa on kromosomissa 16q22.1 sijaitseva E-kadheriiniproteiinia tuottavan CDH1-geenin mutaatio.

LCIS ei ole varsinainen syöpä, mutta siihen liittyy molempien rintojen suurentunut karsinoomariski (suhteellinen riski (RR) 5.4–12). Noin 30 %:lle potilaista kehittyä myöhemmin invasiivinen lobulaarinen tai duktaalinen karsinooma. ALH:n karsinoomariski on puolet pienempi kuin LCIS:n. LN:t eivät näy radiologisesti, vaan yleensä ne löytyvät sattumalöydöksinä histologisista näytteistä. LN:n nekroosialueelle kehittyä Harvoin mikrokalkkeja.

LN:t jaetaan *klassiseen* (pienet, pyöreät ja tasaiset solut) ja *pleomorfiseen alatyypin* (kookkaammat solut, ajoittain epäsäännölliset tumat, joissa usein on prominentti nukleoli). Klassisen LN:n tuman koon perusteella solut jaetaan A ja B tyypeihin mutta tällaisen jaon merkitys on epäselvä. Pleomorfisen tumamuutoksien lisäksi LCIS:n yhteydessä voi esiintyä asinusten laajentumia ja komedonekroosia, joihin voi liittyä mammografiassa näkyvät mikrokalkit.



1.10.1 *Seulonassa löydöksenä on pieni heterogeeninen mikrokalkkiryhmä mammografiassa (ympyrä) jonka VAB:ssa vastauksena oli pleomorfinen LN. MRI:ssa (sagitaalinen MIP-rekonstruktio) oli laajat ILC:n ja LN:n tehostumat*

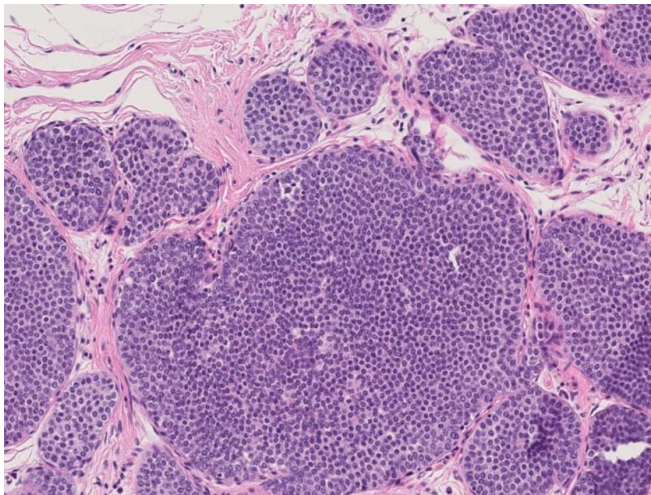
LN jatkohoidon tarve on kiistanalainen. Suomen rintasyöpäryhmän diagnostiikka ja hoitosuosituksen mukaan LCIS-muutoksen hoitona on leikkaus ja seuranta. Hoitolinja on kuitenkin muuttumassa, sillä esim. NCCN suosituksessa LN muutosten poisto on harkinnanvaraista. Neulabiopsialla todettu LN-muutos on syytä poistaa leikkauksella. ALH-muutoksiin todennäköisesti tulisi suhtautua samalla tavalla kuin LCIS-muutokseen, eli poistaa leikkauksella. Varmuudella ei tiedetä miten suhtaudutaan LCIS-muutokseen, jos se on sattumalöydös muun benignin, ei-riskileesion yhteydessä, jolloin vaaditaan tarkkaa radiologisten ja histologisten löydösten korrelaatiota. Koska kyseessä ei ole syöpä, niin tavoitteena on varmistaa, ettei muutoksen lähellä ole syöpää, jonka perkutaaniset näytteet

ovat aliarvioineet. Vaikka WHO:n suosituksissa vaaditaan histologisten ja radiologisten löydösten korrelaatiota, EUSOMA:n suosituksessa (2006) LN sattumalöydöksenä hoidetaan resektiolla käytännössä aina eikä suositusta ole viime vuosina päivitetty. NCCN suosituksessa todetaan, että Multifokaalisessa tai laajassa LCIS:ssa, jossa on paksuneulabiossiassa löydöksenä muutoksia yli neljässä TDLU:ssa, voi liittyä suurempi riski invasiiviselle syöpälöydökselle kirurgisessa leikkauksessa.

Asiantuntijoiden konsensuslausumassa klassinen LN, joka on diagnosoitu PNB:lla vaatii aina jatkoselvittelyä, joka on sama käytäntö kuin NHS:n suosituksessa. Jos LN näkyy kuvantamisessa ja on poistettavissa esim. VAB:n avulla, eikä muuta epäilyttävää löydy niin VAB poiston jälkeen molemmat tahot suosittelevat seurantaa.

Erikoisvariantteja sen sijaan resekoidaan poikkeuksetta aina kirurgisesti!

Resektion jälkeen suositellaan mammografia seuranta vuosittain suurentuneen karsinoomariskin vuoksi. Tiiviissä rinnassa suositellaan myös UÄ -tutkimusta. MRI:n roolista preoperatiivisessa ja seurantakuvantamisessa ei ole tietoa eikä niitä toistaiseksi suositella tehtäväksi.



1.10.2 LCIS

11. INTRADUKTAALISET PROLIFERATIIVISET MUUTOKSET

"INTRADUCTAL PROLIFERATIVE LESIONS"

Intraduktaalisiin proliferatiivisiin muutoksiin (IPL) sisältyy erilaisia sytologiaaltaan ja arkkitehtuuriltaan monimuotoisia proliferaatioita, jotka ovat tyypillisesti lähtöisin TDLU:sta. Osaan niistä liittyy vaihtelevan suuruinen riski karsinooman esiasteen tai invasiiviseen karsinoomaan kehittymiseen.

Valtaosa IPL:istä on peräisin TDLU:sta ja vain hyvin pieni osa kehittyy kookkaammista maitotiehyistä. DCIS on segmentaalinen tauti, joka on lähtöisin TDLU:sta ja joka etenee duktaaliverkoston kautta nännin suuntaan sekä viereisiin duktaalisiin segmentaalihaaroihin. Maitotiehyistä (lactiferous ducts) peräisin olevat muutokset kasvavat kohti nänniä ja kehittyvät iholle Pagetin taudiksi.

Perinteisesti proliferatiiviset leesiot jaetaan kolmeen ryhmään:

- Tavallinen tiehythyperplasia (usual ductal hyperplasia- UDH, syöpäriski 1,5 kertainen)
- Atyyppinen tiehythyperplasia (atypical ductal hyperplasia- ADH, syöpäriski 3-5 kertainen)
- Rintatiehyen sisäinen kasvain eli duktaalinen karsinooma in situ (DCIS, syöpäriski 8-10 kertainen)

Vanhemmassa WHO-luokittelussa on ehdotettu että karsinooma-termiä käytetään vain invasiivisissa taudeissa ja in-situ muutokset jaettaisiin DIN/LIN (Duktaalinen/lobulaarinen intraepiteliaalinen neoplasia) luokitteluun. Tämä ei ole kuitenkaan saanut kannatusta ja nykyinen WHO-luokitus ei enää esitä DIN-jakoa.

11.1 Tavallinen tiehythyperplasia

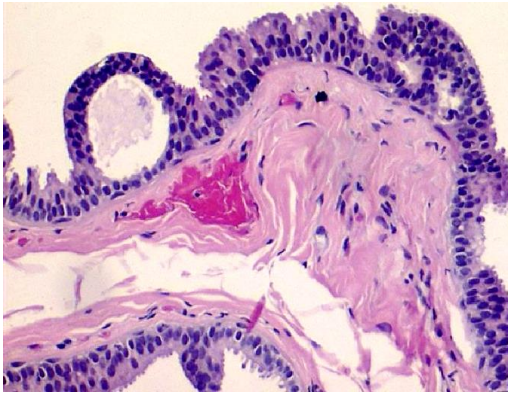
Tavallinen hyperplasia ei näy radiologisesti ja se onkin histologinen diagnoosi. UDH on hyvänlaatuinen solujen proliferaatio ilman atypiaa eikä vaadi jatkotoimenpiteitä, mikäli radiologisten ja histologisten löydösten välissä ei ole ristiriitaa.

11.2 Lieriösolumuutokset

"Columnar cell lesions (CCL)". Lieriösolumuutos on yleinen löydös mikrokalkkien vuoksi otetuissa paksuneulabiopsioissa. Lieriösolumuutokset ovat kauan tunnettuja histologisia löydöksiä, joiden terminologia on ollut epäyhtenäinen ja joiden kliininen merkitys epäselvä.

Aikaisemmin kirjallisuudessa on käytetty vaihtelevasti useita termejä kuten Columnar Cell Changes with atypia, Columnar Cell Hyperplasia with atypia, atypical cystic duct and lobules, clinging carcinoma (monomorphic type), ductal intraepithelial neoplasia 1—flat type, small ectatic ducts lined by atypical ductal cells with apocrine snouts, enlarged lobular units with columnar alteration (ELUCA), columnar alteration with prominent apical snouts and secretions (CAPSS), Blunt Duct Adenosis, atypical columnar change, jne.

Nykyään CCL jaetaan kolmeen ryhmään riippuen solukerrostien määrästä, sytologisesta ja arkkitehtonisista ominaisuuksista. Lieriösolumuutokset (*Columnar Cell Changes*) ja hyperplasia (*Columnar Cell Hyperplasia*) ovat hyvänlaatuisia muutoksia. Atypian kanssa olevaa CCL:ta kutsutaan *Flat Atypiaksi* (*Litteä epiteeliaalinen atypia*; *Flat Epithelial Atypia*; *FEA*), joka on histologisesti erilainen kuin ADH. FEA:n kanssa samanaikaisesti löytyy usein ADH, DCIS, LN, lobulaarinen tai tubulaarinen karsinooma. [Sudarshan](#) [ym](#) tuoreessa julkaisussa on tehty laaja katsaus CCL:sta ja FEA:n merkityksestä. Selkeää jatkohoitosuositusta FEA muutokselle ei ole tehty, vaan FEA löydös tulisi arvioida moniammatillisessa rintaryhmässä tapauskohtaisesti. Katsauksissaan [Adams](#) (2010) ja [Feeley](#) [ym](#) (2008) suosittelevat biopsialla todetun FEA:n muutoksen poistoa tarkempaa analyysia varten. Julkaisujen välissä on huomattavia eroja ja tutkimukset sisältävät heterogeenisiä potilasryhmiä.



1.11.1 FEA

Paksuneulabiopsialla todettu FEA ei sulje pois karsinooman mahdollisuutta. Vakuumbiopsialla tulokset ovatkin luotettavampia, mutta karsinooman riski säilyy vaikkakin se on erittäin matala. Parhaat tulokset on raportoitu silloin, kun koko mikrokalkkialue oli poistettu vakuumbiopsialla. Vaihtoehtoinen toimenpide ja samalla hoitomuoto benigneissä, tyypillisessä FEA muutoksissa, on *BLES*-toimenpide (katso kohta 7. Biopsiat). Tästä ei kuitenkaan ole vielä vahvaa tieteellistä näyttöä.

CCL on erittäin matalan riskin muutos ja FEA on todennäköisesti matala-asteisen DCIS:n tai invasiivisen karsinooman esiaste, jonka poistaminen voidaan tulkita ylihoioksi. Nämä muutokset ovat yleensä hitaasti kasvavia ja pääsääntöisesti hyväennusteisia. WHO:n suosituksessa suositellaan tarkkaa radiologisten ja histologisten löydösten korrelaatiota ennen hoitopäätöstä.

Tilanne FEA:n suhteen on muuttumassa. Ensimmäisessä konsensuskokouksessa, jossa käsiteltiin riskileesioita asiantuntijat ottivat selkeän kannan FEA:n jatkohoidosta ([Rageth, 2016](#)). Suurin osa asiantuntijoista (94%) suositteli ensisijaisesti muutoksen mahdollista poistoa perkutaanisesti, vakuumilla tai *BLES*-toimenpiteenä. NHS:n ohjeistus on samansuuntainen mutta esimerkiksi koko kalkkialueen poistoa ei edellytetä. Jotta perkutaaninen näyte olisi diagnostinen, niin alueelta on otettava vähintään 4g näytteitä (ts. 12 näytettä 7g-kokoisella

neulalla). Mikäli kalkkialue on laajempi (yli 3 cm), niin eri kohdasta on otettava toinen samanlainen näyte. Edustavat histologiset näytteet tutkitaan huolellisesti, jonka jälkeen FEA muutoksia voidaan jäädä seuraamaan viiden vuoden ajaksi.

11.3 Atyypinen duktaalinen hyperplasia (ADH)

"Atypical ductal hyperplasia". ADH ei ole pahanlaatuinen muutos, mutta siihen liittyy lievästi suurentunut molempien rintojen karsinoomariski (relatiivinen riski 3-5 kertainen). Pohjimmiltaan ADH:ssa on matala-asteisen DCIS:n piirteitä mutta sen koko on alle 2 mm. Perkutaanisten perusneulanäytteiden perusteella ADH:aan mahdollisesti liittyvää karsinoomaa ei pysty luotettavasti poissulkemaan.

Paksuneulabiopsian ADH löydös on epäluotettava. Vakuuminäytteet ovat sen sijaan luotettavampia, mutta niistäkin 5%:ssa ADH:aan mahdollisesti liittyvä karsinooma jää diagnosoimatta. väärä negatiivinen löydös on epätodennäköinen, mikäli radiologisesti näkynyt muutos on tullut kokonaan poistetuksi 7-8 g-kokoisilla VAB-neuloilla. Seurannassa VAB:n jälkeen ilman kirurgista hoitoa syöpä on löytynyt 3-8% tapauksista. Julkaisujen määrä on kuitenkin pieniä potilaiden seurata-ajat lyhyet. Kirurgisen hoidon tavoite on siis varmistaa, ettei muutoksen lähellä ole jo syöpää, jonka perkutaaniset biopsianäytteet ovat aliarvioineet. Konsensuslausumassa hyväksytään fokaalisen ADH-muutoksen seuranta, mikäli poisto on tapahtunut VAB:lla. Fokaalinen-ADH ei kuitenkaan ole virallinen määritelmä.

Johtopäätöksenä todetaan, että kaikki ADH muutokset suositellaan poistettavaksi kirurgisesti. Tosin kirurgisen hoidon konsensus oli vain marginaalinen (51% osallistujista), mikäli biopsoitu muutos olikin kokonaisuudessaan poistettu VAB:lla. NHS käytännön mukaan PNB:lla todettu ADH ohjataan kuitenkin tarkempaan VAB selvitykseen ja osassa tapauksista poiston jälkeen voi jäädä seuraamaan. Tällaisen rutiinikäytännön näytön taso on kuitenkin vielä heikko, mutta lyhyessä seurannassa se on turvallinen. MIBB-rekisteritietojen perusteella, kaikista ADH-muutoksista vain 33% on seurattu, ja 60 % (439 potilasta) on hoidettu kirurgisesti, jolloin karsinooma löytyi 5%:lta potilaista ja DCIS 22,6%:lta ([Rageth, 2016](#); [Saladin, 2016](#)). MIBB:ssa 44.4% ADH alueesta oli poistettu kokonaisuudessaan VAB:lla. Tulee kuitenkin huomioida, että MIBB:ssa VAB-näytteet otettiin eri tavalla kuin nykyisessä NHS suosituksessa.

Radial-scar, jonka yhteydessä on atypia, ei NHS käytännön mukaan vaadi enää jatkotoimenpiteitä. MIBB:ssa 48.1% Radial-scar muutoksista on onnistuneesti poistettu VAB:lla. Valitettavasti ei tiedetä, oliko tässä ryhmässä vääriä negatiivisia diagnooseja. Koko ryhmästä aliarviointi oli 10.9%, joista 2.2% invasiivisia karsinomia.

Pienissä muutoksissa voi harkita alueen poistoa BLES-toimenpiteenä VAB:n tilalle. Poiston jälkeen (kirurginen tai perkutaaninen) useat kansainväliset järjestöt suosittelevat vuosittaista seurantaa mammografialla. MRI:n käyttö pre- ja/tai postoperatiivisesti seurannassa ei ole perusteltua

11.4 Duktaalinen karsinooma in situ (DCIS)

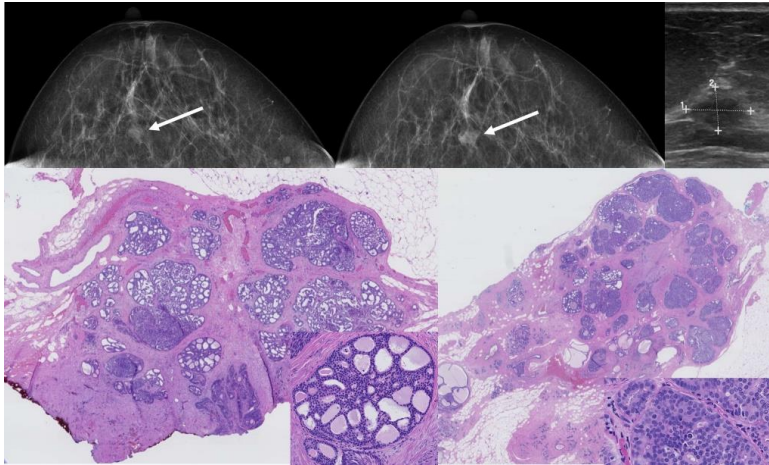
"Ductal carcinoma in situ". DCIS on neoplastinen intraduktaalinen muutos ilman stroomainvaasiota, johon liittyy lisääntynyt epiteeliproliferaatio ja soluatypia. Kaikki DCIS:t eivät välttämättä muutu invasiivisiksi karsinomiksi. Invaasion riski on

arvioitu 8-11 kertaiseksi. Seulontamammografian myötä DCIS tapausten määrä on noussut 10-kertaiseksi. Kliinisesti DCIS voi olla palpoitavissa, nännistä voi tulla eritettä tai rinnassa esiintyy Pagetin tauti. Suurin osa DCIS:sta on kuitenkin oireettomia ja ne löytyvät kuvantamisesta ($> 85\%$). Seulontamammografiassa DCIS edustaa noin 20 %:a kaikista löydetyistä syövästä. Yleisin mammografialöydös on mikrokalkkiryhmä. Tyypillisesti pleomorfisten ja lineaarikalkkeumien taustalla löytyy enemmän huonosti erilaistunutta DCIS:ää ja granulaari- sekä segmentaalikalkkeumien taustalla enemmän hyvin tai kohtalaisesti erilaistunutta DCIS:ää.

Tyypillisesti DCIS muodostaa komedomaisia, solideja, mikropapillaarisia tai kribriiformisia rakenteita, joihin voi liittyä nekroosia. Lisäksi on apokriininen, papillaarinen, musinoosi, sinettisormus tai kirkassoluinen variantti.

Mikropapillaariseen tyyppiin on liitetty muita suurempi riski taudin leviämiseen rinnan muihin neljänneksiin.

Tuma-atypian perusteella DCIS jaetaan kolmeen ryhmään; low grade (gradus 1, hyvin erilaistunut), intermediate grade (gradus 2, kohtalaisesti erilaistunut) tai high grade (gradus 3, huonosti erilaistunut). Komedonekroosiin ja gradus 3 DCIS-tuumoreihin liittyy suurempi residiviin riski osaresektiohoidon jälkeen.



1.11.2 Seulontamammografiassa on edelliseen tutkimukseen verrattaessa kasvava 1.5 cm kokoinen fokaalinen asymmetria (nuolet), joka myös näkyy UÄ:ssä epätarkkarajaisena pesäkkeenä. PNB:ssa ja lopullisessa histologisessa tutkimuksessa löydöksenä oli fibroottisen strooman seassa kahdella alueella yhteensä 3 cm matkalla DCIS gr 1.

WHO suosittelee ER-värijäyksen tekemistä koska tämä voi vaikuttaa adjuvanttihoitoihin. ER-positiivisessa DCIS:ssä residiviin riski laskee huomattavasti tamoksifeenihoidolla. Suomen kansallisessa suosituksessa tämä asia on myös otettu huomioon, mutta DCIS:n yhteydessä liittämisestä ei ole osoitettu olevan hyötyä. DCIS on hyväennusteinen. Osaresektion jälkeen noin puolet residiveistä ovat invasiivisia karsinomia, jolloin ennuste on huonompi.

11.5 Mikroinvasiivinen karsinooma

"Microinvasive carcinoma (MIC)". Mikroinvasiivisessa rintasyövässä DCIS:n yhteydessä on yksi tai useampi, selkeästi erillinen korkeintaan 1 mm läpimittainen mikroinvasiivinen fokus. Suurentunut mikroinvasion riski on >2.5 cm kokoisessa gradus 3 DCIS:ssa komedonekroosin yhteydessä. MIC ei ole WHO:n mukaan yleinen ja on yleensä ylidegnosoitu. MIC on erittäin harvinainen LCIS:n yhteydessä. Yleensä solujen morfologia on sama kuin taustalla olevassa DCIS:ssa. Immunohistokemiallisista värjäyksistä on apua diagnostiikassa. Ennuste on hyvä, keskimääräisesti alle 10 % tapauksista kainalosolmukkeista löytyy metastasointi.

12. INTRADUKTAALISET PAPILLAARISET LEESIOT

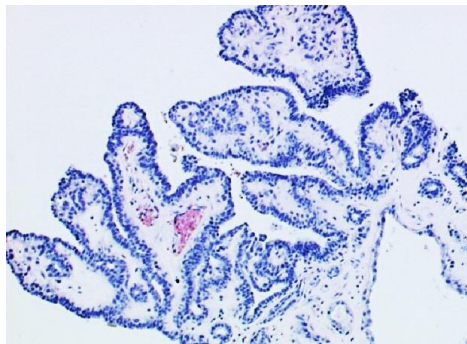
"INTRADUCTAL PAPILLARY LESIONS"

12.1 Intraduktaalininen papillooma

"Intraductal papilloma". Intraduktaalininen papillooma on fibrovaskulaarivarren ympäröimä epiteeli- ja myoepteelisolujen proliferaatio. Ne jaetaan sentraalisiin, ison tiehyen subareolaari-alueen ja perifeerisiin, TDLU:n alueen papilloomiin. Jälkimmäiset ovat yleensä multippeleita ja niiden yhteydessä löytyy usein muita lisälöydöksiä, kuten UDH, ADH, DCIS, radial scar tai jopa invasiivinen karsinooma.

Yleensä papilloomassa on mukana sekä papillaarisia että duktaalisia rakenteita. Intraduktaalinisen papillooman sisältäessä duktaalisia rakenteita ja strooman skleroosia, käytetään termiä "sklerosoiva papillooma". Prognoosi ja maligniteetin riski ovat vaihtelevia Papillooman (ilman atypia) karsinoomariski on sama kuin UDH:n (n 2x). Perifeerisissä papilloomissa riski on jonkin verran tätä korkeampi (n 3x). Histologisesti benigni diagnoosi voi olla haasteellinen papillooman heterogeenisuuden vuoksi, jolloin atyyppiset muutokset voivat olla biopsia-alueen ulkopuolella. Tämän vuoksi PNB:ssa tehty papillooma diagnoosi vaatii muutoksen poistoa perkutaanisesti tai kirurgista resektiota. Intraduktaalinisen papillooman ja papillaarisen karsinooman erottaminen jääleikkeissä on erittäin vaikeaa, joten tästä syystä papilloomista ei pyydetä jääleiketutkimusta! Pienet benigneit papilloomat ilman atypiaa voidaan nykyään diagnosoida ja hoitaa VAB tai BLES-toimenpiteellä. Atypia-löydös vaatii toistaiseksi muutoksen poistoa kirurgisesti.

Papilloomat ovat benignejä mutta niihin voi liittyä myös atypiaa tai DCIS. Matalasteisen DCIS:n erottaminen ADH:sta on vaikeaa. WHO suosittelee käyttämään kriteerinä muutoksen kokoa, jolloin alle 3 mm kokoiset muutokset luokitellaan ADH:ksi ja 3 mm tai yli DCIS. Kokorajaus ei siis koske korkeampia tumagraduksia.



1.12.1 Papillooma

12.2 Intraduktaalinen papillaarinen karsinooma

"Intraductal papillary carcinoma". Intraduktaalinen papillaarinen karsinooma on papillaarisia rakenteita muodostava harvinainen, intraluminaalinen, ei-invasiivinen neoplastinen epiteelin proliferaatio (synonyymi papillaarinen DCIS). Intraduktaalinen papillaarikarsinooma voi samalla tavalla kuin papillooma olla sentraalinen tai perifeerinen.

12.3 Encapsuloitunut papillaarinen karsinooma

"Encapsulated papillary carcinoma". Kysymyksessä on papillaarisen karsinooman variantti (synonyymi intrakystinen papillaarinen karsinooma), joka muodostaa tarkkarajaisen kasvaimen, jota ei voi kliinisesti tai radiologisesti erottaa muista papillaarisesta kasvaimista. Myoepiteelikerros puuttuu fibrovaskulaaritimien alueilta ja kasvaimen periferiasta, mikä sinänsä ei oikein sovi in situ karsinoomaan. Tämän vuoksi on herännyt ajatus, että kyseessä saattaa olla minimaalisesti invasiivinen tai inaktiivinen matala-asteinen karsinooma. Puhtaasti EPC on erittäin hyväennusteinen ja WHO luokittelee sen Tis-muutokseksi. Mikäli muutoksen yhteydessä on muu invasiivinen komponentti, silloin karsinooma luokitellaan sen mukaisesti.

12.4 Solidi papillaarinen karsinooma

"Solid papillary carcinoma (SPC)". Vierekkäiset tuumorinodulukset ja melko huomaamaton fibrovaskulaarisydän voivat antaa solidin kasvutapavaikutelman. Usein mukana on neuroendokriinista erilaistumista. SPC on harvinainen ja se esiintyy yleensä postmenopausaalisilla naisilla (>70 v). Aina ei ole yksinkertaista erottaa invasiivista muotoa DCIS:sta. Puhtaassa muodossa SPC on hyväennusteinen.

13. HYVÄNLAATUISET EPITELIAALISET PROLIFERAATIOT

"BENIGN EPITHELIAL PROLIFERATIONS"

WHO luokitus sisältää osan alla lueteltuja hyvänlaatuisista rintamuutoksista. Ne muutokset, joita ei luokittelussa mainita erikseen, käsitellään jäljempänä otsikolla " 21. muut muutokset"

13.1 Adenoosi, sklerosoiva adenoosi ja apokriininen adenoosi

"Adenosis, sclerosing adenosis and apocrine adenosis". Adenoosilla tarkoitetaan hyvänlaatuista proliferaatiota rintarakenteiden lobulaarirakennelosassa, jossa epiteelin ja myoepiteelin perusrakenteet ovat säilyneet. Suurin osa muutoksista on mikroskooppisia, mutta ne voivat olla joskus palpoitavissa, jolloin käytetään termiä nodulaarinen adenoosi tai adenoosikasvain.

Sklerosoivassa adenoosissa (SA) normaali löyhä sidekudostrooma on korvautunut tiiviillä ja fibroottisella sidekudoksella, joka painaa asinukset litteiksi ja samansuuntaisiksi. Asinuksissa nähdään epiteeli- ja myoepiteelisolukkoa ja ympärillä tyvikalvo. SA sisältää usein mikrokalsinoosia (psammoma-tyyppistä). Histologisesti erotusdiagnostisesti kysymykseen tulee tubulaarinen karsinooma, johon ei liity myoepiteelisoluja eikä tyvikalvoa ja Radial-scar, johon liittyy runsaammin skleroosia ja sentraalinen fibrokollagenoosiarpi. Mammografiassa erotusdiagnostiikassa on huomioitava spikulaiset malignit leesiot kuten IDC, ILC, tubulaarinen karsinooma tai DCIS ja benignit muutokset, kuten postoperatiiviset arvet, radial-scar ja rasvanekroosi.

Tavallinen adenoosi ei vaadi jatkotoimenpiteitä edellyttäen, että kliinisen, radiologisen ja histologisen löydösten välissä ei ole ristiriitaa.

Spikulaisia, tuumoria muodostavia tai palpoituvia adenooseja kutsutaan adenoosituumoreiksi (ml nodulaarinen sklerosoiva adenoosi). Edustavan biopsian jälkeen rutiiniseuranta riittää, mutta epäselvissä tai ristiriitaisissa tilanteissa poistoa VAB:lla tai BLES-toimenpiteenä voidaan tapauskohtaisesti harkita.

Adenoosiryhmään kuuluu myös apokriininen ja tubulaarinen adenoosi, joilla ei kuitenkaan ole kliinistä merkitystä.

Adenooseihin, kuten muihinkin proliferaatiivisiin muutoksiin, liittyy lisääntynyt karsinooman riski, joka on kuitenkin hyvin vähäinen (SA:ssa 1.7–2.5-kertainen riski).

13.2 Mikroglandulariadenooosi

"Microglandular adenosis, atypical microglandular adenosis, and microglandular adenosis with carcinoma". Mikroglandulariadenooosi (MGA) on harvinainen, hyvänlaatuinen leesio, johon liittyy lisääntynyt maligniteettiriski. MGA voi löytyä sattumanvaraisesti muun biopsian yhteydessä tai se voi olla kliinisesti

palpoitavissa. MGA voi matkia invasiivista karsinoomaa, koska siitä puuttuu myoepiteelikerros. MGA:ssa voi olla atypiaa tai sen yhteydessä voi olla invasiivinen karsinooma jopa 27 %:ssa tapauksista. *Khalifeh ym (2008)* raportoi, että 64 %:lla oli MGA:n lisäksi invasiivinen karsinooma (n=11). Osassa tapauksista on esitetty mahdollinen yhteys triplanegatiivisiin karsinomiin. Kirjallisuustietoa MGA:sta on niukasti ja potilasmäärät ovat vähäiset (*Foschini, 2018*).

MGA muutokset poistetaan aina kirurgisesti.

13.3 “Säteittäinen arpi” ja “monimuotoiset sklerosoivat” muutokset

“Radial scar and complex sclerosing lesions”. Radial scar (säteittäinen arpi) on riskimuutos, joka voi mammografiassa ja histologiassa simuloida karsinoomaa. Kooltaan >1-1,5 cm kokoiset muutokset ovat nimeltään “Complex sclerosing lesions (CSL)”. Histologisesti se sisältää sentraalista fibroelastootista keskiosaa, jossa on loukkuun jääneitä tubulusrakenteita. Tubulusepiteeli on kaksikerroksista, ja myoepiteelikerroksen erottaminen on tärkeää, koska erotusdiagnoosi on tubulaarinen karsinooma, jossa myoepiteeliä ei ole. Muutoksen ympärillä tavataan monimuotoisia proliferatiivisia muutoksia, kuten adenoosia, sklerosoivaa adenoosia, hyperplasiaa ja papillomatoosia.

PNB:lla diagnosoitu radial scar/CSL- muutokset tulisi tutkia vielä tarkemmin maligniteettimahdollisuuden poissulkemiseksi ja tarvittaessa poistaa se leikkauksella. Vaihtoehtoisesti nykyään muutokset voidaan poistaa perkutaanisesti VAB-tekniikalla, sillä seurannassa maligniteetin riski on todettu erittäin vähäiseksi. Tämä edellyttää, että alue poistetaan NHS:n suosituksen mukaisesti, eli alueelta tulee ottaa ainakin 4g:n näytteitä (ts. 12 näytettä 7g-kokoisella neulalla). Toisessa suosituksessa > 2 cm kokoiset muutokset poistetaan leikkauksella ja sitä pienemmät ensisijaisesti VAB:lla (*NHS_ME, 2015*). Hyvänlaatuisen histologisen vastauksen jälkeen kontrolliksi riittää normaalit seulontamammografiat.

13.4 Tubulaarinen adenooma

“Tubular adenoma”. Tubulaarinen adenooma on tarkkarajainen pääosin nuorten naisten kasvain, jossa tubulaarisia rakenteita verhoaa kaksikerroksinen epiteeli. Kliinisesti ja radiologisesti muutos on samankaltainen kuin fibroadenooma ja diagnoosi varmistuu PNB:lla. Tubulaarinen adenooma on hyvänlaatuinen muutos, jolla ei ole residiviitapumusta resektion jälkeen. Kyseessä on suhteellisen harvinainen tuumori, joka kirjallisuuden mukaan on poistettu diagnoosin vahvistamiseksi ja siksi seurantatietoja ei ole raportoitu. Sama koskee muita alla olevia adenoomia. Tubulaarisen adenooman yhteydessä maligniteettia on raportoitu mutta kyseessä on ilmeiset sattumanvaraiset löydökset. Omassa rajallisessa kokemuksessani pienet adenoomat nykyään hoidetaan tai seurataan kuten tavalliset fibroadenoomat tai tarvittaessa poistetaan VAB:lla tai BLES-toimenpiteenä.

13.5 Laktoiva adenooma

"Lactating adenoma". Raskauden ja imetyksen aikana fibroadenoomassa tai tubulaarisessa adenoomassa epiteelisolukon eritystoimintaan liittyvät muutokset voivat lisääntyä huomattavasti, jolloin käytetään laktoivan adenooman nimitystä. Merkittävä osa näistä adenoomista ovat hyperplastisia lobuluksia, joissa on lisääntynyttä eritystä ja laktaatiota. Laktoiva adenooma useimmiten pienenee tai jopa häviää imetyksen lopettamisen jälkeen.

13.6 Apokriininen adenooma

"Apocrine adenoma". Apokriininen adenooma on erittäin harvinainen hyvänlaatuinen kasvain, jossa kystia verhoaa apokriininen epiteeli. Diagnoosin vahvistamiseksi kasvain on yleensä poistettu. Tarkempaa tietoa käyttäytymisestä ei ole

13.7 Duktaalinen adenooma

"Ductal adenoma". Duktaalinen adenooma on tarkkarajainen benigni glandulaariproliferaatio, joka sijaitsee osittain duktuksen sisällä. Se voi esiintyä yksittäisinä tai multippeleina pesäkkeinä. Yleensä se esiintyy unilateraalisena, mutta on raportoitu bilateraalisia tapauksia potilailla, joilla on *Carney syndrooma* (autosominen dominantti multippeli neoplasia-syndrooma, jonka yhteydessä esiintyy myksoomia sekä erilaisia ihon ja limakalvojen pigmentaatiota. Kyseessä on hyvänlaatuinen muutos, jolla ei ole residiviitapumusta resektion jälkeen.

13.8 Pleomorfinen adenooma

"Pleomorphic adenoma (PA)". Pleomorfinen adenooma koostuu mykso-kondroidin strooman joukossa olevista epiteeli- ja myoepiteelisolujen muodostamista rauhasrakenteista, pesäkkeistä ja yksittäisistä soluista. PA on morfologisesti samankaltainen kuin sylkirauhasen PA. Sen tyyppipaikka on periaaraalialueella. Sillä on taipumus uusiutua ja kasvaa multinodulaarisesti. Osassa kasvaimia voi tapahtua maligni transformaatio.

14. MYOEPITELIAALISET JA EPITEELI-MYOEPITEELIMUUTOKSET

"MYOEPITHELIAL AND EPITHELIAL-MYOEPITHELIAL LESIONS"

14.1 Myoepiteeli- ja epiteeli-myoepiteelimuutokset

"Myoeptithelial and epithelial-myoepithelial lesions". Ainoastaan myoepiteelisoluista muodostuvat kasvaimet ovat harvinaisia. Niihin kuuluvat myoepiteelihyperlasia, kollageenisferuloosi ja myoepiteelikarsinooma. Molempien, epiteeli- ja myoepiteelisolujen dominoidessa yhdessä muutoksia nimitetään epiteeli-myoepiteelileesioiksi ja niihin kuuluvat: pleomorfinen adenooma (kts 13.8), adenomyoeptelioma, adenomyoeptelioma, jonka yhteydessä on karsinooma, sekä adenokystinen karsinooma (kts 9.7).

Myoepiteelisolut muodostavat rajapinnan epiteelin ja strooman väliin. Ne sisältävät supistumiskykyisiä aktiini- ja myosiinisäikeitä sekä desmosomeja ja hemodesmosomeja, joiden avulla ne liimautuvat tyvikalvoon ja basaalisoluihin. Mikroskooppisen pieniä myoepiteelisolujen hyperplastisia muutoksia löytyy biopsioissa sattumalöydöksinä. Niitä voidaan kutsua myös myoepteliioosiksi ja adenomyoepteliioosiksi. Sferuloosi on usein sattumalöydös esimerkiksi papillooman, UDH:n ja adenoosin yhteydessä ja joskus sen yhteydessä on mikrokalkkeja. Myoeptelikasvaimet ovat yleensä hyvännustaisia, mikä ilmeisesti heijastaa myoeptelisolujen tuumorisupressorista tehtävää.

14.2 Adenomyoeptelioma ja Adenomyoepteliomaan liittyvä karsinooma

"Adenomyoeptithelioma and adenomyoeptithelioma with carcinoma". Adenomyoeptelioma (AME) on erittäin harvinainen tuumori, jossa toinen solukomponenteista voi malignisoitua tai vielä harvemmin molemmat. Kliinisesti se voi olla sentraalinen, kivulias tai aristava, johon voi liittyä nännieritettä. AME hoidetaan kirurgisesti, mutta sillä on taipumus uusiutua johtuen ilmeisesti multinodulaarisuudesta tai intraduktaalisesta kasvusta. AME:n liittyvä karsinooma on aggressiivinen ja sillä on suuri taipumus residiviin ja metastasointiin.

15. MESENKYMAALISET TUUMORIT

"MESENCHYMAL TUMORS"

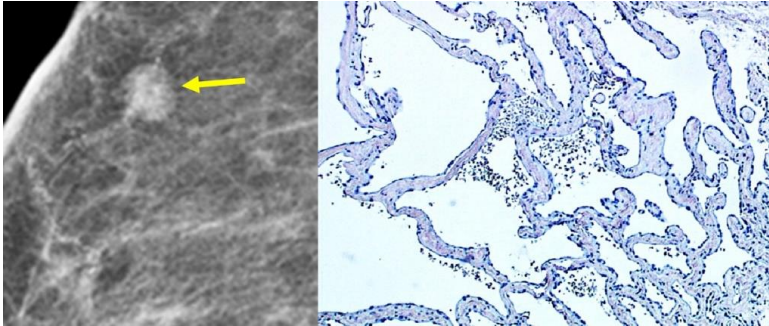
Tähän ryhmään kuuluvat rinnan mesenkymaalisolujen sairaudet:

15.1 Nodulaarinen faskiitti

"Nodular fascitis". Nodulaarinen faskiitti on itsestään rajoittuva klonaalisten fibroblastien/myofibroblastien proliferaatio. Kliinisesti se on kivulias subkutaaninen kyhmy, joka kasvaa nopeasti ja vastaavasti involoiutuu nopeasti (1-2 kk).

15.2 Hyvänlaatuiset verisuoniperäiset muutokset

"Benign vascular lesions". Tähän ryhmään kuuluvat vaskulaariset tuumorit, joista yleisin on hemangiooma (kuva 1.15.1). Hemangiooma on hyvänlaatuinen verisuonten malformaatio ja se voi olla rakenteeltaan kavernoosi, kapillaari tai venoosi. Yleensä se on tarkkarajainen eikä ole palpoitavissa. Viimeisimmässä WHO:n suosituksen mukaan vaskulaarimuutokset tulee poistaa tarkempaa histologista arviointia varten angiosarkooman poissulkemiseksi. Pienet hemangioomat ilman atypiaa voidaan poistaa myös kokonaisuudessaan perkutaanisin menetelmin.



1.15.1 Seulontamammografiassa löydöksenä oli palpoitumaton pinnallinen tarkkarajainen pesäke, joka oli histologisessa tutkimuksessa tyypillinen hyvänlaatuinen hemangiooma

15.3 Angiomatoosi

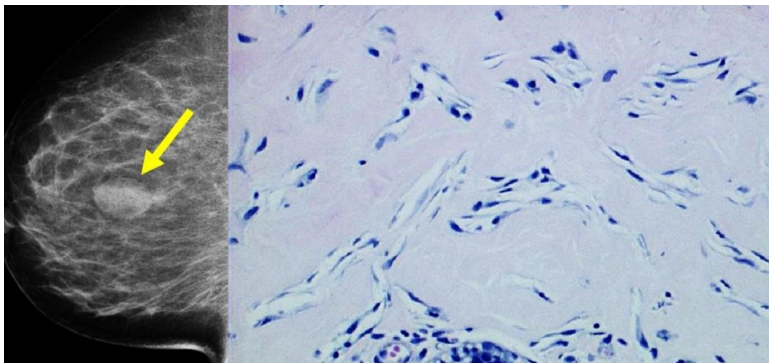
"Angiomatosis". Angiomatoosi on harvinainen benignien suonten infiltratiivinen proliferaatio. Se hoidetaan kirurgisesti kuten muutkin verisuoniperäiset muutokset. Residiivitaipumuksesta on raportoitu.

15.4 Atyyppiset verisuoniperäiset muutokset

"Atypical vascular lesions". Yleensä kyseessä on rinnan sädehoitoalueella olevat eriväriset näppylät, joihin liittyy dermoksen alueen verisuonten arkkitehtuurihäiriötä ja endoteelisolukon atypia. Varmuudella ei tiedetä miten usein ne voivat transformoitua angiosarkoomaksi.

15.5 Pseudoangiomatoottinen stromaalin hyperplasia

"Pseudongiomatous stromal hyperplasia, PASH". PASH on pääsääntöisesti premenopausaalisten naisten (keski-ikä 37 v) hyvänlaatuinen muutos, mutta sitä voi esiintyä kaikenikäisillä. Hormonaalinen epätasapaino voi johtaa PASH:n kehittymiseen. Miehillä PASH- muutokset liittyvät gynekomastiaan. Histologisesti nähdään hyaliinisen strooman erottamia lobulus ja duktusrakenteita, joiden välissä on kapeita pseudovaskulaarituloja ja niiden reunoilla sukkulamaisia myofibroblasteja. Yleensä PASH on sattumalöydös biopsian yhteydessä, mutta PASH voi esiintyä myös palpoituvana, nopeasti kasvavana tuumorina (kuva 1.15.2, nuoli). Kookkaat ja kasvavat tuumorit poistetaan kirurgisesti. Muutoksella on taipumus residiviin, mikä johtunee joko epätäydellisestä poistosta (nodulaari PASH), tai sitten rauhaskudoksen jatkuvasta reagoinnista hormonaaliseen epätasapainoon tai hormoneiden eksogeeniseen käyttöön. Sattumalöydöksenä todettu PASH ei vaadi jatkotoimenpiteitä.



1.15.2 Palpoituva resistenssi muistutti radiologisesti fibroadenoomaa. PAD:ssa oli kuitenkin PASH

15.6 Myofibroblastooma

"Myofibroblastoma". Myofibroblastooma on strooman hyvänlaatuinen tarkkarajainen solidi tuumori, jossa on sekä fibroblasteja että myofibroblasteja. Miesten myofibroblastooma liittyy gynekomastiaan. Myofibroblastooma ei yleensä uusiudu. Sen poisto tehdään kirurgisesti tai perkutaanisesti.

15.7 Desmoidityyppinen fibromatoosi

"Desmoid-type fibromatosis". Desmoidityyppinen fibromatoosi on fibroblasteista ja myofibroblasteista koostuva invasiivinen kasvain, joka voi metastasoida. Se voi kehittyä rinnassa, mutta yleensä kasvaa faskiasta rintaan.

Rintarauhasen fibromatoosi on harvinainen (alle 0,2 % kaikista rintatuumoreista) hyvänlaatuinen, mutta paikallisesti aggressiivisesti käyttäytyvä tuumori, joka 29 %:ssa tapauksista voi uusiutua ilmeisesti epätäydellisestä poistosta johtuen. Kliinisesti oireena on palpoituva pahanlaatuiselta vaikuttava tuumori. Inspektoiden voidaan todeta ihon vetäytymää ja tuumori voi kiinnittyä rintakehän seinämään. Fibromatoosi voi esiintyä sporadisesti tai tulla trauman tai esimerkiksi rintaimplantileikkauksen jälkeen. Miehillä fibromatoosi on erittäin harvinainen. Radiologisesti tuumori on yleensä spikulainen tai lobuloitunut, epätarkkarajainen, ja viereisiä kudoksia deformaiva tai infiltoiva. Histologisesti fibromatoosin erottaminen maligneista tuumoreista on vaikeaa. B-kateniini on yleensä positiivinen, mutta vain 80 % tapauksista. Erotusdiagnostisesti on huomioitava metaplastinen karsinoma, matala-asteinen fibrosarkooma (sukkulasolu tyyppinen), nodulaarifaskiitti ja arpi. Fibromatoosin hoito on kirurginen. Preoperatiivinen MRI voi auttaa tuumorin laajuuden arvioinnissa, mutta sen harvinaisuuden vuoksi näyttöä ei juuri ole.

15.8 Inflammatorinen myofibroplastinen kasvain

"Inflammatory myofibroblastic tumour (IMT)". IMT on harvinainen, matala-asteinen sukkulamaisista myofibroblasteista koostuva kasvain, johon liittyy plasmasoluvaltainen tulehdus. Se on harvinainen rinnan alueella, mutta yleisempi muualla pehmytkudoksissa etenkin lapsilla ja nuorilla. Kirurgisen hoidon jälkeen tuumorilla on residiviitapumus. 5 % kaikista tuumoreista metastasoi mutta rinnan alueen tuumoreissa sellaista ei ole raportoitu, tosin tapauksia on raportoitu hyvin vähän.

15.9 Lipooma

"Lipoma". Lipooma on rasvasoluista muodostuva hyvänlaatuinen, pehmeä ja tarkkarajainen tuumori, yleensä subkutaanialueella. kliinisesti ja radiologisesti tyypillinen lipoma ei vaadi jatkotoimenpiteitä. Epätyypillinen, aristava tai kasvava lipoma vaatii yleensä paksuneulabiopsian ([Lipoma, 2018](#)).

15.10 Granulaarisolutuumori ja hyvänlaatuiset perifeeriset hermotuppi kasvaimet

"Granular cell tumour and benign peripheral nerve-sheath tumours".

Granulaarisolutuumori on perifeerisen hermoston schwannin soluista lähtevä kasvain. Kaikista granulaarituumoreista 8.5 % on rinnan alueella. Ne ovat lähes poikkeuksetta hyvänlaatuisia (>99 %). Epätarkkarajainen tai spikulainen kasvain voi kliinisesti ja radiologisesti simuloida pahanlaatuista kasvainta ja se voi olla kiinnittynyt faskiaan tai ihoon ja aiheuttaa nännin vetäytymistä. Pahanlaatuista kasvainta tulisi epäillä, jos tuumori uusiutuu, on yli 5 cm tai histologisesti todetaan tumien pleomorfiaa ja lisääntyneesti mitooseja.

Hermotuppi-kasvaimiin kuuluvat schwannoma ja neurofibrooma, jotka ovat yleensä tarkkarajaisia ja muistuttavat kliinisesti fibroadenoomia. Ne sijaitsevat yleensä ihossa ja harvemmin rinnan sisällä. Monipesäkkeiset hw liittyvät neurofibromatoosiin-1 (NF-1). NF-1:een liittyvillä neurofibroomilla on suurempi riski

muuttua pahanlaatuisiksi kuin tavallisilla neurofibroomilla. NF-1 potilaiden perireolaari-muutokset, jotka muistuttavat lisänänniä, ovat neurofibroomia.

15.11 Angiosarkooma

"Angiosarcoma". Angiosarkooma on pahanlaatuinen kasvain, joka muodostuu anastosoivista veritiloista, joita verhoavassa endoteelissa on tuma-atypiaa ja mitooseja. Angiosarkoomat jaetaan kahteen ryhmään:

1. primaari angiosarkooma on lähtöisin rintarauhasesta ja se esiintyy pesäkkeenä. Se näkyy iholla sinertävän punaisena muutoksena. Valtaosa potilaista on naisia (de novo)
2. sekundaari angiosarkooma kehittyy sädehoidetun rinnan iholle tai mastektomian hoidetun potilaan rintakehälle (*Stewart-Treves syndrooma*). Angiosarkooma on määritelmänsä mukaisesti korkea-asteinen (high grade) sarkooma, joka voi metastasoida keuhkoihin, ihoon, luustoon, maksaan ja harvoin imusolmukkeisiin.

15.12 Liposarkooma

"Liposarcoma". Liposarkooma (LS) on hitaasti kasvava erittäin harvinainen kasvain rinnan alueella, joka käsittää 5-10 % kaikista rinnan alueen sarkoomista. Jos liposarkooma on myksoidi, niin tilastollisesti on todennäköisempänä, että kyseessä on metastaasi kuin rinnan primaarikasvain. Matala-asteisen LS:n prognoosi on suhteellisen hyvä laajan resektion jälkeen. Epätäydellinen resektio tai resektio huonoilla marginaaleilla voi johtaa kasvaimen uusitumiseen ja kasvaimen erilaistumisen huonontumiseen. Korkea-asteisella LS:lla on taipumus metastasoida keuhkoihin.

15.13 Rhabdomyosarkooma

"Rhabdomyosarcoma". Rhabdomyosarkooma on erittäin harvinainen rinnan primaari rintakasvain, joka yleensä todetaan lapsilla. Vanhoilla naisilla tavattava pahanlaatuisen fyllodituumorin liittyvä rhabdomyoblastierilaistuminen tai metaplastinen karsinoma ovat yleisempiä kuin rhabdomyosarkooma, mutta silti harvinainen. Rhabdomyosarkooma voi olla yksittäinen tai monipesäkkeinen.

15.14 Osteosarkooma

"Osteosarcoma". Osteosarkooma on erittäin harvinainen, käsittäen 12 % kaikista rinnan sarkoomista. Se on erittäin aggressiivinen ja helposti uusiutuva ja ennusteeltaan huono. Primaarituumorin sairastumisiän mediaani on 64,5 v.

15.15 Leiomyooma ja leiomyosarkooma

"Leiomyoma and leiomyosarcoma". Molemmissa kasvaimissa nähdään sileälihaserilaistumista. Pinnalliset kasvaimet ovat yleensä iholla nänni-areolan kompleksin alueella. Pinnalliset pahanlaatuiset kasvaimet eivät koskaan metastasoi. Syvät leiomyosarkoomat eivät metastasoi ja niiden hoidoksi on ehdotettu mastektomiaa.

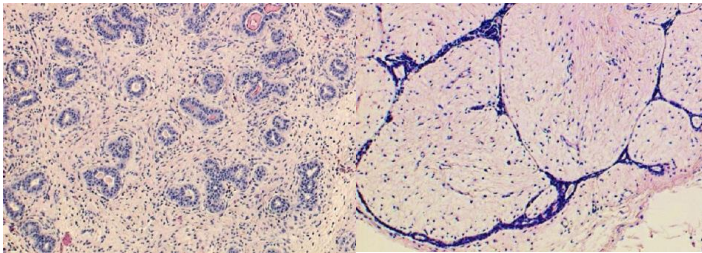
16. FIBROEPITELIAALISET KASVAIMET

"FIBROEPITHELIAL TUMOURS"

Kysymyksessä on heterogeeninen bifaasinen kasvainryhmä, joka koostuu sekä stroma- että epiteeli komponenteista. Ryhmä jaetaan fibroadenoomiin ja fylloidituumoreihin. Hamartooma ei ole tarkkaan ottaen fibroepitelialikasvain, vaikka se muistuttaa sitä kliinisesti ja radiologisesti. Se kuitenkin sisältää stroma- ja epiteelikomponentin minkä vuoksi se luokitellaan tähän ryhmään.

16.1 Fibroadenooma

Fibroadenooma (FA) on lähtöisin TDLU:sta. Se on yleensä tarkkarajainen, kova, mobiili ja aristamaton kasvain, jossa on sekä strooma- että epiteeliproliferaatiota. Perikanalikulaarissa fibroadenoomassa stroomasolukko kasvaa tiehyiden ympärillä sirkumferentiaalisesti ja intrakanalikulaarisessa muodossa stroomasolukon kasvu painaa tiehyet rakomaisiksi.



1.16.1 Peri- ja Intrakanalikulaarinen FA.

FA:aan ei liity lisääntynyttä maligniteettiriskiä, mutta kasvaimissa voi olla proliferatiivisia muutoksia, jolloin riski määrytyy sen mukaan. Intrakanalikulaarista fibroadenoomaa, johon liittyy runsassoluinen strooma, ei pysty paksuneulanäytteen perusteella luotettavasti erottamaan hyvänlaatuisesta fylloidituumorista. Epävarman histologisen löydöksen vuoksi kasvain on syytä poistaa kirurgisesti. Myös nopeasti kasvava fibroadenooma kuuluu operatiivisen hoidon piiriin. FA voi kasvaa lyhyessäkin ajassa. [Gordon ym. \(2003\)](#) mukaan turvallinen FA:n tilavuuden kasvu on <15 % kuukaudessa. Kuuden kuukauden seuranta-aikana kolmen suunnan mittauksissa 20 %:n kasvu jokaisessa mittaussuunnassa oli vielä hyväksyttävää. Tutkimus tehtiin ONB- materiaalilla.

Fibroadenooma on yleisin fertiili ikäisten naisten kasvain. FA:ia voi olla useita samassa rinnassa ja samanaikaisesti myös toisessa rinnassa. Taipumus fibroadenoomien muodostumiseen on huomattu siirteen vastaanottajilla, jotka käyttävät siklosporiinia. Fibroadenoomien kasvu pysähtyy immunosuppressiolääkkeen vaihdolla.

Ajan myötä FA:ien stroomaan voi tulla hyalinisaatiota, myksoidia muutosta ja kalkkeutuvaa skleroosia. Mitotoittista aktiviteettia ei yleensä todeta, mutta mitooseja voidaan nähdä hyvin nuorten naisten ja raskauden aikaisissa FA:issa. Raskauden

aikana voi tapahtua myös FA:n täydellinen infarktaatio. Hyvänlaatuisessa FA:ssa voi olla metaplasiaa, epiteelin hyperplasiaa, fibrokystisia muutoksia tai jopa huomattavaa myoepteliaalisen solukon proliferaatiota.

Juveniili (cellular) fibroadenooma esiintyy nuorilla naisilla. Siihen kuuluu perikanalikulaarinen kasvutapa, solukas strooma, joka järjestäytyy fasikkeleiksi ja epiteelihyperplasia, johon liittyy mikropapillaarisia rakenteita. Juveniili FA voi myöhemmin degeneroitua, hyalinisoitua ja kalkkeutua. Yli 5 cm:n kokoisia juveniileja FA:ia kutsutaan jättifibroadenoomiksi.

Kompleksista fibroadenoomasta (complex fibroadenoma) on kirjallisuudessa suhteellisen vähän tietoa. Kompleksisessa FA:ssa, jossa todetaan > 3 mm kokoisia kystia, sklerosoivaa adenoosia, epiteeliaalisia kalkkeumia tai apokriinisen epiteelin muodostamia papillaarisia rakenteita. Dupont ym. tutkimuksessa myöhemmin ilmaantuvan invasiivisen karsinooman riski oli 3.1-kertainen verrattuna 1.89-kertaiseen riskiin, jos aikaisemmin poistettu FA ei ole ollut kompleksityyppinen (Dupont, 1994). Kabat ym. (2010) tutkimuksessa vastaava riski oli 1.74-kertainen (ilman atypiaa). Levy ym. (2008) tutkimuksessa kompleksilla FA:lla ei todettu lisääntynyttä malignisoitumista lyhyessä seurannassa.

Kompleksi FA ei ole siis premaligni tauti, eikä sen yhteydessä ole merkittävää lisääntynyttä malignisoitumisriskiä, ei edes silloin, jos poistetussa FA:ssa on atyyppistä hyperplasiaa (Carter, 2001). Kompleksia FA hoidetaan ja seurataan samoilla periaatteilla kuin tavallista FA:aa.

Juveniili, nopeasti kasvava, yli 3 cm kokoinen, kivulias tai atyyppinen FA poistetaan kirurgisesti. Sellulaariset tai epäilyttävät FA:t (atypian kanssa tai ilman) poistetaan aina ensisijaisesti kirurgisesti (NHS-Guidelines, 2016). Pienet, alle 2 cm kokoiset FA:t soveltuvat ensisijaisesti VAB tai BLES-toimenpiteisiin, mikäli muutoksen poistoa harkitaan, eikä FA ole välittömästi nännin läheisyydessä. Suomessa kaikki palpoituvat yksittäiset FA:t biopsoidaan ja benigneja seurataan kliinisesti. Mikäli samassa rinnassa on useita palpoituvia FA:ia, niin niistä biopsoidaan ainakin yksi. Pääsääntö on se, että multippeleissa FA:ista biopsoidaan vain epäilyttävät, mutta vähintään kookkain. Muilla FA:ille tehdään seuranta UÄ:llä kasvutapaumuksen arvioimiseksi 6 ja 12 kk kuluttua. Alle 40-vuotiaiden ensimmäinen UÄ-seuranta-aika voi olla lyhyempikin, esim 3-4 kk. Alle 25-vuotiaan naisen palpoitumatonta, kooltaan alle 3 cm FA:aa ei tarvitse biopsoida tai seurata edellyttäen, että FA ei ole kliinisesti epäilyttävä ja täyttää kaikki seuraavat benigneit, ns. Stavrosin, UÄ-kriteerit: horisontaalisesti orientoitunut eli sivumitta on suurempi kuin ap-mitta; lievästi niukka- tai isokaikuinen ja on tasarakenteinen; reuna on tarkkarajainen; korkeintaan 3 pehmeää lobulaatiota; potilas ei kuulu korkean riskin ryhmään.

16.2 Fylloidituumorit

"Phyllodes Tumours (PT)". Fylloidituumori on fibroadenoomatyyppinen kasvain, jossa on hypersellulaarinen strooma ja lehdyykkämaiset epiteelirakennelmat. PT:n insidenssi 0,3-1 % kaikista rintakasvaimista ja 2,5 % kaikista fibroepiteeliaalikasvaimista. Vanhaa ja hämmäntävää cystosarcoma phyllodes nimeä

ei tule käyttää, koska suurin osa kasvaimista on hyvänlaatuisia. Fyllodituumoreilla on nopea kasvu- ja residiiivitaipumus. PT on yleensä tarkkarajainen makrolobuloitunut, ovaali tumori, johon voi liittyä kalkkeutumia ja pieniä kystia. Kookkaissa kasvaimissa voi olla hemorragiaa ja nekroosia. PT voi olla hyvänlaatuinen, rajalaatuinen tai pahanlaatuinen. Hoito on aina riittävällä marginaalilla tehtävä kirurginen poisto.

16.3 Hamartooma

Hamartooma (fibroadenolipooma) ei siis ole fibroepiteliaalinen kasvain vaan pseudotumori, joka on tarkkarajainen, enkapsuloitunut ja joka sisältää normaaleja rintakudusrakenteita (rinta rinnan sisällä). Se mainitaan fibroepiteliaalisten kasvainten ryhmässä, koska kliinisesti ja radiologisesti se voi simuloida fibroepiteliaalista kasvainta. Hamartooma on hyvänlaatuinen muutos, jolla ei ole uusiutumistaipumusta. PASH voi usein olla hamartooman yhteydessä. Kun sileälihaskomponentti on vallitseva, muutosta kutsutaan "*Myoidiksi hamartoomaksi*" ja "*Adenolipoomaksi*" jos rasvakomponentti on vallitseva.

17. NÄNNIN TUUMORIT

"TUMOURS OF THE NIPPLE"

17.1 Nännin adenooma

"Nipple adenoma". Nännin adenoomat ovat harvinaisia. Histologisesti nähdään runsas duktusepiteelin proliferaatio, johon liittyy papillomatoosia ja/tai adenoosia. Sairastumisikä vaihtelee (20–87 v, keskimäärin 43 v). Nännin adenooma voi simuloida Pagetin tautia. Kasvaimen hoito on kirurginen resektio riittävillä marginaaleilla.

17.2 Syringomatoottinen kasvain

"Syringomatous tumour". Syringomatoottinen kasvain on erittäin harvinainen nänni-areola-alueen kasvain, jossa nähdään hikirauhaserilaistumista. Kasvain infiltroi dermikseen, muttei kuitenkaan metastasoi. Sairastumisikä on 11–67 vuotta, keskimäärin 40 v. Kasvaimen hoito on kirurginen poisto riittävillä marginaaleilla.

17.3 Nännin Pagetin tauti

"Paget disease of the nipple". Pagetin tauti on yleisin nännialueen pahanlaatuinen muutos. Histologisesti nähdään intraepidermaalisia karsinoomasoluja. Yleensä Pagetin tautiin liittyy proksimaalisten rintatiehyiden duktaalinen in situ karsinooma ja joskus myös invasiivinen karsinooma, joka yleensä on huonosti erilaistunut. Pagetin taudin insidenssi on hieman suurempi miehillä kuin naisilla. USA:n kansallisen syöpäinstituutin rekisterin (SEER) mukaan insidenssi miehillä on pienempi kuin naisilla ja Pagetin taudin kokonaisinsidenssi on viime vuosina laskenut. Kliinisesti sairaus näkyy nännialueen ekseemana.

Taudin etiologiasta on esitetty kahta teoriaa: Yhden teorian mukaan Pagetin tauti alkaa intraepidermaali- tai syvistä tiehyistä, ja siitä migroi epidermikseen. Toisen teorian mukaan Pagetin tauti olisi lähtöisin Toker-soluista (hyvänlaatuiset nännialueen epidermisen kirkassytoplastisia soluja), erityisesti silloin kuin rintatuumoria ei Paget-muutoksen yhteydessä löydy. Nännin alueen H&E värjättyissä histologisissa näytteissä Toker-soluja nähdään 10 % tapauksista, ja tekemällä immunohistokemiallinen CK-7 värjäys Toker-soluja voidaan löytää 80 %. Toker- solut ovat yleensä yksittäisiä ja hajanaisia mutta ajoittain löytyy myös soluklustereita mikä tulisi erottaa Pagetin taudista (Paget- ja Merckelsolut ovat myös CK-7 positiivisia). Erotusdiagnoosissa on otettava huomioon *Bowenin tauti* (ihotuumori, in situ levyepiteelikarsinooma).

Pagetin taudin hoito on kirurginen. Ennuste määräytyy taustalla olevan karsinooman levinneisyydestä.



1.17.1 Kahden potilaan pitkittynyt nännin haavauma ja turvotus. Kyseessä Pagetin tauti, jossa histologisesti pintaepiteelisolujen välissä näkyy kookkaat Pagetin syöpäsolut.

18. LYMFATTAISET JA HEMATOPOEETTIISET KASVAISET

"LYMPHOID AND HAEMOPOETIC TUMOURS"

Lymfooma voi esiintyä rinnassa joko primaarilymfoomana tai systeemisen lymfooman sekundaarikasvaimena. Primaarituumorin määritelmä on lymfooma, joka rajoittuu rinnan ja kainalon imusolmukkealueelle ilman aikaisempaa lymfooma-anamneesia. Yleisin rintojenlymfooma on diffuusi suurisolulinen B-solu lymfooma (*diffuse large B-cell lymphoma*).

Burkittin Lymfoomassa on kolme varianttia, endeeminen, sporadinen ja immuunivajaukseen liittyvä. Burkittin lymfooma esiintyy raskauden, imetyksen ja murrosiän aikana. Tyypillinen kliininen oire on rintojen vahva-asteinen turvotus.

Rinnan *T-solu lymfooma* on yleensä systeemisen lymfooman rintamanifestaatio. Primaarinen rinnan T- solulymfooma on harvinainen. Yleisin rinnan T- solulymfooman muoto on anaplastinen suurisolulymfooma (anaplastic large cell lymphoma), jonka on raportoitu yksittäisissä tapauksissa liittyvän myös rintaproteeseihin ja niiden seroomiin (katso myös BIA-ALCL, kohta 8.1.2.2. Proteesirinta).

MALT-lymfooma on yleensä rinnan primaarinen lymfooma ja harvemmin lymfooman sekundaarinen manifestatio. Se on iäkkäämpien naisten (>60v) hyväennusteinen kasvain.

Muista non-Hodgkinin lymfoomista rintojen alueella esiintyy *follikulaarista lymfoomaa*.

19. RINTAMETASTAASIT

"METASTASES OF EXTRAMAMMARY MALIGNANCIES TO THE BREAST"

Metastaasit käsittävät 0.2 % -1.3 % kaikista rinnan alueen maligneista tuumoreista. Teoreettisesti mikä tahansa pahanlaatuinen kasvain voi metastasoitua rinnan alueelle. Yleisimmät ovat kuitenkin hematologiset kasvaimet, melanooma, keuhko, munasarja, eturauhas-, munuais- ja ventrikelikarsinooma. Lapsilla yleisimmät metastaattiset kasvaimet ovat rhabdomyosarkooma ja lymfooma. Kliinisesti ja radiologisesti etäpesäke on yleensä tarkkarajainen, kova, aristamaton ja nopeasti kasvava tuumori, joka on n. 30 %:ssa tapauksista syövän ensioire. Metastaasit eivät yleensä muodosta kalkkeutumia lukuun ottamatta munasarjan seroosia papillaarista karsinoomaa.

20. MIEHEN RINTAMUUTOKSET

"TUMOURS OF THE MALE BREAST"

Miesten rintasyöpä on harvinainen. Sen insidenssi on <1 % kaikista rintasyövistä. Radiologinen diagnostiikka noudattaa samoja periaatteita kuin naisilla. Kaikista palpoituvista, epätyypillisistä tai epäilyttävistä muutoksista otetaan aina paksuneulabiopsiat! Tyypillinen, molemminpuolinen gynekomastia ei vaadi kuvantamista. Kuvantamistutkimuksia voidaan harkita niissä tilanteissa, joissa kliininen diagnoosi jää epäselväksi lihavuuden eli pseudogynekomastian vuoksi.

20.1 Gynekomastia

"Gynaecomastia". Miesten yleisin rintamuutos on gynekomastia. Se on hyvänlaatuinen, ei-neoplastinen tila, jossa rinnan epiteliaaliset ja mesenkymaaliset solut proliferoivat. Retroareolaarisesti palpoituu uni- tai bilateraalin induraatio tai resistenssi. Gynekomastia esiintyy yleensä nuorilla ja on yleensä palautuva, tai vanhoilla miehillä (androgeeni-estrogeeni hormonien suhteen muutos). Gynekomastia on yleensä idiopaattinen, mutta sitä tavataan mm. maksakirroosin, hypertyreoidismin, hypogonadismin, keuhkosityövän tai lääkehoidon yhteydessä (esim. androgeenit, antiretroviraali, simetidiini, digitaalis, estrogeeni, marijuana, spironolaktoni ja trisykliset antidepressantit). Gynekomastiaa tavataan myös *Klinefelterin syndrooman* (miehen ylimääräinen X-kromosomi; 47,XXY) yhteydessä.

20.2 MIEHEN RINTASYÖPÄ

"Carcinoma of the male breast". Miehillä tavataan sekä *in situ* (10 %) että invasiivisia karsinomia. Invasiivinen karsinooma NST on yleisin miesten rintakarsinooma. Lobulaariset kasvaimet ovat harvinaisia. Kliinisesti todetaan subareolaaritalan resistenssi, mutta verinen nännierite voi olla ensimmäinen oire karsinoomasta. Histologinen löydös ja ennuste ovat samanlaiset kuin naisten syövässä.

Primaarituumorin ja metastaasien suhde on 25:1. Yleiset metastaasit ovat prostatan, paksusuolen, virtsarakon, melanooman ja lymfooman. *Klinefelterin* syndroomassa rintasyövän riski on 20–50-kertainen.

Syrjäkosken väitöstutkimuksen mukaan (2004) "BRCA2- mutaatiot selittävät suurimman osan miesten rintasyöväalttiudesta Suomessa. Toistuvien BRCA-2 mutaatioiden yleisyys poikkeaa suomalaisilla mies- ja naisrintasyöpäpotilaiden välillä. Androgeenireseptorigeenin ja CHEK2 1100delC –mutaatio eivät merkittävästi altista miesten rintasyöväälle Suomessa. Osa miesrintasyöpäpotilaista on mahdollisesti BRCA-1 mutaatioiden tai vielä tunnistamattomien rintasyöväälle altistavien geenien mutaatioiden kantajia."

Suomalaisista potilaista 8%:lla on BRCA-2-mutaatio. Jos sukuanamneesi on positiivinen, löytyy BRCA2-mutaatio 44:lla%. Noin 10-15%:ssa kasvaimista esiintyy HER2-geenimonistuma. Rintasyöpään sairastanut mies pitää aina lähettää perinnöllisyyspoliklinikan konsultaatioon.

21. MUUT SAIRAUDET

(ei käsitelty erikseen WHO:n luokittelussa)

21.1 Fibrokystiset muutokset

"Fibrocystic disease". Fibrokystinen muutos on yksi yleisimmistä hyvänlaatuisista rintamuutoksista. Termillä tarkoitetaan rauhaskudosta (aiemmin mastopatiaksi kutsuttua kudosta), jossa voi esiintyä laaja kirjo epäspesifisiä histologisia löydöksiä, kuten adenoosia, skleroosia, kystisyyttä ja fibroosia. Siihen liittyy kyhmyiset ja aristavat rinnat, joissa voi olla kuukautiskiertoon liittyviä rintakipuja.

Epätasapainoisen estrogeeni- ja progesteronistimulaation seurauksena rintarauhaskudoksessa tapahtuu morfologisia muutoksia. Runsas estrogeeni aiheuttaa epiteelisolujen proliferaatiota tiehyissä (hyperplasia) ja lobuluksissa (adenoosi) ja niukka estrogeeni johtaa involuutioon, tiehyiden kystiseen laajenemiseen ja lisääntyvään strooman fibroosiin. Rintojen kystat ovat yleisiä ja ne voivat olla yksittäisiä, usein multifokaalisia ja molemminpuolisia. Tyypillinen kysta ei vaadi toimenpiteitä. Palpoituva kysta tyhjennetään ohuella neulalla ja hoidetaan ilmalla. Vain verinen ohutneulasaalis tutkitaan sytologisesti. Tarvittaessa biopsia-alue merkitään kipsillä.

Gynecomastia-like Lesion of the Female Breast on harvinainen muutos, joka voi löytyä sattumalta tai harvoin palpoimalla. Histologisesti se on samankaltainen kuin miesten gynecomastia. Muutoksen etiologia on tuntematon ja se usein löytyy fibrokystisten muutosten yhteydessä.

21.2 Juveniili papillomatoosi

Juveniili papillomatoosi (JP) on nuorten naisten harvinainen muutos. Koska fibrokystiset muutokset ovat harvinaisia alle 25-vuotiailla naisilla, niin JP tulisi ottaa huomioon erotusdiagnostiikassa. Tyypillisessä JP:ssa on tuumorimainen tarkkarajainen pesäke, johon liittyy useita pieniä, yleensä alle 2 cm kokoisia kystia (Swiss cheese disease). Histologisesti atypia löytyy jopa 10 %:ssa tapauksia. Pesäkkeestä ja kystisilta alueilta otetaan aina paksuneulabiopsiat. Pesäkkeet suositellaan poistettavaksi. Kirjallisuustietoa tästä muutoksesta on hyvin niukasti, eikä laajoja pitkäaikaisseurantatuloksia ole käytettävissä. Anamneesissa todetaan usein sukurasitus rintasyövän suhteen. Vaikka tauti on yleensä hyvänlaatuinen, se on kuitenkin merkki lisääntyneestä rintasyövän riskistä. Seurantaprotokollasta ei ole varmaa tietoja. Yhden, suhteellisen pienen aineiston seurannassa syöpä löytyi 10%:lla (4 potilasta), joilla oli joko residivoiva, multifokaalinen JP tai suvussa positiivinen rintasyöpäanamneesi (Rosen, 1990). Toisessa, epävirallisessa julkaisussa, 121 potilaan vajaan 10 vuoden seurannassa vain kahdelle kehittyi

karsinooma ja 6%:lla JP:n residivi. Viidellä potilaalla oli JP:n yhteydessä karsinoomaa (4 DCIS ja 1 ILC). Lisäksi 8:lla oli JP:n alueella LCIS ja kahdella ADH (Cheng, 2018). Vaikka kirjoittajat suosittelevat räättelöityä seurantaa, niin on selvää, että syövän riski lyhyessä seurannassa on vähäinen. Jälkimmäisessä aineistossa karsinooman riski ei liittynyt JP:n multifokaalisuuteen tai residiviitapumukseen.

21.3 Epätyypilliset kystat

Epätyypillisiin kystiin liittyy maligniteetin mahdollisuus. UÄ:llä voidaan todeta solidi osa, josta otetaan histologiset lisänäytteet. Komplisoituneessa kystassa voi olla debristä, märkää, verta tai verihyytymän aiheuttamia lisäkaikuja, jotka voivat joskus simuloida solidia kasvainta. Maligniteetin riski on < 2 %.

Kompleksissa kystassa on paksu seinä, paksu väliseinä ($\geq 0,5$ mm) tai se sisältää solidia komponenttia, jotka jaotellaan seuraavasti:

- tyyppi 1. Paksu seinä ja/tai väliseinä
- tyyppi 2. Yksi tai useampi intrakystisen tuumori
- tyyppi 3. Solidia, jossa kystisen komponentin osuus >50%
- tyyppi 4. Pääosin solidi (> 50 %), jossa mukana on eksentrinen kystaosa.

Epätyypillisten kystien maligniteettiriski on huomattava, jopa 31 %. Kompleksisesta kystasta on aina otettava paksuneulabiopsia ja herkästi merkata klipsillä. Muutos kannattaa poistaa kirurgisesti, BLES- toimenpiteellä tai VAB:lla, vaikka biopsiavastaus olisi hyvänlaatuinen. Huomioitava kuitenkin, oman rajallisen kokemuksen perusteella, että metallikoililla merkatun muutoksen poisto ei aina onnistuu BLES:lla. Erotusdiagnoosissa huomioidaan hematooma, rasvane kroosi ja galaktosele.

21.4 Mikrokystat

Tarkkarajaisia muutoksia, jotka koostuvat pienistä (2-5 mm) kystista ilman erillistä solidia osaa, kutsutaan "mikrokystaklusteriksi" ja ne luokitellaan radiologisesti BI-RADS 2 premenopausisilla ja BI-RADS 3 postmenopausisilla naisilla. Mikrokystille suositellaan UÄ seurantaa kasvutaipumuksen poissulkemiseksi (Berg, 2003). Harvinaisissa tapauksissa DCIS voi näkyä UÄ:llä mikrokystaklusterina, minkä vuoksi postmenopausaalisten naisten mikrokystaklusteri mieluummin biopsoidaan, kuin jäädään seuraamaan (ECR-2010). Tuoreessa 144 potilaan retrospektiivisessä aineistossa 148:sta leesiosta biopsiottiin 16 joista kahdessa oli ADH. Loppuja potilaita seurattiin eikä 2 vuoden seurannassa tapahtunut muutoksia (Greenwood, 2017). Toisaalta Tanaka et al (2016) tutkimuksessa 51:sta potilaasta otettiin biopsiat ja 8:lla todettiin pahanlaatuinen löydös ja 4:llä riskileesio. Kaikilla potilailla oli mammografiassa löydös, joko pesäke, asymmetria tai kalkki. Mikrokystaklusterilöydöksen merkitys on siis vielä avoin ja lisää tutkimuksia tarvitaan. On kuitenkin selvää, että lyhyessä seurannassa ilman biopsiaa maligniteetin riski on hyvin vähäinen. Omassa käytännössä bilateraaliset tai multipelit mikrokystaklusterit tulkitaan benigneiksi ja yksittäiset klusterit iästä riippumatta mieluummin biopsoidaan kuin seurataan.

21.5 Rintojen nodulaarinen musinoosi

"Nodular Mucinosis of the Breast". Muutos on multinodulaarinen stromaalisen liman kertymä. Se esiintyy yksittäisenä nänni- tai subareolaarialueella, mutta *Carney syndrooman* yhteydessä (katso myös 13.7; duktaalinen adenooma) se voi olla monipesäkkeisenä muuallakin rinnassa. Kysymyksessä on harvinainen hyvänlaatuisen muutos.

21.6 Rintarauhaskudosten kehityspoikkeamat

Ektooppinen rauhanen (heterotopia) sijaitsee yleensä rintakehällä, kainalossa tai vulvassa ja sen yhteydessä voi olla sekä nänni (polythelia), että areola tai rauhaskudos (polymastia).

Aberrantti rintakudos sijaitsee yleensä kainalossa lähellä rintaa ilman omaa erillistä nänniä. Laktaation yhteydessä turvonnut rauhanen voi simuloida tuumoria.

Makromastia on rinnan liiallinen kasvu. Hypoplasia on rinnan kehittämättömyys, joka synnynnäisenä voi liittyä geneettiseen tautiin kuten "*Ulnar-Mammary*" tai "*Turnerin*" *syndroomiin*. Se voi olla iatrogeeninen vamman tai sädehoidon jälkeen. Amastiassa puuttuvat sekä molemmat rinnat että nännit. Amazia on tilanne, jossa todetaan nännit ilman rintoja.

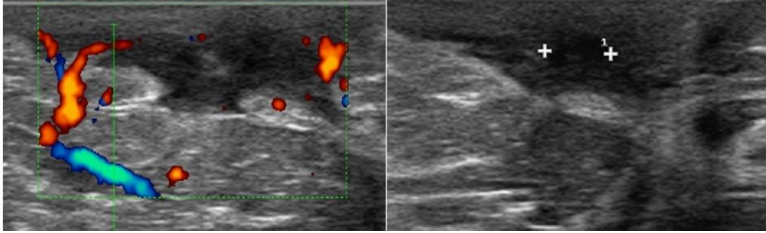
21.7 Murrosiän makromastia

Murrosiän makromastia on massiivi diffuusi rinnan suureneminen ilman paikallislilöydystä 10-17 vuotiailla naisilla. Se voi olla asymmetrinen tai unilateraalinen. Muutos voi uusiutua subtotaaliresektion jälkeen tai raskauden aikana.

21.8 Mastiitti

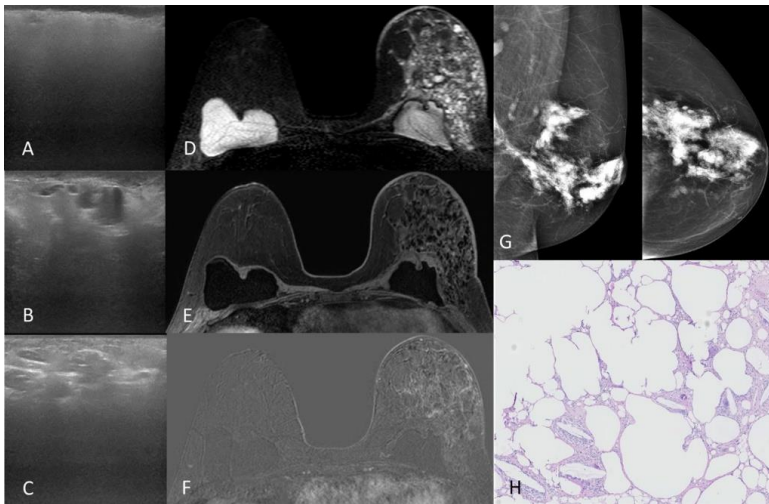
Mastiitit jaetaan kahteen pääryhmään, jotka ovat: imetykseen liittyvä rintatulehdus ja muut rintatulehdukset. Mastiittioire ilman imetystä, vaatii aina radiologisia tutkimuksia tulehduksen rauhoittamista ja tarvittaessa näytteidenottoa tai seurantatutkimuksia maligniteetin poissulkemiseksi.

Toistuvassa subareolaarisessa abskessissa (Zuskan tauti) keratiinitulppa tukkii proksimaalisen tiehyen aiheuttaen tiehyen laajentumisen ja repeytymisen. Tämän seurauksena kehittyy abskessi. Hoitona tiehyen kirurginen resektio fistelikanavineen. Prosessi voi residivoida, jos sama prosessi alkaa toisessa tiehyessä.



1.21.1 Nänniareolakompleksin turvotuksen ja punoituksen taustalla oli pieni retroareolaarinen abskessi jonka ympärillä on kudosedema.

Rajoittunut abskessi ilman sepsistä pyritään aina ensisijaisesti hoitamaan UÄ-ohjauksessa tehtävillä dreneerauksilla tai toistuvilla punktioilla, tyhjennyksillä ja huuhteluilla. Sarjahoidot uusitaan tarpeen mukaan, joka toinen tai kolmas päivä, kunnes abskessintelo on tyhjä. Tyhjennyksen tiheyttä vähennetään, jos abskessi reagoi suotuisasti. Puerperaalmastiitti-abskessia ei kannata avata inkisiolla, ellei se ole aivan välttämätöntä. Inkisio katkaisee maitotiehyitä ja avaa yhteyden iholle, mikä johtaa helposti maitofisteliin kehittymiseen ([Meretoja, 2017](#))



1.21.2 Vasemman rinnan turvotuksen ja punoituksen vuoksi tutkimuksissa. Rinnoissa molemmiin puolin oli vanhat proteesit. UÄ:ssä oikealla oli intrakapsulaarinen ruptuura.

Vasemmalla rinnassa oli "lumimyrsky" näkymä (kuva A) viitaten silikoniproteesin ekstrakapsulaariseen ruptuuraan. Joukosta erottuu kaiuttomia (kuva B) ja niukkakaikuisia (kuva C) pesäkkeitä viitaten silikonigranuloomiin. MRI:ssä, silikonisekvenssissä lukuisat silikonimassat näkyvät kirkkaina pesäkkeinä (kuva D) ja samat alueet signaalittomina silikonisuppressio sekvenssissä (kuva E) Rintakudoksissa on diffuusi vähäinen reaktiivinen varjoainetehostus vierasesinereaktioon liittyen (kuva F). Vapaa silikoninäkyvyt mammografiassa epäsäännöllisenmuotoisina kirkkaina tiivistyminä (kuva G). Histologisesti nähdään vierasesinereaktio (kuva H).

Muita tulehduksellisia muutoksia ovat: granulomatoottinen lobulaarinen mastiitti, spesifiset infektiot (bakterielli: bartonella henselae (cat scratch disease; corynebacteria), sieni (actinomycosis, blastomycosis, cryptococcosis, histoplasmosis), vaskuliitti (jättisoluarteriitti, polyarteritis nodosa, Wegenerin granulomatoosi). Tuberkuloosiabskessin ja vierasesinereaktion mahdollisuus on myös muistettava.

21.9 Galactosele

Galaktosele on yleensä nuorilla imettävillä naisilla tai imetyksen lopettamisen jälkeen tiehyeen tukkeutumisen seurauksena syntyvä hyvänlaatuinen retentiokysta. Se sijaitsee tyypillisesti subareolaarialueella. Voi hävitä spontaanisti tai tulehtua, jonka seurauksena on tarkkarajainen abskessi.

21.10 Granulomatoottinen lobulaarinen mastiitti

Granulomatoottinen lobulaarinen mastiitti kehittyy lähes poikkeuksetta raskauden ja imetyksen jälkeen (väli noin 2 vuotta; synonyymi: "Postlactational granulomatous mastitis"). Kliinisesti on palpoituva muutos retroaeolaarialueen ulkopuolella. Se liittyy harvoin ehkäisyhormonien käyttöön, SLE, hyperprolaktinemiaan tai erythema nodosumiin. Histologisesti todetaan vahva lobulosentrinen tulehdus ja vähäinen duktaali- ja periduktaalitulehdus. Granulomatoottisen mastiitinhoitona on kirurginen poisto tai steroidilääkitys. Muutos voi uusiutua resektionkin jälkeen.

Erotusdiagnoosiikassa on huomioitava muut granulomatoottiset tulehdukset (mm. sarkoidoosi, tuberkuloosi ja sieni-infektiot), duktektasia, Wegenerin granulomatoosi ja puerperaalinen mastiitti.

21.11 Mondorin tauti

Mondorin tauti on pinnallisen laskimon tromboflebiitti. Sille on tyypillistä aristavan nauhamaisen juosteen äkillinen ilmestyminen iholle ja punoitus ihon kiristykseen kanssa. Kyseessä on hyvänlaatuinen muutos, jonka hoito on symptomaattinen tulehduskipulääkekuuri. Kuvantamistutkimukset ovat yleensä normaalit, mutta ne auttavat poissulkemaan pahanlaatuisen kasvaimen.

21.12 Duktektasia

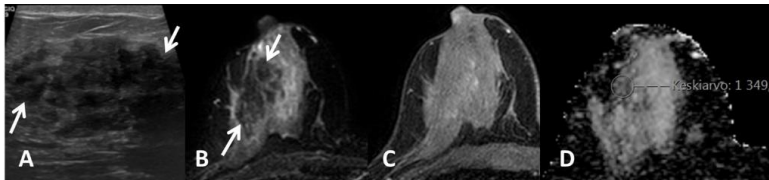
Duktektasia on kroonisen tulehdusprosessin seurauksena syntyvä subareolaaritiehyiden laajentuma. Aikaisemmin käytettyjä nimityksiä ovat mm. plasmassolumastiitti ja periduktaalimastiitti. Laajentuneissa tiehyissä voi olla vaahtosytoplasmaisia histiosyytteja ja periduktaalisesti voi olla tulehdusprosessi, jossa on histiosyytteja, plasmassoluja ja lymfosyytteja. Myöhemmin voi kehittyä periduktaalifibroosia ja skleroosia, joiden seurauksena voi kehittyä tiehyeen ahtauma "mastitis obliterans", tai nännin vetäytymä. Kliinisesti muutos voi olla oireeton, mutta nännistä voi tulla eritettä, joka on joskus veristä.

21.13 Rasvanekroosi

Rasvanekroosi on yleensä sekundaarista vammalle tai tulehdukselle. Maligniteetin poissulkeminen radiologisesti voi olla vaikeaa, erityisesti jos löydös on spikulainen tai jos alueella on epätavallisia kalkkeja. Histologisesti nähdään tumattomia rasvasoluja, vaahtosytolasmaisia makrofaageja ja jättisoluja.

21.14 Diabeettinen mastopatia

Diabeettisen mastopatian synonyymit ovat diabeettinen (sklerosoiva) lymfocyttinen lobuliitti ja lymfocyttinen mastopatia. Kysymyksessä on DM I tyypin yhteydessä esiintyvä hyvänlaatuinen muutos, johon liittyy runsas keloidityyppinen fibroosi ja pääosin B-soluinen lymfaattinen infiltraatti. Kliinisesti todetaan palpoituva kova resistenssi, johon ei liity radiologisesti spesifisiä muutoksia. Löydös vaatii aina histologisen varmistuksen paksuneulabiopsialla.



1.21.3 Diabeettinen mastopatia. Nuorella diabeetikolla on kova suurehko resistenssi, joka oli sekä kliinisesti että UÄ:ssä malignisuspekti (kuva A, nuolet). MRI:ssa STIR:ssa alue on lähes signaaliton (kuva B, nuolet) eikä tehostu tai rajaudu T1 -sekvenssissä (kuva C). Myös diffuusio oli negatiivinen (kuva D). Biopsiassa löydöksenä oli vain fibroosi

21.15 Mukosele

Mukosele (Mucocoele-like Lesion of the Breast) on harvinainen muutos, jossa ahtaautuneen tiehyeen epiteeli tuottaa liikaa limaa, joka mahdollisen ruptuurin seurauksena pääsee strooman joukkoon. Muutos löytyy usein mikrokalkkibiopsian yhteydessä. Mukoselen yhteydessä voi olla ADH tai DCIS tai harvemmin invasiivinen karsinooma. Arvellaan, että kyseessä on musinoottisen karsinooman riskiteesi tai esiaste, mutta asiasta on eräviä mielipiteitä. Selkeää konsensusta ei myöskään ole siitä, pitäisikö kaikki muutokset poistaa leikkauksella. Usein muutoksen reunoissa on heterogeenisuutta, jonka vuoksi muutoksen kokonaispoisto on järkevä vaihtoehto. Nykyisin NHS suosittelee muutoksen poistoa VAB:lla (4g:n poistoalue eli ts. 12 näytettä 7g-kokoisella neulalla), myös silloin, jos PNB:lla mukana oli atypia.

21.16 IgG4

IgG4:ään liittyvä sairaus on uusi tautikokonaisuus, johon liittyy IgG4-positiivisten plasmaklusterien kertyminen eri elimiin sekä usein suurentunut seerumin IgG4-pitoisuus (Petterson, 2014). Tavallisimmat ilmentymät ovat

autoimmuunipankreatiitti, sklerosoiva kolangiitti, sylkirauhastulehdus, periaortiitti, retroperitoneaalinen ja mesenteerinen fibroosi. Lymfoplasmasyyttinen infiltraatio ja IgG4-positiiviset plasmakolut esiintyvät taudin varhaisvaiheissa, mutta niiden määrä vähenee, kun fibroosi lisääntyy.

Rinnassa IgG4-tautiin liittyvä mastopatia on harvinainen ja ilmenee usein sklerosoivana mastiittina ja inflammatorisena pseudotuumorina. Serumini IgG4 tasot ovat koholla 60%-70%:lla potilaista, joten matala seerumin IgG4- taso ei aina poissulje taudin mahdollisuutta. Paksuneulabiopsia tulee aina ottaa epäilyttävilta alueilta maligniteetin poissulkemiseksi ja samalla imunohistokemiallisen IgG4-värjäyksen tekemiseksi ([Khosroshahi, 2015](#)). IgG4- plasmakoluinfiltraatioiden määrä kudoksissa ei ole spesifinen ja se voi olla koholla granulomatoottisen tulehduksen tai maligniteetin yhteydessä. Hyväksytyt diagnostiset kriteerit ei kuitenkaan ole, mikäli tauti on poikkeuksellisesti rajoittunut vain rintaan. IgG4-sairaudesta ensimmäisen linjan hoitona ovat glukokortikoidit.

22. KASVAINSYNDROOMAT

GENETIC SUSCEPTIBILITY: INHERITED SYNDROMES

Kaikkia perinnöllisen rintasyövän geenivirheitä ei vielä tunneta. Kaikista rintasyövistä noin 5–10 % arvioidaan johtuvan perinnöllisistä yksittäisen geenin mutaatioista. Alle 35-vuotiailla rintasyöpäpotilailla näiden mutaatioiden esiintyvyys on hieman suurempi. BRCA1-mutaatioita on todettu 3,5–12 %:lla ja BRCA2-mutaatioita 3–11 %:lla.

BRCA1-mutaation kantajilla elinikäinen rintasyövän riski on 44–78 % ja BRCA2-mutaation kantajilla 31–69 %. BRCA-positiivisuus ei todennäköisesti ole rintasyövän ennusteellinen tekijä paikallisuusiutumien tai elinajan suhteen. Geenimutaation kantajilla munasarjasyövän elinikäinen riski on noin 20–40 %, tosin erot eri väestöjen ja mutaatioiden kesken ovat suuria. BRCA1 -rintasyövästä suuri osa on fenotyyppiltään basal-like tai kolmoisnegatiivisia, kun taas BRCA2 -rintasyöpien fenotyyppi on sporadisten syöpien kaltainen.

PALB2 geenimutaatio liittyy myös suurentuneeseen riskiin sairastua rintasyöpään. Geenimutaation kantavista naisista keskimäärin joka kolmas sairastuu rintasyöpään 70 ikävuoteen mennessä. Sairastumisriski on kuitenkin riippuvainen suvun syöpätaustasta. Jos naisella on PALB2 mutaatio, niin sairastumisriski on 58%, jos vähintään kaksi ensimmäisen asteen sukulaisista on sairastunut rintasyöpään ennen 50 ikä-vuotta.

Modifioituja *Lundin kriteereitä* voidaan käyttää arvioitaessa indikaatioita tehdä perinnöllisyyslääketieteellisiä selvittelyjä potilaan sitä halutessa:

- Vähintään neljä rintasyöpä- ja/tai munasarjasyöpätapausta lähisuvussa.
- Vähintään kolme rintasyöpä- ja/tai munasarjasyöpätapausta lähisuvussa, joista vähintään yksi sairastunut alle 50-vuotiaana.
- Vähintään kaksi rintasyöpä- ja/tai munasarjasyöpätapausta lähisuvussa, joista vähintään yksi sairastunut alle 40-vuotiaana.
- Rinta- tai munasarjasyöpä alle 30-vuotiaana.
- Rinta- ja munasarjasyöpä samalla potilaalla
- Miehen rintasyöpä
- Nuoren potilaan bilateraallinen rintasyöpä.

Lähisuvulla tarkoitetaan tässä yhteydessä 1. asteen sukulaisia (vanhemmat, sisarukset, lapset) tai 2. asteen sukulaisia (isovanhemmat, tädit, sedät, enot, lastenlapset). 1. asteen sukulaisuutta arvioitaessa terveitä miessukulaisia ei huomioida laskennassa.

Suomen kansallisen suosituksen kriteerit perinnöllisyys selvittelyihin ovat seuraavat:

- 3 syöpää (rinta ja/tai munasarja), vähintään 1 alle 50v
- 2 rintasyöpää, molemmat alle 50v.
- 2 munasarjasyöpä.
- 1 rintasyöpä, alle 40v.

- rinta ja munasarjasyöpä samalle potilaalle
- bilateraalinen rintasyöpä alle 50v.
- miehen rintasyöpä
- kolmoisnegatiivinen tai medullaarinen rintasyöpä, alle 60v.
- Suvussa on rinta ja/tai munasarja syöpien lisäksi muitakin syöpiä erityisen nuorella iällä

Seurantasuosituksukset käsitellään osassa 2 (kohta 8.1.2.1).

22.1 BRCA 1

BRCA1 periytyy autosomaalisesti dominantisti. Se sijaitsee geenissä 17 (17q21.3, frekvenssi 1/860). WHO:n mukaan siihen liittyy lisääntynyt (65%) rintasyövän riski 70 vuotiaaksi asti. Lisääntynyt syöpäriski on myös muissa elimissä kuten maksassa, paksusuolella, gynekologisissa elimissä ja peritoneumissa. Tyypillisesti rintasyöpään sairastuvat nuoret alle 40-vuotiaat naiset.

Medullaarista karsinoomaa tavataan BRCA 1 potilailla useammin kuin sporadisissa syövässä. Lisäksi syövät ovat yleensä aggressiivisempia kuin naisilla, joilla ei ole mutaatiota. Maligneja tuumoreita on tavattu useammin retroglandulaarisesti tai prepektoraalisesti (Schrading, 2008). Tuumoreiden morfologia radiologisissa tutkimuksissa voi olla benigni.

22.2 BRCA 2

BRCA2 periytyy autosomaalisesti dominantisti. Se sijaitsee geenissä 13 (13q13.1, frekvenssi 1/740). Siihen liittyy lisääntynyt rintasyöpäriski (45%) myös miehillä. Lisääntynyt syöpäriski on myös munasarjoissa, eturauhasessa, haimassa, sappirakossa, mahalaukussa ja ihossa (melanoma). Tuumoreiden kliininen kuva ja histologia ovat samanlaisia kuin sporadisissa syövässä.

22.3 Li-Fraumeni

Li-Fraumeni syndroomaan liittyy autosominen dominantti periytymistapa (TP53 geenin mutaatio; 17p13; frekvenssi 1/5000; syöpäriski 60–80%). Syndroomaan liittyy malignit tuumorit nuorilla, erityisesti pehmytkudossarkoomat. Syndroomaan liittyviä muita syöpiä ovat rintasyöpä, aivokasvaimet, leukemia ja adrenokortikaalinen karsinooma. Li-Fraumenin riskin arviointikriteerit ovat: sarkooma, jonka sairastumisikä on < 45 v ja mikä tahansa syöpä kahdella alle 45 v. sukulaisella (ensimmäisen asteen tai toinen voi olla toisen asteen sukulainen) tai yhdellä sukulaisista on myös sarkooma ilman ikärajoitusta.

22.4 Muut harvinaiset:

Cowden syndrooma: Autosominen dominantti (PTEN; 10q24; 1/250 000; riski 25-50%). Syöpäriskielimet: Iho, kilpirauhanen, paksusuoli, aivot.

Peutz-Jeghers: (STK11; 19p13.3; 1/25 000-300 000; riski 32–54%). Riskielimet: Intestinaali polypoosi; munasarjat; kohdunkaula; kives; haima.

Ataxia telangiectasia: (ATM, 11q22.3; 0.6 %; riski 23 %). Syndroomaan liittyy lymfoomat ja leukemiat, progressiivinen serebellaarinen ataksia; korostunut herkkyys säteilytutkimuksille.

Osa 2 Kuvantaminen

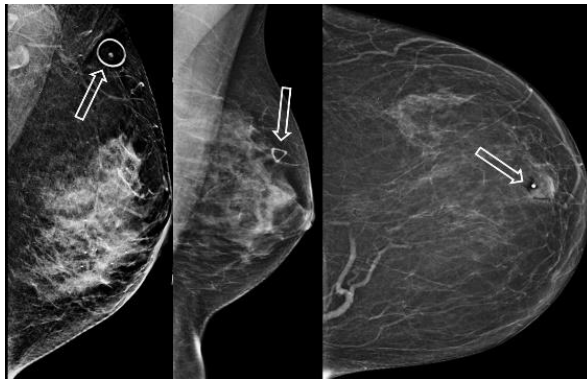
1. RADIOLOGISET TUTKIMUKSET

Mammografia on ensisijainen kuvantamismenetelmä rintaoireiden arvioinnissa. Nuorilla, alle 30-vuotiailla, raskaana olevilla ja imettävillä naisilla ensisijainen perustutkimus on aina UÄ.

Kliinisessä mammografiassa radiologin tulee olla läsnä tutkimuksen aikana, ohjeistaa tarvittavat lisäkuvat ja tarvittaessa tehdä jatkotutkimuksena rintojen UÄ. Hyvän kliinisen käytännön mukaista on tehdä kaikki kuvantamistutkimukset samalla potilaskäynnillä ja käynnin lopussa kertoa potilaalle tutkimustuloksesta.

Seulonnan varmistustutkimukset tehdään kliinisen mammografian periaatteiden mukaisesti ja lisäksi samalla käynnillä otetaan tarvittavat paksuneulanäytteet.

Oireilevasta rinnasta tai rinnan palpaatio- tai kuvantamislöydöksestä on pääsääntöisesti otettava 3 projektiota, niistä 2 ortogonaalista: kraniokaudaali- (CC); viisto- (MLO) ja sivuprojektiot (ML). Tämä on erityisen tärkeää, jos kyseessä on pieni mammografialöydös, jolloin on varmistettava, että se on sama kuin mahdollisesti UÄ:ssä ja/tai kliinisesti todettava muutos ([ACR-Guidelines](#)). Palpoituvat muutokset kannattaa merkata kumi- tai muovimerkillä iholle ennen kuvausta (kuva 2.1.1).



2.1.1 Standardoitu kuvamerkkaus: ihonluomet merkataan renkaalla; palpoituva alue kolmiolla ja jos nänniä ei saada profiiliin niin merkataan pienellä kuulalla.

Tiiviin rinnan alueella olevasta pesäkkeestä otetaan spotti- tai spottisuurenuskuva sekä muutoksen että sen reunojen arviointia varten tai vaihtoehtoisesti tomosynteesi esim. viisto- tai sivusuunnasta. Mikrokalkeista on

otettava aina sivukuva ja 2 ortogonaalista spottisuurenuskuvaa (NHS 2016). Näiden lisäksi tehdään täydentävä ultraäänitutkimus, ja sen ohjauksessa voidaan ottaa neulanäytteitä. UÄ-tutkimus tulee tehdä myös mikrokalkkilöydöksen vuoksi tutkittaville potilaille (EUSOBI 2018).

Maligniteettia epäiltäessä ja ennen syöpäleikkausta tulee kaikille potilaille tehdä täydellinen mammografia lisäkuvin (lisäprojektiot, spottikuvat, terveestä rinnasta 2-projektiota) sekä rintojen ja kainaloiden UÄ. Tarkoituksena on, että taudin laajuus kummankin rinnan ja kainaloiden alueella on selvitetty valmiiksi niin, että näiden tutkimusten perusteella hoitava lääkäri voi pääsääntöisesti tehdä tarvittavat hoitoratkaisut ja että potilas voi tarvittaessa mennä suoraan leikkaukseen.

Säteilyrasituksen minimoimiseksi, on myös hyväksyttävä, että alle 40 v naisten (ei riskiryhmiä!) ensisijainen rintatutkimus olisi UÄ, mikäli kliininen ongelma ei ole maligniteetin suhteen epäilyttävää esim. yksittäinen palpoituva resistenssi, joka ei ole kliinisesti malignisuspekti, kuten esim. kysta, lipoma tai fibroadenooma. Mikäli kokeneen rintaradiologin toimesta tehty UÄ viittaa selkeästi benigniin prosessiin ja PNB:ssa ei ole muuta epäilyttävää niin mammografian voi jättää tekemättä. Mikäli UÄ:ssa asia jää avoimeksi niin tulee aina ottaa mammokuvat ennen biopsiaa (EUSOBI 2018; ACR-Guidelines). UÄ-tutkimus voi myös olla ensisijainen tutkimus, mikäli mammografia on kuvattu 6kk sisällä (ACR-Guidelines).

Lähetteessä ja radiologin perustutkimusten lausunnossa tulee aina olla maininta seuraavista seikoista:

- Tarpeelliset esitiedot ja mahdolliset sairaudet lyhyesti
 - Sukuanamneesi ja mahdollisen syöpärisikin arviointi
 - Tutkimuksen syy
 - Kliininen status.
 - Rauhaskudoksen tiiviyys ja sen rakenne, tiiviysluokka (katso BI-RADS).
 - Löydöksen koko ja morfologia käyttäen BIRADS-luokitusta.
 - Löydöksen sijainti kvadrantin, kellotaulun ja syvyyssuunnassa kolmanneksen mukaan sekä sen etäisyys nännistä.
 - Muut rinnan löydökset, malignisuspekteissa muutoksissa mahdollisen multifokaalisuuden/multisentrisyyden arviointi. Mikrokalsinoosista ilmoitettava morfologian lisäksi jakauma ja mm onko kyseisellä alueella UÄ-löydöstä.
 - Vertailu vanhoihin tutkimuksiin.
 - Kainalon imusolmukestatus: Onko morfologisesti palpoituvia tai patologisia imusolmukkeita ja jos ei, niin onko vartijasolmukealueella korteksiltaan paksuntuneita solmukkeita (katso kohta 11).
 - Kontralateraalirinnan kliininen status, UÄ- ja mammografialöydökset.
- Mahdollisesti otetun biopsian PAD-vastaukset.

2. KIIREELLISYYSLUOKITTELU JA MAMMOGRAFIAINDIKAATIOT

Mammografia on säteilytutkimus ja se jaetaan kliiniseen mammografiaan ja seulontatutkimukseen.

Seulonta-asetuksen (339/2011) mukaan kunta on velvollinen tarjoamaan rintasyövän seulontaa mammografialla 50–69-vuotiaille naisille.

Kliinisen mammografian kuvantamisindikaatiot ja kiireellisyysluokittelu on kansallisesti ohjeistettu rintasyövän valtakunnallisessa diagnostiikka ja hoitosuosituksessa, yhteistyössä Suomen Rintaradiologit hallituksen kanssa, ja ovat seuraavat:

Päivystystyyppiset tilanteet:

- Septinen rintainfektio tai epäily rinta-absessista: päivystys-UÄ
- Epäily inflammatorisesta karsinoomasta: rinnan turvotus (appelsiini-iho), punoitus ilman kliinisiä mastiittioireita: Kiireellinen lähete; tutkimukset rintayksikössä (1-3 arkipäivää)

Kiireellinen mammografia (<2 viikkoa, tavoite <1viikko):

Epäily rintasyövästä

- uusi tai muuttunut kyhmy rinnassa tai kainalossa
- uusi nännin tai ihon vetäytyminen
- pitkittynyt nännin tai nännipihan ihottuma (mahdollinen Pagetin tauti)
- spontaanisti ilmaantunut verinen tai kirkas erite rinnasta

Ei-kiireellinen mammografia < 1 kk:

- rinnan tulehdus ei-imettävällä naisella (tulehduksen parannuttua, n 1 kk antibiootihoidon päättymisestä)
- yli kuukauden kestänyt rinnan jatkuva fokaalinen kipu
- miehen rinnan suureneminen/aristava kyhmy
- epäspesifi kyhmyisyys, joka säilyy seuraavan kuukautiskierron jälkeen

Ei-kiireellinen mammografia > 1 kk:

- rintasyöpäpotilaiden kontrollit oireettomille niin kauan, kun varhaisdiagnostiikasta katsotaan olevan hyötyä, eli korkeintaan 75 - 80 vuotiaaksi
- korkean rintasyöpäriskin omaavat potilaat, joille suositeltu säännöllistä seurantaa
- radiologin kirjallisesti suositamat kontrollit

Seulonnan kaltaisia tai riskeihin perustuvia tutkimuksia voi oireettomille henkilöille tehdä vain erityisellä perusteella. Mikäli kuvausindikaatio ei löydy yllä olevasta ohjeistuksesta niin pääsääntöisesti tutkimus ei ole indisoitu ja siitä, uuden säteilylain mukaan, on laadittava erityinen kirjallinen perustelu, esimerkiksi silloin kun potilas kuuluu riskiryhmään. Mikäli läheteessä ei ole perusteluja, tai lähetetiedoissa oikeutusperiaate ei täyty, niin radiologin on kuultava lähteen antajaa ja tämän jälkeen, mikäli tutkimukselle ei edelleenkään ole oikeutusta, tutkimusta ei tehdä. Esimerkin vuoksi, klinikko pyytää mammografiatutkimusta tehtäväksi oireettomille potilaille ennen rintojen pienennysleikkausta. Rintasyöpä on kuitenkin harvinainen tässä potilasryhmässä erityisesti alle 40 vuotiailla ([Lowes, 2018](#)). Suurin osa mahdollisista pienistä syövistä jää kuitenkin näkymättä ([Merckola-von Schantz, 2017](#)). Lisäksi on todennäköisempänä, että potilas joutuuikin turhiin lisätutkimuksiin, interventioihin ja seurantoihin hyvänlaatuisten muutosten vuoksi. Tällaisissa tapauksissa kuvantaminen ei ensisijaisesti edistä kuvattun potilaan terveyttä, jolloin mahdollinen haitta on suurempi kuin hyöty. Sen tyyppisiä tutkimuksia ei tulisi tehdä. Tuoreen suosituksen perusteella, oireettomalle yli 40 vuotiaalle voidaan tehdä mammografia preopertiivisesti ([Lowes, 2018](#)), mutta siitäkin huolimatta läheteessä tulee olla säteilylain edellyttämä kirjallinen perustelu.

3. THKR-MITTARISTO

Kirjoittanut Jonna Huusko, KYS-rintayksikkö

Suomen Radiologiyhdistys ry ja Suomen Röntgenhoitajaliitto ry ovat laatineet Mammografian kuvausoppaan, joka on tarkoitettu kaikille mammografian parissa työskenteleville. Opas sisältää mm. mammografiakuvien valtakunnalliset laatukriteerit, nk. THKR-mittariston. Kriteerit on laadittu Ison Britannian mammografiaseulonnan mittariston mukaan ja noudattaen Euroopan Unionin suosituksia. Laatukriteerien, -tarkailun ja -valvonnan lisäksi mammografiatyöryhmä on suositellut kuvausyksiköihin laatupalavereja 2 kertaa vuodessa kaikille ammattiryhmille (radiologit ja röntgenhoitajat).

Mammografioita kuvaavalle röntgenhoitajille on annettu suositus kuvata 200 mammografiakuva, 50 kliinistä asiakasta, ennen seulontamammografiakuvausten aloittamista. Seulontapätevyyden säilyttämiseksi röntgenhoitajan on kuvattava 200 kuvaa eli 50 asiakasta kuukausittain.

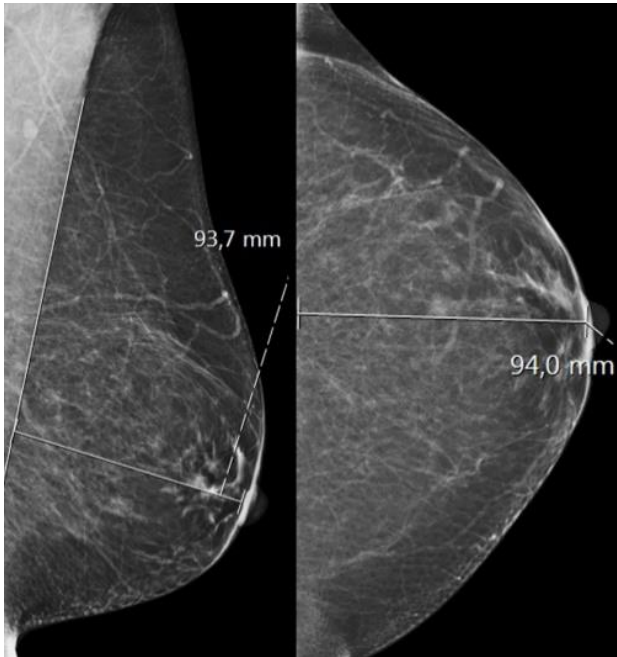
THKR- mittaristolla tehdään mammografian etu- ja viisto- kuvausprojektioiden laaduntarkkailua. Mittariston nimi tulee sen neljästä eri tasosta: Täydelliset-Hyvät-Kohtuulliset-Riittämättömät. Mittariston arviointikriteerien avulla pyritään analysoimaan kuvia ja siten ylläpitämään mammografiakuvien hyvää tasoa. Mittaristoa tulisi käyttää avuksi päivittäisessä työssä. Lisäksi niin seulontamammografioissa kuin kliinisissä mammografioissa työskentelevien röntgenhoitajien ottamia mammografiakuvia tulisi arvioida THKR- kriteerein vähintään kaksi kertaa vuodessa. Arviointitaulukon avulla arvioidaan jokaiselta 20 eri potilaan kuvat: 10 oikean rinnan etu- ja viistokuvaa sekä 10 vasemman rinnan etu- ja viistokuvaa.

Täydellisessä etukuvassa rinta on hyvin keskitetty, rinnan mediaaliosa ja osa kainaloalueesta näkyy mammografiakuvassa. Iso rintalihas näkyy ainakin osittain ja mamilla on profiilissa, jolloin mamillan takainen tila on arvioitavissa hyvin. Täydellisessä kuvassa on myös hyvä puristus, valotus on oikea ja kuvat ovat symmetriset. Kuvassa ei saa olla liike-epätarkkuutta, ihopoimuja tai artefaktoja. Nimikointi ja puolenmerkit ovat oikein.

Täydellisessä viistokuvassa näkyy koko rinta mammografiakuvassa, iso rintalihas vähintään nännin tasolle asti, rinta-vatsakulma (inframammaaripoimu) vapaana (suositus 90 asteen kulma) ja mamilla on profiilissa. Hyvä puristus mammografiakuvassa alentaa potilaan saamaa säteilyannosta, vähentää liike-epätarkkuuden mahdollisuutta ja geometrinen epätarkkuus vähenee eikä rakenteita projisoidu niin paljon päällekkäin. Täydellisissä kuvissa siis ei ole liike-epätarkkuutta, ihopoimuja tai artefaktoja. Valotus on oikea, kuvat symmetriset ja nimikointi ja puolimerkinnot ovat oikein.

Hyvissä kuvissa sallitaan laatupoikkeamina pienet, kuultavat ihopoimut tai rypyt, vähän epäsymmetrisyyttä ja iso rintalihas voi puuttua etukuvasta. Kohtuullisissa kuvissa laatupoikkeamat ovat suurempia: mamilla ei ole profiilissa, kuvassa on suuria ihopoimuja, kuvat ovat epäsymmetriset, viistokuvassa rintalihas ei näy mamillatasolle asti tai rinta-vatsakulma ei näy (90 asteen kulma).

Mamillan on oltava profiilissa vähintään yhdessä mammografiakuvaprojektiossa, että mamillan takainen tila voidaan luotettavasti arvioida. Mammografiakuvien riittävyttä voidaan arvioida mm. mittaamalla: nänni-lihaksen reuna (MLO) - nännikuvan takareuna (CC) = <1 cm, eli mittaero ei saisi olla yli 1 cm saman rinnan cc- ja viistokuvaprojektioiden välillä (kuva 2.3.1).



2.3.1. Posteriorinen nännilinja: kohtisuorassa lihaksen reunaan MLO:ssa ja kohtisuorassa kuvan reunaan CC:ssa

Mammografiakuvat ovat riittämättömät, jos kuvasta osa rinnasta puuttuu tai kuva on yli- tai alivalottunut. Kuva on riittämätön myös, jos puristusta ei ole tarpeeksi ja kuvassa on liike-epätarkkuutta tai jos kuvasta puuttuvat nimikointi ja puolenmerkki.

Valtakunnallisten laatukriteereiden mukaan täydellisiä ja hyviä mammografiakuvia pitäisi olla 75% tai enemmän, kohtuullisia 22% tai vähemmän ja riittämättömiä 3% tai vähemmän. Kokonaiskuvamäärästä mammografiakuvia saisi uusia korkeintaan 2% verran.

Yksityiskohtaiset tiedot varsinaisista mammografialaitteiden laadunvalvontatesteistä ja menetelmistä löytyvät säteilyturvakeskuksen oppaasta ([Mammografialaitteiden laadunvalvontaopas, 2014](#)) STUK:n sivuilta osoitteesta: <https://www.stuk.fi/julkaisut/stuk-opastaa>

4. RINTASYÖVÄN SEULONTA

Seulontatutkimukset tehdään oireettomalle väestölle. Satunnaistetusti suoritettujen seulontamammografiatutkimukset yli 30 vuoden aikana ovat todistaneet, että naisten kuolleisuus rintasyöpään vähenee seulonnan ansiosta. Ainoastaan yhdessä [kanadalaisessa](#) (Miller, 2014) seulontatutkimuksessa hyötyä ei saavutettu, mahdollisesti johtuen tutkimuksen randomointitavasta, huonosta mammografiatutkimuksen laadusta ja lyhyestä seulontakierroksesta.

Suomalaisessa FinOHTA- raportissa vuodelta 2000 on tehty katsaus mammografiaseulonnan vaikuttavuustutkimuksiin. Päivitetystä raportista ([THL, 2006](#)) seurantatulokset osoittavat, että mammografiaseulonta vähentää rintasyöpäkuolemia, mutta vaikutus on pienempi kuin arvioitiin viisi vuotta aikaisemmin. Seurantatulosten mukaan seulontaan kutsutuilla yli 50-vuotiailla naisilla rintasyöpäkuolemien määrä on noin 22 % pienempi kuin niillä, joita ei kutsuta seulontaan.

Tilastollisissa analyyseissä hyöty on laskettu kaikille seulontaan kutsutuille, vaikka kaikki eivät ole osallistuneet seulontaan. Esimerkiksi Ruotsissa kaikissa yhdeksässä läänissä tehdyissä tutkimuksissa kuoleman aleneminen oli 27 % kaikista kutsutuista ja seulontaan osallistuneilla arvioitu hyöty oli peräti 39 %.

Rintasyövän seulonnan hyödyt eivät ole kuitenkaan itsestään selvä asia, vaan kiistely tuloksista ja menetelmistä jatkuu. Tunnetuimmat seulontaa kritisoineet tutkijat ovat Zahl, Gøtzsch ja Jørgensen Cochrane-keskuksesta. Katsauksissa ja julkaisuissa tutkijat ovat kyseenalaistaneet rintaseulonnan konseptin ja randomoitujen tutkimusten tuloksia.

Seulonnessa löytyy hyväennusteisia syöpiä, jotka eivät välttämättä tule oireisiksi tai lyhennä elinaikaa. Näiden syöpien toteaminen on ns. yli diagnostiikka ja voi johtaa ylihoitoon altistaen naisen mahdollisille komplikaatioille. Arviot yli diagnostiikasta vaihtelevat riippuen siitä millä kannalla tutkija on ja siitä, miten seulontatulokset on arvioitu. [Jørgensenin ja Gøtzschen](#) (2009) tutkimuksessa 52% seulonnassa todetuista syöivistä on arvioitu edustavan yli diagnostiikkaa eli väestössä joka kolmas rintasyöpä olisi yli diagnosoitu. Tanskalaisessa seulontaohjelmassa yli diagnostiikka oli arvioitu pienemmäksi (33%, väestössä joka neljäs ([Jørgensen, 2009](#))). Tanskalaisessa seulonnassa oli vähemmän osallistujia, vähemmän varmistustutkimuksia ja vähemmän DCIS-muutoksia kuin muissa tutkimuksissa. Samaa aineistoa analysoidessaan tanskalaiset tutkijat eivät olleet aikaisemmin löytäneet viitettä merkittävästä invasiivisen syövän yli diagnostiikasta ([Svendsen, 2006](#)). [Duffy/ Tabar ym](#) tutkimuksen mukaan seulonnan yli diagnostiikka ei ole merkittävää ollen 1-5% luokkaa. Tuoreemmassa julkaisussa ([Duffy / Tabar, 2010](#)) arvioidaan, että Ruotsin ja Englannin seulontaohjelmatulosten analyysin perusteella jokaista yli diagnosoitua syöpää kohden on 2-2,5 naista pelastunut rintasyöpäkuolemalta.

Seulonta ei kuitenkaan löydä kaikkia syöpiä. Seulonnan haittana voidaan pitää myös turhat epäilyt poikkeavuudesta, jotka johtavat varmistustutkimuksiin (ns. väärät positiiviset löydökset). Seulontakuivissa näkyy usein muutoksia, jotka jatkotutkimuksissa kuitenkin todetaan hyvänlaatuisiksi. Jatkotutkimukset ja niiden

odottelu aiheuttavat tarpeeton huolta ja vaivaa. On myös arvioitu, että rinnan altistaminen säteilylle seulonnassa voi aiheuttaa 1–2 rintasyöpäkuolemaa miljoonaa seulottua naista kohden.

Rintasyöpäseulonnan vaikutus kuolleisuuteen on kiistanalaista. Pohjoismaisen Cochrane-keskuksen julkaisun (2012) mukaan seulomalla 10 vuoden ajan säännöllisesti 2000 naista, välttää yksi heistä rintasyöpäkuoleman, koska syöpä havaitaan seulonnalla aikaisemmin. Itsenäinen englantilainen paneeli on kuitenkin kritisoinut Cochrane-keskuksen tulosta. Heidän arvionsa mukaan Isossa Britanniassa ehkäistään yksi rintasyöpäkuolema kutsumalla 235 naista seulontaan ja seulomalla vähintään 180 naista (todelliset osallistujat) 20 vuoden ajan, jolloin saavutetaan n 20 % vähenemä kuolleisuudessa.

Suomessa tuoreessa rintasyövän valtakunnallisessa diagnostiikka ja hoitosuosituksessa todetaan, että seulonnassa yli diagnostiikan määrästä on voitu tehdä vain arvioita, eikä sen ole katsottu ylittävän mammografiaseulonnan hyötyjä. Rintasyöpäkuolleisuuden aleneminen Suomessa oli 22 % seulontaan kutsutuilla ja 28 % seulontaan osallistuneilla (Sarkeala, 2008). Julkaisun johtopäätöksissä todetaan, että mammografiaseulonta Suomessa on ollut vaikuttavaa ja lisää rintasyöpäkuolemia voidaan todennäköisesti ehkäistä laajentamalla seulonta 60–69 vuotiaiden ikäluokkiin.

Rintasyöpäseulonnat ovat Suomessa asteittain laajentuneet koskemaan myös 60–69-vuotiaita naisia. Seulonnassa löydetty syövät ovat yleensä pienempiä ja useammin kinalonegatiivisia kuin seulonnan ulkopuolella todetut syövät. Ne ovat usein myös biologiselta profiililtaan hyväennusteisia (esim. ER-positiivisia, HER-negatiivisia ja matala-asteisia syöpiä, joilla on matala Ki-67). Suomessa vähintään joka kolmas kaikista rintasyöivistä todetaan seulonnassa. Vuonna 2015 seulonnasta on löytynyt 2071 rintasyöpää kun tilaston mukaan sairastuneita oli 5161. Seulontaan osallistuneilla n. 65% rintasyöivistä löytyy seulonnassa ja loput 35 % ovat ns. intervallisyöpiä. Syöpärekisterin tietojen mukaan rintasyövän seulontaohjelmassa kutsuvuonna 2016 varmistustutkimuksiin kutsuttiin 3 % ja kirurgiseen hoitoon lähetettiin 0.8 % seulotuista. Malignilöydös todettiin 0.6 % :lla seulotuista. Kutsutuista reilut 82% on osallistunut rintasyöpäseulontaan.

Tuoreessa kotimaisessa T. Lehtimäen väitöstutkimuksessa todettiin, että seulonnassa löydettyissä rintasyövyissä esiintyi enemmän hyväennusteisia molekulaarisia alatyyppejä, kuin seulonnan ulkopuolella todetuissa syövyissä. Kymmenen vuoden seurannassa seulonnassa löydetty syövät olivat lähettäneet etäpesäkkeitä merkittävästi vähemmän kuin samankokoiset, muulla tavoin diagnosoidut rintasyövät. Seulonnan ennusteellinen hyöty säilyi myös pidemmällä, yli 15 vuoden seuranta-ajalla, eivätkä kasvaimien tunnetut biologiset eroavaisuudet selittäneet kokonaan seulonnan ennusteellista hyötyä.

Tiiviissä rinnassa on paljon rintakudosta, joka usein peittää mahdollisen tuumorin, jolloin se voi jäädä mammografiassa näkymättä. Tuumori voi kasvaessaan tulla palpoituvaksi ja löytyä seulontojen välissä, jolloin kyseessä on ns. intervallisyöpä. Mammografian sensitiivisyys on selkeästi riippuvainen rintarauhaskudoksen määrästä; rasvarinnassa se on lähes 100 %, mutta erittäin tiiviissä rinnassa vain n. 30-48%.

Tiivis rinta on myös itsenäinen rintasyövän riskitekijä. Erittäin tiiviissä rinnassa rintasyöpäriski nousee 4-6-kertaiseksi matalatiheyksiseen rintakudostyyppiin nähden (ns. rasvarinta). Tämän vuoksi USA:ssa on muutamassa osavaltiossa säädetty laissa, että mikäli mammografiassa rintojen

tiiviyssaste on yli 50% tulee tästä informoida naista. Tavoitteena on, että nainen keskustelisi omalääkäriänsä kanssa todellisesta riskistään ja jatkotutkimusten tarpeesta. Lainsäädäntö USA:ssa tulee vääjäämättä lisäämään lisätutkimusten määrää muilla kuvantamismodaliteeteilla (UÄ; MRI, Tomosynteesi) seulontatarkoituksella.

Vaikka tiivis rinta on rintasyövän riskitekijä, niin ei ole osoitettu, että rintasyöpä tiiviissä rinnassa olisi aggressiivisempi kuin matalatiheyksisessä rinnassa. Aiemmat yksittäiset julkaisut ovat tulkinneet mammografiassa näkyvän rintakudostiiviyyden yhteyttä ennusteeseen. Tutkimustulokset ovat olleet osin ristiriitaisia eikä vakuuttavaa tilastollista eroa ole löytynyt. Tutkimuksissa on kuitenkin useita sekoittavia tekijöitä, jotka vaikeuttavat tulkintaa. Merkittävin niistä on mammografian rauhaskudoksen tiheyden tulkintakriteereiden eroavaisuus eri tutkimusten välillä.

KYS:n omien tutkimustietojen perusteella syöpä rasvarinnassa on tilastollisesti merkittävästi huonoennusteisempi kuin tiiviissä rinnassa. Tulosten perusteella hyvin matala rintarauhaskudoksen tiiviyys oli itsenäinen rintasyövän ennustetta huonontava tekijä (sekä tautivapaa- että kokonaiselinaika). Naisista, joilla rintarauhaskudoksen tiiviyys oli hyvin matala, (alle 10 %), ainoastaan 70,7 % oli kuuden vuoden jälkeen elossa. Sen sijaan naisista, joilla rauhaskudoksen osuus ylitti 10 %, 87,7 % oli elossa. Rintarauhaskudoksen matalampaan tiivyyteen liittyi siis myös kasvainten suurempi aggressiivisuus. Tilastollinen merkitsevyys säilyi myös monimuuttuja-analysissa, jossa huomioitiin mm. potilaiden ikä, menopausaalinen status ja obesiteetti.

Tomosynteesin avulla tehty seulonnat parantavat seulonnan sensitiivisyyttä samalla kuin vähentävät varmistustutkimuksia verrattuna pelkkään 2D-mammografiaan (Skaane, 2014, Houssami, 2013, Zackrisson, 2018). Kuitenkin, tuoreessa meta-analysissa tämä jälkimäinen tulos ei ollut yhteneväinen kaikissa tutkimuksissa, sillä varmistustutkimukset lisääntyivät Euroopassa (+0,5%; vaihteluväli 0,1-1,2) mutta vähenivät USA:ssa (-2,9%, vaihteluväli -3,5 to -2,4) (Marivovich, 2018). Toistaiseksi tomosynteesiseulonta ei ole merkittävästi vähentänyt intervallisyöpien määrää (Skaane, 2018). Tomosynteesikuvien tulkintaa vaatii myös selkeästi enemmän aikaa kuin 2D mammografia ja näin ollen tehokkuus kärsii (Caumo, 2018).

Automatisoitu rintojen 3D-UÄ (ABUS) on uusi kehittyvä kuvantamismenetelmä, joka tuottaa kolmiulotteista UÄ-kuvaa. Menetelmän ensisijainen käyttö on rintasyövän seulonnassa (Rella, 2017) mutta tutkimustarkoituksiin on myös käytetty muulla kliinisellä indikaatiolla. Päinvastoin kuin perinteinen UÄ, ABUS:ssa tutkimus on standardoitu, jolloin toistettavuus on hyvä ja tutkimus on riippumaton tutkimuksen tekijästä. Kuvantamiseen tarvittava aikaa on n 10-15 minuuttia ja kuvausaika on riippuvainen rinnan koosta. Tulkinta vaatii aikaa ja kokemusta sillä menetelmään liittyy omat rajoitukset ja artefaktat (Kim, 2018). Lisätutkimuksia menetelmän käytöstä ja mahdollisista eduista ja haitoista kuitenkin vielä tarvitaan erityisesti lisätutkimuksena mammografian lisäksi tiiviissä rinnassa (EUSOBI, 2018).

Perinteistä UÄ tutkimuksen käyttöä tiiviin rinnan seulontamenetelmänä on tutkittu niukasti. Meta-analysin mukaan (Nothacker, 2009), julkaisujen rajoitukset huomioon ottaen, sen avulla löytyy 0.32 % (0.23 % -0.41 %) syöpiä, jotka eivät näy mammografiassa (vertailun vuoksi mammografiaseulonnoissa syöpien toteamisprosentti vaihtelee välillä 0.4 % - 0.9 %). Suurin osa UÄ:ssa todetuista syöivistä löytyi tiivistä rinnasta (tiiviyssaste yli 50 %). Tuumorit olivat kooltaan

keskimäärin 9.9 mm, 94 % niistä oli invasiivisia ja 90 % kainalonegatiivisia. UÄ:ssä todetuista muutoksista biopsoitiin 2.3 % -4.7 %. Niiden PPV oli 8.4 % -13.7 % tarkoittoa käytännössä, että vain joka kymmenes biopsoitu muutos oli syöpä. UÄ tutkimus löytää myös enemmän syöpiä tiiviissä rinnassa kuin tomosynteesi, tosin selkeästi matalan spesifisyyden kustannuksella ([Tagliafico, 2018](#)).

ACRIN 6666 prospektiivisessä monikeskustutkimuksessa ([Berg, 2008](#)) riskiryhmän seulontapotilaille (yli puolella oli anamneesissa rintasyöpä; <1 % BRCA) tehtiin radiologin toimesta rintojen UÄ-tutkimus. Mammografialöydöksen perusteella UÄ-varmistukseen kutsuttiin 10.5 % potilaista, joista 3.1 % biopsoitiin. Syöpiä löytyi 0.71 %. Mammografian diagnostinen tarkkuus oli 0.76 % ja yhdistettynä UÄ tutkimukseen 1.18 %. Seulonnän sensitiivisyys nousi 79 %:sta 91 %:iin (pelkästään UÄ:n sensitiivisyys oli 80 %). Biopsian PPV oli mammografiaseulonnalla 22.6 % ja UÄ:llä 8.9 %. Tiiviissä rinnassa mammografiaseulonnän sensitiivisyys oli 50 % ja yhdistettynä UÄ-tutkimukseen 77.5 %.

UÄ-tutkimuksen lisääminen mammografiaseulontaan selkeästi parantaa sensitiivisyyttä, mutta samalla se nostaa kustannuksia kaksinkertaistaen varmistustutkimusten tarpeen ja lisäämällä turhia toimenpiteitä. Vaikutus tautivapaaseen aikaan, eloonjäämiseen, elämänlaatuun tai kokonaiskustannuksiin on avoin. Intervallisyöpiä ko. tutkimuksessa oli 20 %, joista kaikki olivat kainalonegatiivisia, joten jää mietittäväksi, olisiko varhaisemmalla diagnostiikalla UÄ:n avulla sittenkin merkitystä? Toistaiseksi ei ole arvioitu, miten paljon lisäseulonta lisää ylidagnostiikkaa ja ylihoitoa. Nykytietämyksen mukaan UÄ -seulonta on tarkoituksenmukaista esim. korkean syöpärisin potilaille MRI:n sijaan, jos MRI:ta ei ole saatavissa tai sitä ei voida tehdä.

ACRIN-tutkimuksen jatkotutkimuksena lisäksi arvioitiin MRI:n rooli ([Berg, 2008](#)) keskiasteen riskin omaavien naisten seulonnassa. Tutkimukseen osallistuvilla naisilla oli mammografisesti tiiviit rinnat (tiheysaste yli 50 %). Mammografialla ja UÄ:llä todettiin rintasyöpiä 1.14%:lla seulotuista; varmistustutkimukset (vt) tehtiin 16.3%:lle ja biopsia (b) 6.2 %:lle. MRI:lla syöpiä todettiin 2.29 % (vt=26 %; b=8.5%) ja kaikilla kolmella modaliteetilla syöpiä todettiin 2.61 % seulotuista (vt=36.3 %; b=13.2 %). Kolmen seulontakierroksen välissä löytyi 20 intervallisyöpää, joista 11 löytyi ennen MRI seulontaa ja 9 todettiin MRI:ssa sen jälkeen, kun mammografia ja UÄ oli tulkittu normaaleiksi.

Kolmen seulontakierroksen jälkeen UÄ lisäsi rintasyövän toteamista keskimäärin 0.43 % ja MRI 1.47%. Ko. tutkimustulostenkin perusteella on selvää, että lisäseulonnalla löytyy enemmän pieniä syöpiä, mutta samalla toimenpiteiden määrä kasvaa ja seulonnasta aiheutuvat haitat ja kustannukset lisääntyvät. MRI:ta ei toistaiseksi suositella seulontatutkimuksena naisille, joiden elinikäinen rintasyövän riski on <20–25%.

5. BI-RADS: BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM

Rintasyövän diagnostiikan nopea kehitys viime vuosikymmenen aikana on tuonut paineita luoda ja käyttää kuvantamisessa standardisoitua terminologiaa ja raportointijärjestelmää. Järjestelmän tulisi olla selkeä, helppo ja toistettavissa. Mammografian lisäksi rintoja kuvannetaan UÄ:llä ja MRI:lla, tällöin sanaston tulisi olla kaikille menetelmille yhdenmukainen ottaen huomioon menetelmien fysikaaliset ominaisuudet. Yhdenmukaisen järjestelmän ansiosta radiologin lausunto tehdyistä tutkimuksista olisi ymmärrettävissä ilman kuvien katselutarvetta. Lisäksi järjestelmä helpottaa kommunikointia radiologien ja muiden erikoisalojen asiantuntijoiden välillä. Johdonmukaisessa lausunnossa tulisi olla myös johtopäätöksiä ja suosituksia tarpeellisista jatkotoimenpiteistä, joiden tulisi noudattaa samaa sovittua, näyttöön perustuvaa standardia. Tämän avulla eri keskuksissa tehdyt tutkimukset ja saadut tulokset olisivat vertailukelpoisia.

Amerikkalainen BI-RADS (breast imaging, reporting and data system) on luotu joustavaksi ja dynaamisesti kehittyväksi järjestelmäksi, joka on vastannut yllä oleviin vaatimuksiin. Neljäs painos (ACR 2003) jo sisälsi standardisoidun sanaston erikseen mammografialle, ultraäänelle ja MRI:lle. Uusittu, [BIRADS:n viides painos](#) on ilmestynyt v 2013. BI-RADS-luokituksen käyttö rinnan kuvantamistuloksen raportoinnissa antaa nopeasti ja selkeästi lukijalle kuvan maligniteettipäilyn asteesta korostaen tutkimuksissa todettujen muutosten positiivista ennustearvoa (PPV).

BI-RADS:n käyttö on yleistynyt maailmanlaajuisesti, se on käännetty mm. kroatian, ranskan, saksan, mandariini -kiinan, portugalil, romanian, venäjän ja espanjan kielille ja sen käytön yleistymisen myös Suomessa olisi toivottavaa. Tavoitteena olisi, että kaikkialla Suomessa tutkitaan potilaita ja raportoidaan tutkimuksia samojen periaatteiden mukaisesti. Kansainväliset julkaisut tehdään pääsääntöisesti uusien BI-RADS-kriteerien mukaisesti. Lisäksi eurooppalaisen asiantuntijasuosituksen mukaan rintadiagnostiikkaa tekevän radiologin tulisi olla perehtynyt ja päteväytynyt BI-RADS:n käyttöön. ([Cataliotti, 2007](#)). Pesäkkeiden tutkimus- ja seurantastrategia ovat samanlaisia sekä eurooppalaisessa että amerikkalaisessa suosituksessa. Pieni ero on kuitenkin olemassa tiettyjen mikrokalsinoosimuutosten luokittelussa, minkä tavoitteena on vähentää amerikkalaisessa seulontajärjestelmässä esiintyvää yli diagnostiikkaa. Erot ovat kuitenkin varsin vähäiset.

Ohjeiston lisäksi BI-RADS sisältää tiedonkeruulomakkeita, joiden avulla jokainen radiologi tai seulontakeskus voi esimerkiksi auditoida ja seurata omia henkilökohtaisia tuloksiaan. Tämä edellyttää erillisiä tietokonejärjestelmiä ja ohjelmia, jotka eivät tällä hetkellä ole käytössä Suomessa. Atlas-osiossa on kuvaesimerkkejä erilaisista termeistä ja niiden tulkinnasta.

Ohjeiston alussa korostetaan rintojen omaehtoisen tarkkailun ja tutkimisen tärkeyttä, vaikkakin tieteellinen näyttö sen tehokkuudesta puuttuu. Lisäksi korostetaan, että vaikka mammografia ja UÄ ovat hyödyllisiä rintasyövänsairauksien diagnostiikassa, niin radiologiset tutkimukset eivät aina varmuudella poissulje

rintasyövän mahdollisuutta. Kolmoisdiagnostiikan tärkeyttä korostetaan. Osa palpoituvista rintasyövistä voi olla sekä mammografiassa että UÄ:ssä negatiivisia. Epäilyttävän kliinisen löydöksen tulisi johtaa jatkoselvittelyyn negatiivisesta mammografiasta ja UÄ:stä huolimatta, koska maligniteetin mahdollisuus voi olla 0.1 % –4 % luokkaa.

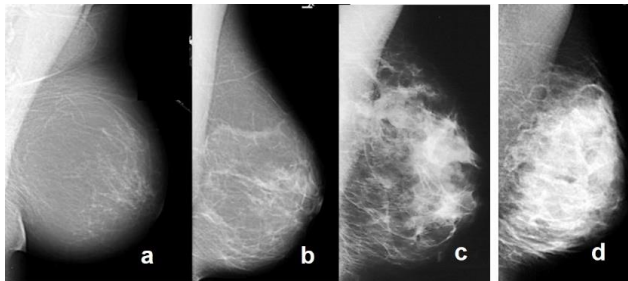
Mammografian sensitiivisyys on riippuvainen rintarauhasen tiivyydestä ja voi laskea 100 %:sta rasvoittuneessa rinnassa 45 %:iin tiiviissä rinnassa ([Berg, 2004](#)). Rintarauhasen tiivis rakenne on myös yhteydessä lisääntyneeseen rintasyöpäriskiin ([McCormack, 2006](#)). Tämän vuoksi suoritettujen tutkimusten lausunnoissa tulisi olla maininta rintarauhasparenkyymin rakenteesta ja sen tiivyydestä. Lausunnossa tulisi myös olla maininta löydöksistä, vertailu vanhoihin tutkimuksiin ja loppulausunnossa arviointiluokitus alla olevan taulukon mukaisesti.

BI-RADS luokitus rinnan kuvantamisessa

Luokka 0	Arviointi on kesken. Arviointia varten tarvitaan lisäkuvia/tutkimuksia ja/tai aikaisempia mammografiakuvia vertailuun.
Luokka 1	Negatiivinen, ei huomautettavaa.
Luokka 2	Hyvänlaatuinen löydös: voidaan luokitella tyypillisen ulkonäön perusteella luotettavasti hyvänlaatuisiksi.
Luokka 3	Todennäköisesti hyvänlaatuinen. Suositellaan lyhyen aikavälin seurantaa (maligniteettiriski alle 2 %)
Luokka 4	Epäilyttävä löydös. Biopsia aiheellinen. 4a: Lievä maligniteettiepäily (PPV: $>2\text{--}\leq 10\%$) 4b: Kohtalainen maligniteettiepäily (PPV: $>10\text{--}\leq 50\%$) 4c: Kohtalaisen vahva maligniteettiepäily ($>50\text{--}<95\%$)
Luokka 5	Erittäin vahva maligniteettiepäily/melkein varmasti maligni. Syövän todennäköisyys on $\geq 95\%$. Asianmukaisiin toimenpiteisiin ryhdyttävä.
Luokka 6	Biopsialla vahvistettu maligniteetti. Asianmukaisiin toimenpiteisiin ryhdyttävä.

Rintakudoksen tiivys mammografiassa (kuva 2.5.1)

- a** Lähes täysin rasvoittunut
- b** Hajallaan olevat sidekudos- ja rauhassaarekkeet
- c** Epätasaisen tiivis, joka voi peittää näkyvistä pieniä pesäkkeitä
- d** Erittäin tiivis, joka alentaa mammografian herkkyyttä



2.5.1 Rinnan tiivys mammografiassa

5.1 BI-RADS ja mammografia

Rintarauhaskudoksen tiiviyssasteen ilmaisu on uudessa BIRADS:ssa muuttunut. Aikaisempi luokitus jaettiin prosentuaalisesti neljänneksiin (< 25 %; 25–50 %, 50–75 %; >75 %). Muutoksen taustalla on tarve korostaa kudostiivyyden peittämisvaikutuksen merkitystä ja sen vaikutusta sensitiivisyyteen. Tiiviyttä voidaan arvioida silmämääräisesti 2D mammografiakuvista. Mikäli rintojen välillä on tiiviyseroja, niin luokka määräytyy tiiviimmän rinnan arvion perusteella. Tarkempi menetelmä on kuitenkin määrittää rintarauhaskudoksen volyymi kvalitatiivisesti 3D menetelmillä, mutta nämä ovat toistaiseksi käytössä lähinnä tutkimustarkoituksissa.

5.1.1 Pesäke

Pesäke on ainakin kahdessa suunnassa näkyvä konveksia reunaa omaava kolmiulotteinen muutos. Englannin kielessä käytetty sana density voi tarkoittaa sekä tiivistymää että tiiviyttä/ tiheyttä. Rintarauhaskudokset näkyvät mammografiassa tiivistyminä, mikä on säteilytutkimuksen ominaisuus eli tiivistymä ei ole varsinaisesti patologinen mammografialöydös. Sekaannusten välttämiseksi ja koska pyrkimyksenä on käyttää samankaltaista sanastoa kaikilla kuvantamismenetelmillä, tiivistymän tilalla tulisi käyttää pesäke-termiä (mass). Muutosta, joka ei täytä pesäkkeen kriteereitä, kutsutaan asymmetriaksi.

Pesäke voi olla muodoltaan pyöreä, ovaali tai epäsäännöllinen. ”Lobuloitunut pesäke”-nimi on poistunut ja muutoksia, joissa on 2-3 pehmeää makrolobulaatiota, kutsutaan ovaaleiksi pesäkkeiksi. Mikrolobulaatio on epäilyttävä piirre kaikissa kuvantamismenetelmissä ja sen nimitys on säilynyt.

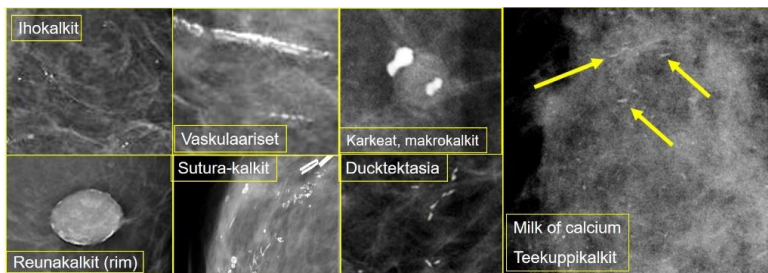
Pesäkkeen reuna voi olla tarkkarajainen (tiivin rauhaskudoksen alueella reunasta näkyvä vähintään 75 % tarkkarajaisena), peittyneenä (>25 %), mikrolobuloitunut, epätarkkarajainen tai spikulainen.

Pesäkkeen tiiviyys on myös mainittava ja verrattaessa rintarauhaskudokseen se voi olla tiivis, parenkyymin kanssa saman tiheyksinen, matala tai rasvaa sisältävä.

5.1.2 Mikrokalkit

Mikrokalsinoosin arviointi mammografiassa voi olla haasteellista.

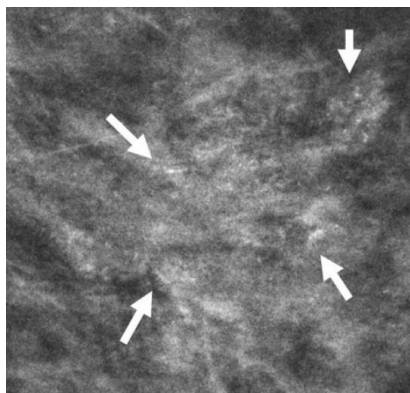
Mikrokalsinoosin arvioinnissa tulisi aina huomioida niiden koko, tiheys, muodon ja koon vaihtelu sekä jakauma. Ohjeistuksessa on erilaisia kuvia hyvänlaatuisista kalkeista ja niiden terminologiasta (kuva 2.5.2).



2.5.2 Tyypilliset erilaiset hyvänlaatuiset kalkit ja niiden terminologia.

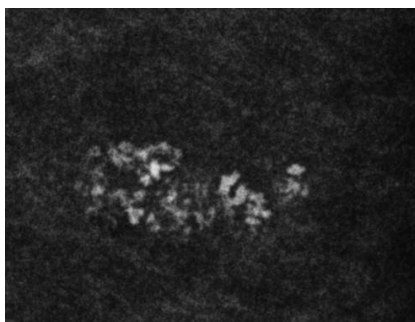
Epäilyttävät mikrokalkit jaetaan seuraaviin ryhmiin:

-Amorfiset: utuisia, huonosti rajautuvia, eikä niiden muotoa voi tarkemmin arvioida (kuva 2.5.3), PPV 21 %, bilateraalisenä ovat yleensä benignejä, mikäli spottisuurennuksessa ei ole epäilyttäviä piirteitä, BI-RADS 4b



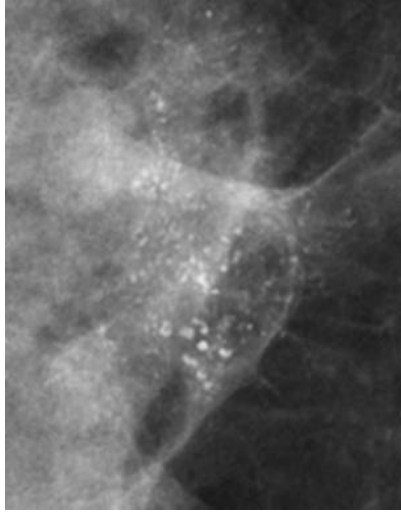
2.5.3 Amorfiset mikrokalkit

-Karkeat heterogeeniset (coarse heterogenous, kuva 2.5.4): koko yleensä 0.5-1 mm, PPV: 13 %, BI-RADS 4b



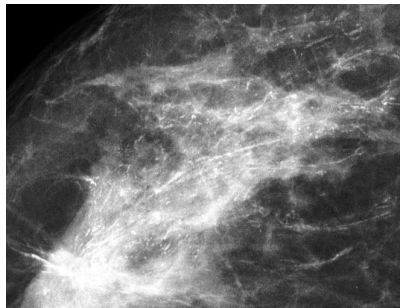
2.5.4 Karkeat heterogeeniset mikrokalkit

-Hennot (pienet) pleomorfiset (fine pleomorphic, kuva 2.5.5): koko yleensä alle 0.5 mm, PPV 29 %, BI-RADS 4b. Epäilyttävä jakauma nostaa luokitusta.



2.5.5 Hennot pleomorfiset

-Hennot lineaariset tai haarautuvat (fine linear/ fine linear branching; kuva 2.5.6): koko alle 0.5 mm, PPV 70% jopa ilman epäilyttävää jakaumaa, BI-RADS 4c (tietyissä tilanteissa BI-RADS 5).



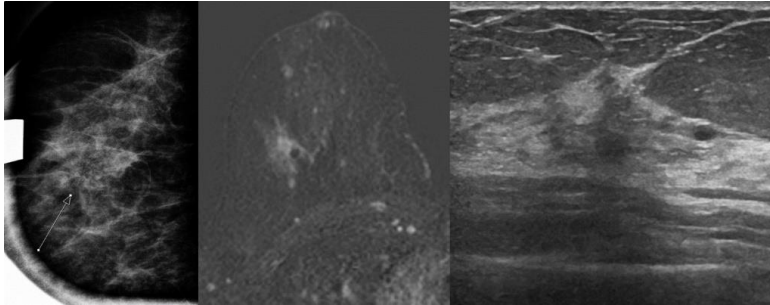
2.5.6 Hennot lineaariset ja haarautuvat mikrokalkit

Mikrokalsinoosin arvioinnissa otetaan huomioon kaikki em. morfologiset piirteet, joiden perusteella tehdään lopullinen luokitus. Esim. lineaariset ja pleomorfiset mikrokalkit ovat vahvemmin malignisuspekteja ja karkeat heterogeeniset vähiten, kuitenkin heterogeenisten kalkkien lineaarinen jakauma nostaa luokitusta ja lisää maligniteettiepäilyn astetta. Sama koskee muitakin hyvänlaatuisia kalkkeumia, jos niiden jakauma on esim. lineaarinen tai segmentaalinen (paitsi tankomaisia "rod-like"-tyyppisiä kalkkeja, joiden vanha nimitys oli plasmasolumastiittikalkit). Mikrokalsinoosiryhmän (grouped distribution, klusteri-sana poistettu käytöstä) koon yläraja on nyt nostettu yhdestä kahteen cm:iin. Yli kahden cm alueella olevaa mikrokalkkijakaumaa nimitetään regionaaliseksi. Diffuusit pistemäiset tai pyöreät

kalkkeumat ovat benignejä (pistemäiset kalkkeumat ovat < 0.5 mm ja pyöreät > 0.5 mm).

5.1.3 Rakennehäiriöt

Rakennehäiriöt voivat olla säteittäisiä, lineaarisia ja/tai spikulaisia rakenteita ilman pesäkettä tai aikaisempaa leikkausta. Ne voivat liittyä myös paikalliseen asymmetriaan tai pesäkkeeseen ja vaativat aina lisäselvittelyä maligniteetin poissulkemiseksi. Biopsia on aiheellinen (katso kohta 13.3)

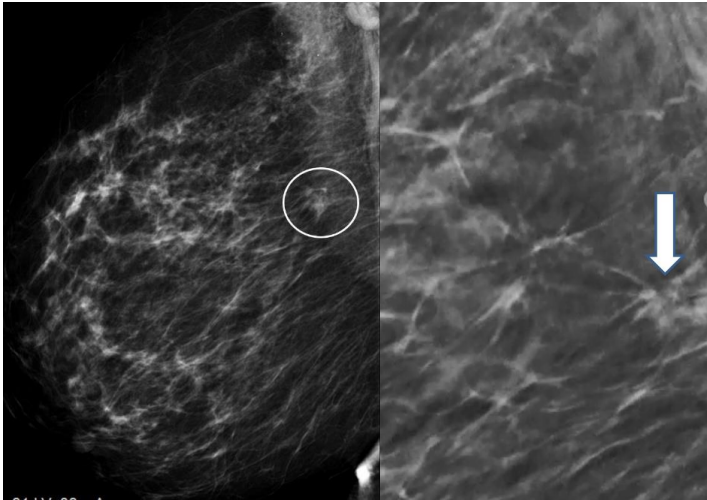


2.5.6 Oireettoman naisen seulontalöydöksenä oli rakennehäiriö, jonka alueella MRI:ssä oli massan tehostuma ja UÄ:ssä rakennehäiriö. PAD:ssa radial-scar ja ADH.

5.1.4 Asymmetriat

Asymmetria jaetaan alla olevan taulukon mukaisesti neljään osaan. Tavallinen asymmetria näkyy yhdessä projektiossa, kun muut asymmetriat näkyvät vähintään kahdessa. Asymmetrioissa tai niiden läheisyydessä ei ole kalkkeutumia tai rakennehäiriöitä ja muutosalueen palpaatio- ja UÄ-löydökset tulisivat olla negatiivisia. Asymmetrioita tulisi aina verrata vanhoihin mammografiakuviin; tavallisesti ne ovat kudosten summatioartefaktoja. Seulontatutkimuksessa tyypillinen hyvänlaatuinen asymmetrinen kudossaareke voidaan radiologin harkinnan mukaan primaaristi luokitella BI-RADS 1:ksi. Diagnostisessa mammografiassa asymmetrian PPV on raportoitu korkeammaksi kuin seulontatutkimuksissa ja on n. 10%. Palpoitumaton globaali asymmetria ilman rakennehäiriöitä tai kalkkeutumia ei yleensä vaadi jatkotutkimuksia. Kehittyvä asymmetria on huolestuttavin löydös ja poikkeuksesta vaatii lisäselvittelyä, myös sen PPV on korkeampi kliinisessä mammografiassa kuin seulonnoissa.

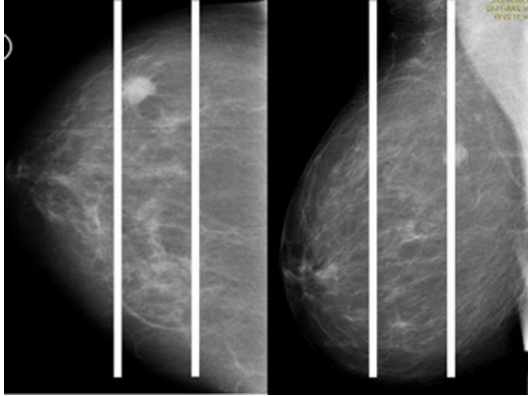
Tyyppi		kuvaus		PPV (%)	
				Seulonta	kliininen
1	Asymmetria	Yhden projektion löydös		1,8	
2	Globaali asymmetria	Vähintään yksi kvadrantti	Palpoituva	7,5	15
			Ei palpoituva	0	
3	Fokaali asymmetria	Vähemmän kuin yksi kvadrantti		0,5-1	
4	Kehittyvä asymmetria	Uusi, lisääntyvä tai tiiviimpi		12,8	26,7



2.5.7 MLO-projektiossa kainalon lähellä on asymmetria, johon liittyy rakennehäiriö. Tomosynteesissa löydöksenä oli spikulainen pesäke, josta PNB:ssa oli duktaalinen karsinooma.

5.1.5 Muutoksen syvyys

Uudessa BI-RADS:ssa rinta jaetaan silmämääräisesti kolmeen saman kokoiseen osaan ja löydöksen sijainti ilmaistaan lausunnossa: etu-, keski- tai takakolmanneksen alueella (kuva 2.5.8)



2.5.8 Muutoksen syvyyden jaottelu

5.1.6 Yksittäinen laajentunut tiehyt

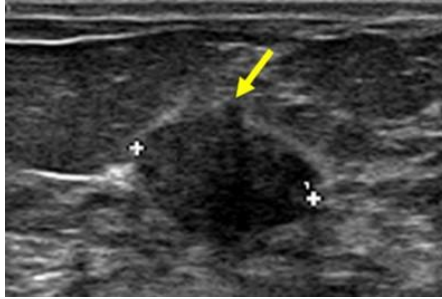
Yksittäinen laajentunut tiehyt- ilmiö harvoin näkyy mammografiassa, mutta sen yhteydessä on raportoitu jopa 10 % maligniteetin mahdollisuus, minkä vuoksi löydös vaatii jatkoselvittelyä.

5.2 BI-RADS ja UÄ

UÄ:ssä käytettävä sanasto on samankaltainen kuin mammografiassa. Uuden painoksen alussa on käyty läpi rinnan anatomiset rakenteet ja UÄ-laitteen tekniset vaatimukset sekä toiminnan periaatteet, kuten mittaukset ja dokumentointi.

Kudosten kaipurakenne jaetaan kolmeen luokkaan: a: homogeeninen tausta, rasva; b: homogeeninen tausta, fibroglandulaarikudos; c: heterogeeninen (rinnat ovat hankalasti UÄ:llä tulkittavissa). On vielä epäselvää, mikä on tämän luokituksen sensitiivisyys ja vaikutus osuvuuteen.

Arviointikriteerit noudattavat samoja periaatteita kuin mammografiaosuudessa. UÄ:ssä arvioidaan mm. pesäkkeen orientaatiota (samansuuntainen (paralleeli) tai ei), muotoa, ulkoreunoja, kaipurakennetta ja posterioristen kaiuston piirteitä. Pesäkkeen malignisuspektien piirteiden termistöön kuuluvat esimerkiksi; spikulainen, epätarkkarajainen, kaikutkatveinen, huomattavan niukkakaikainen, terävästi anguloitunut, vertikaalisesti orientoitunut (pituus suurempi kuin leveys), pieniä mikrokalkkeja sisältävä, mikrolobuloitunut ja duktaaliekstension omaava pesäke. Makrolobulaatio on poistettu termistöstä mahdollisten sekaannusten välttämiseksi. Kompleksi pesäke sisältää sekä kaiuttomia (nesteisiä) että solideja komponentteja. Mikrokystaklusteri ilman epäilyttäviä piirteitä luokitellaan BI-RADS 3:ksi paitsi silloin kun löydös on multipplei tai molemminpuolinen, jolloin muutokset voidaan luokitella suoraan BI-RADS 2:ksi (oireettomassa seulontarinnassa!). UÄ-opastusosiossa on esitetty erilaisia tilanteita ja niiden tulkintaperiaatteita, ja toimintastrategiat on ohjeistettu.



2.5.9 Muuten tarkkarajaisessa pesäkkeessä on mikrolobulaatio (nuoli). PAD:ssa oli duktaalinen karsinooma

5.3 BI-RADS ja MRI

BI-RADS:n mukainen MRI-sanasto on lueteltu taulukossa alempana. Pesäkkeen terminologiset ominaisuudet ovat samanlaisia kuin mammografiassa. Jos tehostuva muutos on alle 5 mm kokoinen, eikä näy natiivisekvensseissä, sitä kutsutaan fokukseksi. Oireettoman rinnan satunnaisesti todettuja fokuksia ei tarvitse tarkemmin analysoida. MRI:ssa latautuva leesio luokitellaan dominoivan piirteen mukaisesti.

MRI:n terminologia ja tulkintaperiaatteet on muutettu uusien näyttöön perustuvien tietojen mukaisesti ja lukuisia uusia kohtia on lisätty. BI-RADS:n laadinnassa oli mukana tunnettuja ja arvostettuja kansainvälisiä asiantuntijoita. Uusi BI-RADS MRI-luokitus on aiempaa parempi kokonaisuus, joka auttaa sekä tulkinnassa että koulutuksessa ja laadun hallinnassa.

Fibroglandulaarikudoksien (FGK) määrä:
(hieman erilainen kuin tiiviys mammografiassa)

- a *Lähes täysin rasvoittunut* (Almost entirely fat)
- b *Hajallaan oleva/läiskäinen FGK* (Scattered fibroglandular tissue)
- c *Heterogeeninen FGK* (Heterogeneous fibroglandular tissue)
- d *Huomattavan runsas FGK* (Extreme fibroglandular tissue)

Taustakudoslatautuma a) Minimaalinen; b) Lievä; c) kohtalainen; d) Huomattava

Pesäke (Mass)

Muoto pyöreä, ovaali (sisältäen makrolobulaatiot), epäsäännöllinen
 Reuna tarkkarajainen, epätarkkarajainen, spikulainen
 Latautuma homogeeninen, heterogeeninen, reunatehostuma,
 latautumattomat sisäiset septat (dark internal septations)
(sentraalinen tehostuma ja latautuvat sisäiset septat on poistettu tuoreessa painoksessa)

Ei pesäke-tyyppiset tehostumat (Massaton tehostuma)
(Non-mass enhancement)

Jakautuma

<i>Fokaalinen</i>	pienemmällä kuin yhden kvadrantin alueella
<i>Lineaarinen</i>	suora linja (yleensä tiehyt-tyyppisesti), voi olla haaroittuva <i>(termi "duktaalinen" on poistettu)</i>
<i>Segmentaalinen</i>	kolmiomainen tehostuma, jonka kärki osoittaa nännin suuntaan
<i>Regionaalinen</i>	tehostuma-alue joka on laajempi kuin yksittäinen tiehytalue
<i>Multipplei regionaalinen</i>	diffuusi, monialueinen (läiskäinen) tehostuminen ilman duktaalisuuntaa
<i>Diffuusi</i>	laaja-alainen, koko rinnan alueen latautuma

Sisäinen latautuma

homogeeninen, heterogeeninen, terttumainen, klusteroitunut
 rengasmaisen *(retikulaarinen ja täplämäinen poistettu)*

Lisäksi on arvioitava ja kirjattava:

- Löydösten symmetrisyys, koko ja sijainti (myös syvyys suunnassa)
- Kineettinen käyrä:

Alkutehostus	hidas, keskinopea, nopea
Myöhäinen tehostus	nouseva, tasannemainen, washout

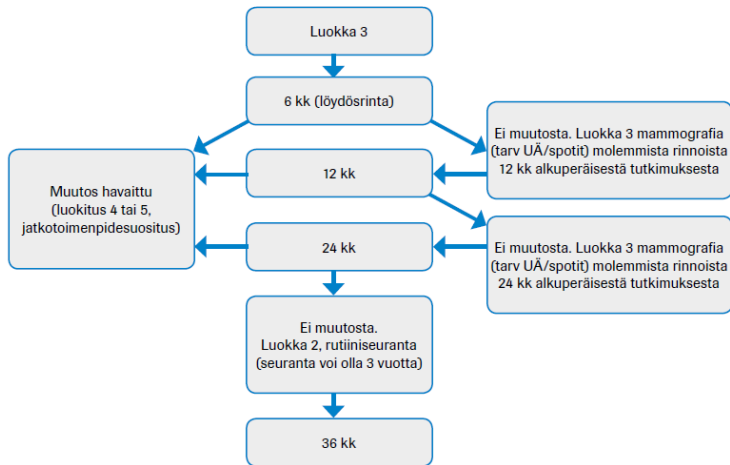
- Implantti

5.4 Arviointikriteerien erityispiirteet

BI-RADS:ssa on maininta mammografiakuvien vertailusta vanhoihin kuviin, jos se katsotaan tarpeelliseksi. Tällainen tilanne on esimerkiksi täysin rasvoittuneessa rinnassa, jolloin vertailu ei anna lisää informaatiota. Asymmetrian oikea arviointi on kuitenkin vaikeaa ilman vertailukuvia, joten mammografiatutkimusta tulisi aina verrata vanhoihin kuviin. Mikäli vertailukuvat eivät jostain syystä ole käytettävissä tutkimuksen aikana, lausunto annetaan, mutta lopullinen vastaus jää odottamaan vertailukuvia, ja löydös luokitellaan BI -RADS 0:ksi. Kliinisessä mammografiassa tätä tilannetta kuitenkin tulee välttää ja aina tulee pyrkiä lopulliseen arvioon. BI-RADS 0:ksi rinnan tilanne luokitellaan myös silloin, kun perusteellisten mammografia- ja UÄ -tutkimusten jälkeen tilanne jää epäselväksi ja jatkotutkimukseksi suositellaan esimerkiksi MRI tutkimusta (katso myös osa 2 kohta 5.1.1/7). MRI tutkimuksessa 0-luokan käyttö tulee rajata mahdollisuuksien mukaan vain seulontatutkimuksiin ja tilanteeseen, jolloin tutkimus ei ole teknisesti diagnostinen.

BIRADS 1-luokkaan kuuluvat normaalirakenteet, joita ei tarvitse kommentoida, mutta jos niistä puhutaan lausunnossa, niin loppuluokitus on BI-RADS 2. Usein lähettävä lääkäri katsoo itse kuvia ja voi jäädä ihmettelemään löydöstä, joka radiologin mielestä on tyypillisesti benigni, eikä sitä ole lausunnossa mainittu. Radiologi siis itse päättää, mainitako benignit sattumalöydökset lausunnossaan vai ei.

BI-RADS 3-luokkaa ei tulisi käyttää pelkästään seulontakuvien tai yhden perustutkimuksen perusteella, vaan aina perusteellisten tutkimusten jälkeen, eli sivu - ja spottikuvien ja/ tai UÄ:n jälkeen. On kuitenkin muistettava, että Ison Britannian hyväksi todetuista käytännöissä, mikäli havaitusta muutoksesta on teknisesti mahdollista ottaa biopsianäytteet niin pääsääntöisesti biopsia otetaan mieluummin kuin jäädään seuraamaan lukuun ottamatta ne harvinaiset tilanteet, jotka vaativatkin seurantaa kuten aiemmin ”osassa 1” on mainittu. Seurannassa noudatetaan kansainvälisiä suosituksia alla olevan kaavion mukaisesti.



Kuuden kuukauden seurantasuositus on tärkeä nopeasti kasvavien malignoomien toteamisessa. Ranskalaisessa järjestelmässä ensimmäinen seuranta voi olla jopa 4 kk kuluttua, ja tällainen on perusteltu käytäntö, jos kyseessä on esimerkiksi hyvin nuori potilas.

Turvallisesti seurattavia muutoksia ovat BI-RADS:n mukaan esimerkiksi tarkkarajaiset, ei-kalkkeutuneet, pyöreät pesäkkeet (Huom: omassa käytännössä mieluummin biopsoidaan kuin seurataan), fokaalinen asymmetria ja pistemäisten kalkkeumien yksittäinen kalkkiryhmä, edellyttäen että on tehty kliininen tutkimus ja asianmukaiset radiologiset varmistustutkimukset. Muissakin tilanteissa seuranta sallitaan, mutta radiologin tulee perustella menettelynsä.

MRI:ssa BI-RADS 3-löydöksiä on vaikeampi karakterisoida, koska toistaiseksi on epäselvää, millaisia muutoksia voidaan turvallisesti seurata. Ohjeistuksessa on mainittu useita tilanteita, mutta asia vaatii vielä lisää tutkimustuloksia. Lisäksi MRI:ssa on toistaiseksi oletuksena, että BI-RADS 3 -luokan PPV:n tulee olla alle 10%, mutta jatkossa tavoitteena on pystyä luokittelemaan muutoksia, joiden PPV on alle 2, kuten muillakin modaliteeteilla. Tuoreessa meta-analyysissä BI-RADS 3:n PPV seurannassa oli keskimäärin 1.6% mutta vaihteluväli oli suuri (0.5-10.1%) (Spick, 2018).

Mikäli rinnassa on epäilyttävä palpaatiolöydös, mutta sille ei kuvantaen löydy vastinetta, käytetään BI-RADS luokkaa 1, eli lopullinen lausunto perustuu rinnan kuvantamistutkimusten tuloksiin eikä kliiniseen statukseen. Tästä huolimatta palpoituva muutos tulee neulanäyttein tutkia. Sama käytäntö on NHS-suosituksissa. Proteesiruptuura ja Pagetin tauti edustavat BI-RADS luokkaa 2 silloin, kun mammografiassa ja UÄ:ssä ei ole löydöksiä. Lausunnossa kuitenkin tulee olla maininta jatkoselvityksen tarpeesta!

Eurooppalaisessa käytännössä nuorten (ei riskiryhmään kuuluvia!), alle 25v naisten pienet, sattumalta löydetty ja palpoimattomat tyypilliset fibroadenoomat voidaan jättää biopsioimatta ja seuraamatta. Ison-Britannian käytännössä siihen kuuluvat myös yksittäiset tyypilliset palpoituvatkin alle 3 cm fibroadenoomat,

edellyttäen että täyttävät kaikki ns. Stavroksen benignit UÄ-kriteerit. Kahden vuoden seurannassa ollut stabiili muutos on yleensä benigni ja sen luokitus muutetaan BI-RADS 2:ksi.

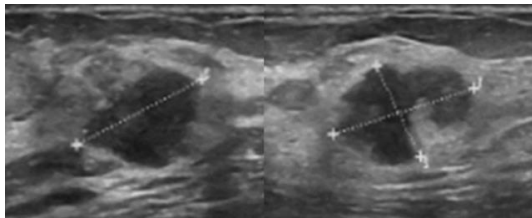
BI-RADS:n mukaan, palpoituvia, sinänsä kuvantaen benigniksi tulkittavia muutoksia, ei tieteellisen näytön niukkuuden vuoksi voi luokitella BI-RADS 3-muutoksiksi. Suosituksena on ottaa palpoituvista muutoksista neulanäytteet (katso myös kohta 16.1). Uudemmassa ACR-suosituksessa palpoituvan muutoksen luokituksessa voidaan kuitenkin käyttää BIRADS 3 luokitusta ([ACR-criteria, 2016](#)). Palpoituva tai oireinen tyypillinen kysta kuitenkin luokitellaan BI-RADS 2-kategoriaan.

Seuranta voi olla 2 tai 3 vuotta. BI-RADS-luokituksessa ei ole kuitenkaan määritelty, milloin seurannaksi riittää kaksi vuotta kolmen sijaan. Kansainvälisissä julkaisuissa yleensä katsotaan, että kaksi vuotta seurattuna ollut muuttamaton muutos on benigni. Kuitenkin tiedetään, että osa maligneista muutoksista on erittäin hidaskasvuisia ollen toki pääsääntöisesti hyväennusteisia. Seurannassa tarvitaan radiologin ja kliinikon asiantuntevaa harkintaa.

Amorfiset mikrokalkit ovat BI-RADS luokittelussa aina epäilyttäviä (4b). Kuitenkin pieni mikrokalsinoosifokus, joka sisältää hajanaisia amorfisia kulkeutumia, ilman muita epäilyttäviä morfologisia piirteitä, luokitellaan ranskalaisessa järjestelmässä BI-RADS 3:ksi. Tämän tavoitteena on nostaa seulonnan spesifisyyttä ja välttää mahdollisuuksien mukaan turhia biopsioita. Samoin ns. karkeiden heterogeenisten kalkkeutumien luokitus on ranskalaisessa järjestelmässä amerikkalaista alempi silloin, kun kyseessä ovat todennäköisesti degeneroituneen fibroadenooman kalkit. Benigneissä kalkeissa voi olla koon vaihtelua, joka liittyy eri alueiden erivaiheiseen kehitykseen, mutta pienten (<0.5 mm) kalkkien esiintyminen muun kalkkiryhmän yhteydessä on aina huolestuttava piirre.

Pesäkkeiden arvioinnissa ei ole mainittavia eroja eurooppalaisen ja amerikkalaisen järjestelmän välissä.

BI-RADS 4 alaluokituksilla on nyt taulukon mukainen PPV. Alaluokituksen mukainen maligniteettiepäilyn asteen ilmaisu on tärkeää tässä ryhmässä. Esimerkiksi BI-RADS 4a- luokassa epäilyn aste on sen verran vähäinen, että jos esim. toimenpiteellä on riskejä tai kontraindikaatioita voisi harkita seurantaa. BI-RADS 4c-kategoriassa maligniteetin epäily on vahva (kuva 2.5.10), jolloin on harkittava työläämpää histologista analyysia lisävarjyksineen.



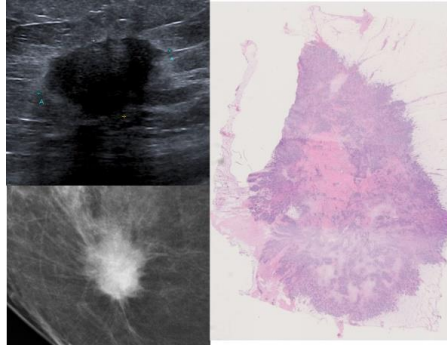
2.5.10 Osittain epätarkkarajainen, mikrolobuloitunut pesäke ei ole klassisen maligni mutta on vahvasti malignisuspekti. BI-RADS 4c.

Esimerkin vuoksi omassa käytännössämme KYS:ssa noudatamme kalkkimuutoksissa seuraavanlaista toimintatapaa: 4a: rutiini analyysi (n kolmen tason näytteet), 4b: preparaattikuvan perusteella kalkkinäytteistä otetaan

edustavimmat vakuuminäytteet erikseen analysoitavaksi; se leikataan patologialla kokonaisuudessaan sarjana läpi, mikäli alustava diagnoosi on benigni, 4c: näytteet tutkitaan kokonaisuudessaan läpi, mikäli alustava diagnoosi on benigni; tarvittaessa tehdään lisävärjäykset.

MRI:ssa ei käytetä BI-RADS 4:n alaluokkia. Tarvittaessa BI-RADS 4-muutoksia voidaan seurata benignin biopsiavastauksen jälkeen.

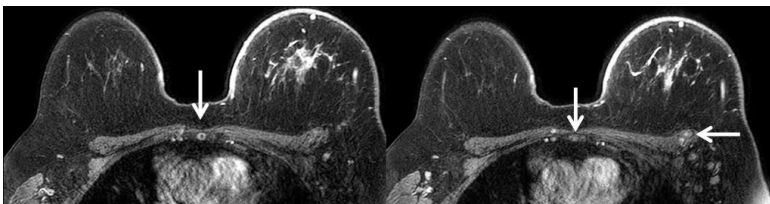
BI-RADS 5-muutokset ovat radiologisesti klassisia maligneja löydöksiä (kuva 2.5.11), jotka käytännössä poistetaan leikkauksella, vaikka biopsiavastaukset olisivatkin benignejä.



2.5.11 Tyypillinen BI-RADS 5 spikulainen pesäke mammografiassa joka on vahvasti mikrobuloitunut ja vahvasti niukkakaikuihin UA:ssä joka on histologisesti duktaalinen karsinooma

BI-RADS 6-luokkaa käytetään silloin, kun kyseessä on biopsialla vahvistettu malignooma esim. preoperatiivisessa levinneisyysarviointi MRI:ssa tai tutkittaessa tuumorin vastetta neoadjuvanttihoitoon.

MRI-tutkimuksen analyysin lopussa kannattaa aina katsoa muita rinnan ulkopuolisia rakenteita mahdollisia lisälöydöksiä varten. Esimerkiksi suurin osa sternumin rintasyövän metastaaseista näkyy tutkimuksessa mutta vain runsaat puolet huomataan ja raportoidaan (kuva 2.5.12) (Lee, 2018).



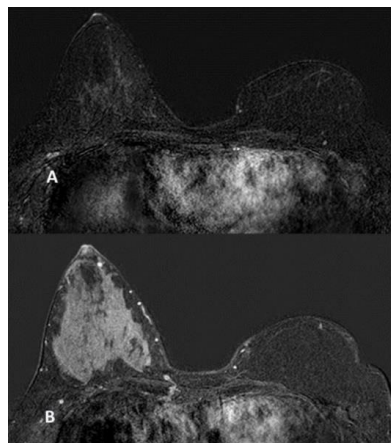
2.5.12 Vasemmalla on inflammatorinen karsinooma ja sternumissa sekä rintalihaksessa on jo näkyvät metastaasit.

6. RINTAMUUTOKSET RASKAUDEN JA IMETYKSEN AIKANA

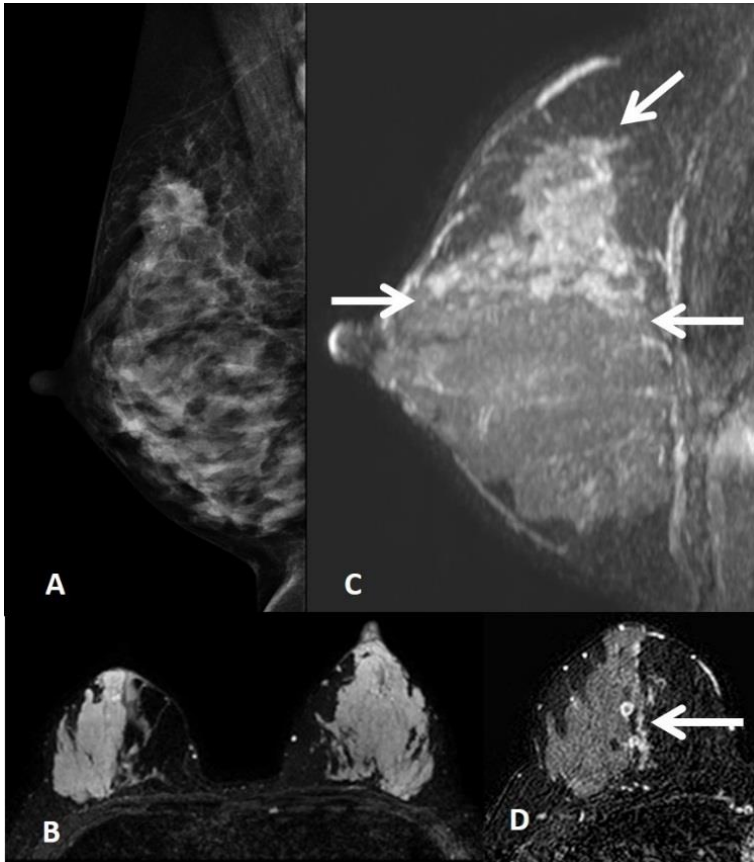
Raskauden ja imetyksen aikana rintasyövän mahdollisuus ei ole harvinaista (n 3% kaikista rintasyövistä, insidenssi 1: 3,000-10,000 raskautta kohden) ja todennäköisyys kasvaa vanhemmissa ikäryhmissä. Rinnan kliininen ja radiologinen arviointi on haasteellista runsaiden morfologisten, fysiologisten ja rakenteellisten muutosten vuoksi. ([ACR-criteria, 2018](#))

Satunnainen verinen nännierittely ilman palpatiolöydöksiä ei ole harvinaista raskauden ja imetyksen aikana (jopa 20%). Kliininen seuranta näissä tilanteissa riittää, mutta toistuva tai pitkittynyt patologinen (unilateralinen) verinen erittely vaatii jatkoselvittelyä ja taustalla voi olla infektio, papillooma tai vielä harvemmin rintasyöpä. Yleisin syövän oire tässä potilasryhmässä on palpoituva resistenssi, mutta kaikista palpoituvista muutoksista 80% on hyvänlaatuisia. Rintasyvät ovat usein triplanegatiivisia, aggressiivisia ja BRCA positiivisia. Nämä lienevät ainakin osittain aineiston valikoituneisuudesta johtuvaa harhaa. Nuoren iän ja aggressiivisemmän syöpäprofiilin vuoksi tuumorit ovat usein tarkkarajaisia.

Mammografia ei ole kontraindisoitu raskauden tai imetyksen aikana, mutta UÄ on ensisijainen tutkimusmenetelmä. Mikäli löydös on malignuspekti, niin täydellinen mammografia tehdään ennen biopsiaa. Vatsan alue tulee suojata säteilyltä asianmukaisesti mammografian aikana. Pesäkkeet tulee herkästi biopsoida, samoin mikäli kliininen palpaatiolöydös on epäilyttävä. Biopsian yhteydessä on lisääntynyt verenvuodon tai maitovuodon riski ja potilasta on tästä informoitava. Tavanomaiset puudutusaineet ovat sikiölle turvallisia. Varjoainetehosteinen MRI on kontraindisoitu raskauden muttei imetyksen aikana (kuvat 2.6.1, 2.6.2).



2.6.1 Korkean riskin nuori potilas, jolla vasemmalta on aiemmin hoidettu rintasyöpä ablaatiolla ja rintarekonstruktioilla. MRI:ssä kuvassa A normaali tilanne ja Kuvassa B imetyksen aikana rintarauhas kudokset lataavat oikealla varjoainetta nopeasti ja voimakkaasti mutta tasaisesti.



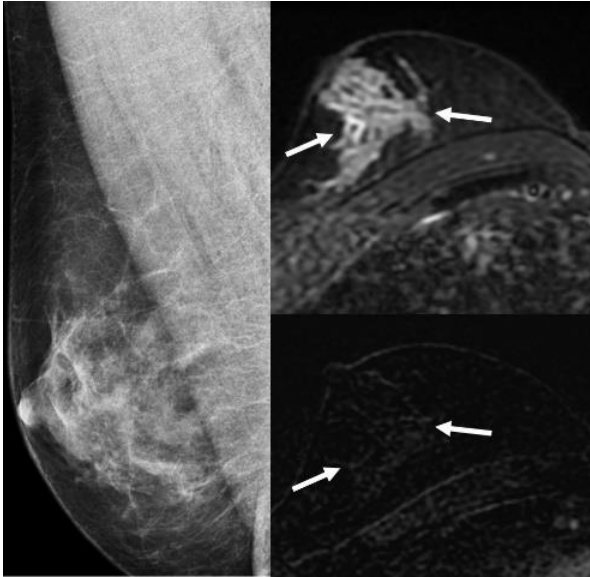
2.6.2 Imettävällä naisella on palpoituva resistenssi, joka on kliinisesti ja radiologisesti maligni. Kuva A: Mammografiassa tuumorissa ja sen vieressä on malignisuspektit kalkit. B: MRI:n STIR kuva, jossa tiivis rauhaskudos on imetyksen vuoksi kauttaaltaan kirkassignaalin. Kuvassa C: MIP kuva prosessin laajuudesta (segmentaalinen tehostuma tuumorin lisäksi); ja Kuva D: yksittäinen leike, jossa näkyy DCIS-alueen nopea tehostuminen verrattuna normaalikudoksiin.

7. MIEHEN RINTATUTKIMUKSET

Tyypillinen bilateraalinen gynekomastia tai pseudogynekomastia eivät vaadi kuvantamista. Gynekomastian ongelmatilanteiden kuvantamisen indikaatiot ovat:

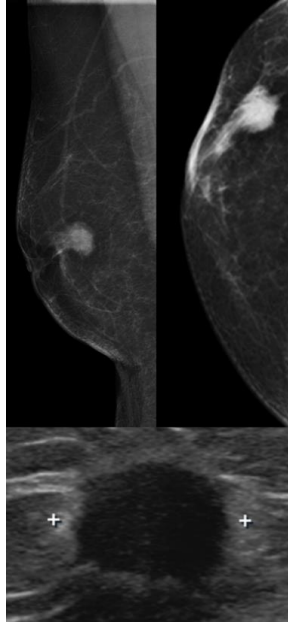
- Toispuolinen gynekomastia (biopsiaa harkittava)
- Syöpä/tuumoriepäilyt; yleensä kyseessä on patti, harvemmin nännierittely, ekseema tms.
- Usein kansainvälisesti mainitaan indikaatioissa myös fokaalinen toispuoleinen kiputuntemus tai epätyypillinen kliininen kuva. Näihin suhtaudutaan samalla tavalla kuin naisten kuvantamisessa, eli toimitaan kolmoisdiagnoosiikan periaatteiden mukaisesti ja mahdollisista löydöksistä otetaan PNB.

Gynekomastian mammografialöydös voidaan jakaa kolmeen muotoon: 1. subareolaarinen nodulaarinen, 2. dendriittinen (subareolaarinen liekkimuotoinen), ja 3. diffuusi-glandulaarinen (heterogeenisesti tiiviit rauhaskudokset) (kuva 2.7.1).



2.7.1 Toispuoleinen diffuusi-glandulaarinen palpoituva gynekomastia. MRI:ssa rintakudokset ovat kirkassignaalisia STIR:ssa mutta ilman mainittavaa taustakudoslatautumaa (nuolet).

Alle 25v miesten ensisijainen tutkimusmenetelmä on UÄ, sillä maligniteetin mahdollisuus tässä ikäryhmässä on hyvin minimaalinen. Mammografia on yleensä vähintäänkin yhtä sensitiivinen kuin UÄ ja on myös spesifisempi (kuva 2.7.2). Bilateraalinen mammografia kannattaa rutiinisti ottaa (ACR, 2018). Oireettomasta rinnasta riittää kuitenkin esim. MLO projektiio. Mammografia on myös tarpeellinen, mikäli UÄ-löydös on maligniteetin suhteen epäilyttävä (ACR, 2018). Myös kainalo tulee arvioida, mikäli maligniteettia epäillään.



2.7.2 Miehen vahvasti mikrolobuloitunut duktaalinen karsinooma.

8. RINTOJEN MRI

Rintojen MRI on vahva työväline rintasyövän diagnostiikassa johtuen erittäin korkeasta sensitiivisyydestä invasiivisen syövän toteamisessa. Vastapainoksi sen spesifisyys on matala. Rinnassa on paljon hyvänlaatuisia tiloja, jotka voivat simuloida maligniteettia. Tästä huolimatta MRI:n käyttö on jatkuvasti lisääntynyt. Ensimmäinen eurooppalainen suositus ilmestyi vuonna 2008 ([EUSOBI](#)). Tuoreessa, käytännönläheisessä suosituksessa on tehty laaja kirjallisuuskatsaus. MRI:n eri indikaatioille on merkitty näytön taso, suositukset tai asiantuntijoiden konsensuslausuma ([EUSOMA, 2010](#)).

Julkaisuja MRI-tekniikasta ja käyttöindikaatioista on tarjolla runsaasti. Rintojen MRI:n tulkinnan edellytys on BI-RADS:n mukainen kuvien arviointi ja raportointi. Standardisoidun terminologian ansiosta MRI:n tutkimustulokset ovat pääosin vertailukelpoisia ja tämän avulla tutkimuksista saatua informaatiota voidaan maailmanlaajuisesti hyödyntää päivittäisessä toiminnassa. Tästä huolimatta MRI:n tulkinnassa, kuten muissakin uusissa tutkimusmenetelmissä, on oppimiskäyränsä, ja MRI:n sensitiivisyys ja spesifisyys paranevat kokemuksen karttuessa.

MRI:ssa arvioidaan latautuvan muutoksen sekä kineettiset että morfologiset piirteet. Alla olevassa taulukossa on koottuna kirjallisuustuloksia erilaisten morfologisten piirteiden ennustearvoista. Arvot ovat suuntaa-antavia ja voivat muuttua lisätulosten valossa. Näiden lisäksi arvioidaan sekundaariset morfologiset löydökset, kuten esimerkiksi: pesäkkeen signaali ja reuna natiivi T1:ssä, ihon paksuntuma, signaali T2:ssa, ödeema, yhteys pectoralis- lihakseen (ns. hook sign), "blooming sign" jne. Myös pieniä <5 mm kokoisia pesäkkeitä tulisi aina arvioida sekä kineettisesti että morfologisesti, erityisesti silloin, kun kyseessä on samassa rinnassa oleva, biopsialla vahvistettu malignooma. Tamoksifenin hoidon aikana näkyvä latautuma tai fokus on aina epäilyttävä. On muistettava, että MRI:n tulkinnassa huomioidaan useita morfologisia piirteitä eikä luoteta ainoastaan yhteen benignin muutoksen arvioinnissa. Esimerkiksi pieni tarkkarajainen pesäke, joka on T2:ssa kirkassignaalin, ja jossa on latautumattomat septat, siitä saadaan tyyppi 1-käyrä ja on diffuusio negatiivinen, on tyypillinen fibroadenooma. Jos sama muutos on jopa osittain epätarkkarajainen, on biopsia aiheellinen. Pienet malignit vain MRI:ssa primaaristi näkyneet leesiot ovat sellaisia, että niissä voi olla vain yksittäinen epäilyttävä morfologinen piirre. Kuitenkin käyttämällä T2-signaalin ja diffuusion yhdistelmä varjoainetehosteisen dynaamisen MRI:n kanssa on mahdollista parantaa MRI:n spesifisyyttä näiden leesioiden arvioinnissa ([Arponen, 2016](#)).

Pesäketyypinen-tehostuma	NPV%	PPV%
Tasainen reuna (Smooth margin)	95	
Ei tehostumaa (Lack of enhancement)	88-96	
Latautumattomat septat (Low signal intensity internal septa)	53-98	
Latautumaton/heikosti latautuva ovaali (Oval low/nonenhancing mass)	98-100	
Ovaali kohtalaisesti/vahvasti latautuva (lobulated moderate/marked enhancement)	67	
Epätarkkarajainen/ spikulainen (irregular/ speculated)		81-91
Rengasmainen (rimlike)		79-84
Ei-pesäketyypinen		
Lineaarinen (linear)		24
Lineaarinen-haarautuva (linear +/-branching)		24-/85
Lievä regionaalinen (mild regional)	92	
Kohtalainen tai huomattava regionaalinen (moderate or marked regional)		59
Terttumainen (clumped)		60
Heterogeeninen (heterogeneous)		53
Homogeeninen (homogeneous)		67
Regionaalinen (Regional)		58
Segmentaalinen (Segmental)		78
NPV: negatiivinen ennustearvo; PPV: Positiivinen ennustearvo		

8.1 MRI:n tutkimusindikaatiot

Suomessa MRI-tutkimuksen hyväksyttyjä käyttöaiheita ovat: 1. Ongelmatilanteet, esim. silloin kun kolmoisdiagnoosiin löydökset ovat ristiriitaisia, tai mammografiassa ultraäänilöydös ovat vaikeita tulkita ennen säästävää syöpäleikkausta erityisesti premenopausaalisilla naisilla. Tulkintavaikeuksia voivat aiheuttaa lobulaarinen karsinooma tai rinnan tiivis rauhasrakenne. MRI:ta voidaan myös käyttää täydentävänä tutkimusmenetelmänä ongelmatilanteissa silloin, kun perinteiset kuvantamismenetelmät eivät luotettavasti voi poissulkea maligniteetin mahdollisuutta; 2. Korkean rintasyöpäriskinaisten seurannassa; 3. Kainalomestastointi, jos primääri rintatuumori on tuntematon; ja 4. Tuumorin vasteen arviointi neoadjuvanttihoitolle.

On kuitenkin muistettava, että MRI ei poissulje luotettavasti DCIS:a, joka mammografiassa voi näkyä kalkkikertymänä. MRI ei myöskään poissulje kaikkia invasiivisia syöpiä, jotka voivat joskus olla heikosti latautuvia tai latautumattomia. Lopullisessa arvioinnissa tulisi ottaa huomioon kaikkien kuvantamismenetelmien tulokset ja tarvittaessa ohjata potilas neulabiopsiaan.

MRI:n tutkimusindikaatiot voidaan jakaa kahteen ryhmään: diagnostiikka ja seulonta

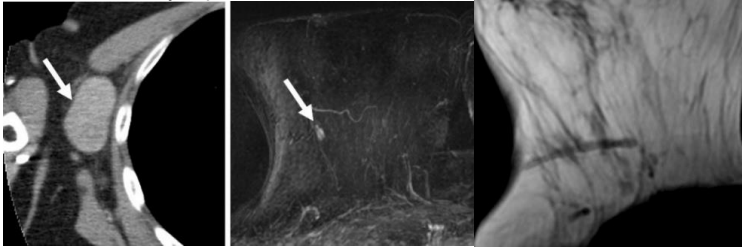
8.1.1 Diagnostiikkaindikaatiot

8.1.1.1 Kainalomestastointi, primääri rintatuumori tuntematon

MRI on erityisen hyödyllinen silloin, kun potilaalla todetaan rintasyövän etäpesäkkeitä kainalossa eikä primaarituumoria löydy mammografialla tai UÄ:llä (alle 1 % kaikista rintasyövistä) (kuva 2.8.1). Aikaisemmin hoitovaihtoehtona oli mastektomia ja kainalon tyhjennysleikkaus perinteisillä tutkimusmenetelmillä näkymättömän rintatuumorin poistamiseksi. Tästä huolimatta kolmasosa tuumoreista ei löydy lopullisessa patologisessa tutkimuksessa. Meta-analyyseissä MRI:n sensitiivisyys oli 90 % mutta spesifisyys oli matala 31 % (vaihteluväli 22 % – 50 %) (de Bresser, 2010). MRI-löydös tulee aina varmistaa neulanäytteillä ennen leikkausta. Ainakin 80 % MRI:ssa todetuissa muutoksissa oli paikallistettu jälkikäteen kohdennetulla UÄ-tutkimuksella, jonka ohjauksessa voidaan ottaa näytteitä ja merkitä alue klipsillä. MRI:n avulla noin kaksi kolmesta syövästä löytyy preoperatiivisesti (61%). Tämä mahdollistaa osaresektiohoidon, jonka jälkeen annetaan sädehoitoa ja tarvittaessa tuumorialueen paikallinen tehosteannos. Tuoreessa julkaisussa 38 potilaan aineistosta 25 (66%) rintaa ei leikattu, vaan sädehoidettiin ja kainalo tyhjennettiin. Näistä kahden vuoden seurannassa kahdella on diagnosoitu syöpälöydöstä samassa rinnassa (McCartan, 2017), mutta kainaloresidiiviä ei ole havaitu.

Mikäli primaarituumori ei löydy MRI:lla eikä näkyvää kaukometastasointia ole, katsotaan tuumorirasite pieneksi, eikä mastektomia yleensä tarvita. Tästä on ristiriitaisia näkemyksiä, näyttöä ei juuri ole tilanteen harvinaisuuden takia,

huomioitava on myös potilaan toive.



2.8.1 Oikeassa kainalossa vartalon CT:ssä oli patologinen solmuke (kuva A, nuoli) josta PAD sopii ensisijaisesti rinnan karsinooman metastasointiin, mutta perinteiset tutkimukset olivat negatiivisia. Primaari piilotuumori löytyi MRI:lla (kuva B, nuoli) ja se biopsioitiin MRI-ohjatusti. Preoperatiivinen lankamerkkkaus laitettiin MRI-ohjatusti (kuva C).

8.1.1.2. Tuumorin vasteen arviointi neoadjuvanttihoidolle

Kansallisen hoitosuosituksen mukaan neoadjuvanttihoitoa käytetään erityisesti potilaille, joiden tauti on edennyt paikallisesti joko rinnan tai kainalon alueella, joilla on inflammatorinen rintasyöpä, tai joiden kasvain on niin suuri, ettei säästävä leikkaus tulee kyseeseen ilman kasvaimen pienentämistä.

Paikallisesti edenneen taudin määritelmästä ei ole laaja kansainvälistä konsensusta. Yleensä kyseessä on stage 3-4 tasoinen tauti (Kumar, 2015, Simos, 2015). Kanadalaisen syöpäjärjestön mukaan siihen kuuluu myös stage 2B. (Cancer.ca). NICE suosituksessa neoadjuvanttihoitoa voidaan harkita myös 2A- 2B luokissa.

Neoadjuvanttihoidolle reagoivat parhaiten solidit, HER2 positiiviset ja triplanegatiiviset tuumorit. Pienentyessään tuumori voi joko kutistua tai fragmentoitua.

Neoadjuvanttihoidon tuumorivasteen arvioinnissa MRI on paras yleisesti saatavissa olevista tutkimusmenetelmistä, siitäkin huolimatta, että vaste voidaankin arvioida kliinisesti tai muilla perinteisillä kuvantamismenetelmillä. Aiheesta on lukuisia meta-analyysseja: MRI oli selkeästi parempi kuin kliininen kuva, mammografia tai UÄ tutkimukset residuaalituumorin koon arvioinnissa (Marinovich 2015). Aiemmassa meta-analysissä UÄ tulos oli verrattavissa MRI-tulokseen residuaalituumorin koon arvioinnissa. MRI muiden tutkimusten tavoin yliarvioi residuaalituumorin kokoa mutta selkeästi vähemmän kuin kliininen tutkimus tai mammografia (Marivovich, 2013). MRI:n ja diffuusion sensitiivisyys oli meta-analysissä 0.91 ja spesifisyys 0.81 (Virostko 2018). Pelkän diffuusion sensitiivisyys meta-analyysin mukaan oli 0.88 ja spesifisyys 0.79 (Chu, 2017). MRI:n tarkkuus meta-analyysin mukaan on verrattavissa PET-CT tutkimukseen mutta on parempi menetelmä kuin mammografia tai UÄ (Gu, 2017). Meta-analysissä MRI oli sensitiivisempi kuin PET-CT mutta spesifisyys hieman heikompi (0.88 ja 0.69 vs. 0.77 ja 0.78) (Li, 2018). Aiemmassa meta-analysissä varhaisvaiheen arvioinnissa (2:n syklin jälkeen) PET-CT oli kuitenkin parempi (sensitiivisyys 0.88 vs. 0.74 ja spesifisyys 0.94 vs. 0.83; Chen, 2017)

MRI:n seurannasta tai seurantaprotokollasta ei ole konsensusta. Yleisesti arvelaan, että MRI on paras menetelmä arvioimaan tuumorin todellista laajuutta rinnassa

ennen neoadjuvanttihoidon aloitusta. ACR suosituksessa suositellaan MRI:ta ennen lääkkeitä ja myös ennen kirurgista hoitoa, erityisesti silloin kun säästävää leikkausta vielä harkitaan. Tästä syystä rintojen MRI on syytä tehdä ennen hoitojen alkua. Samalla voidaan siis selvittää tuumorin paikallista levinneisyyttä ja onko tuumori levinnyt rintakehän seinämään, sekä arvioida, onko m. pectoralis majorin ja minorin välissä interpektoraalisia ns. "Rotterin" patologisia imusolmukkeita. UÄ-tutkimus on tarkempi menetelmä kainalon imusolmukkeiden arvioinnissa ja neulanäytteet tulee ottaa herkästi ennen hoitojen aloitusta (ACR-Guidelines). ACR-ohjeistus käsittelee laajasti eri tutkimusmenetelmien käyttöä vasteen arvioinnissa ja ensimmäisenä toteaa, että on olemassa merkittävä näyttö MRI tutkimuksen rutiinikäytön hyödyistä vasteen arvioinnissa. Suositus ei kuitenkaan ota kantaa siitä, miten tiheästi ja milloin neoadjuvanttihoidon aikana MRI tulee ottaa. Tasokkaassa prospektiivisessä ACRIN 6657 nimisessä tutkimuksessa MRI tehtiin yhteensä 3-4 kertaa hoitojen aikana, joista toinen MRI oli hyvin varhaisessa vaiheessa ennen toista hoitosykliä. MRI oli selkeästi parempi kuin kliininen tutkimus hoitovastetta arvioitaessa.

Ensimmäinen MRI tehdään siis aina ennen hoitoja. Toinen MRI voidaan tehdä hoitojen puolessa välissä mutta tyypillisesti aikaisemmin, ennen kolmatta sykliä, jolloin arvioidaan lääkkehoidon mahdollinen teho jo varhaisessa vaiheessa ja voidaan tarvittaessa siirtyä tehokkaampaan hoitoon (kuva 2.8.2). Viimeinen MRI tehdään hoitojen loputtua (2 viikkoa viimeisen hoitoannoksen jälkeen ja 2 viikon sisällä ennen kirurgista hoitoa) (Sardanelli, 2010). Toisen ja viimeisen hoitosyklien välissä voi tarpeen mukaan tilannetta kontrolloida.

Tuumorivaste voidaan arvioida seuraavien kriteerien mukaisesti (WHO: RECIST kriteerit; The Response Criteria in Solid Tumors; (<http://recist.eortc.org/>); Huom: vain invasiiviset kasvaimet, ei DCIS):

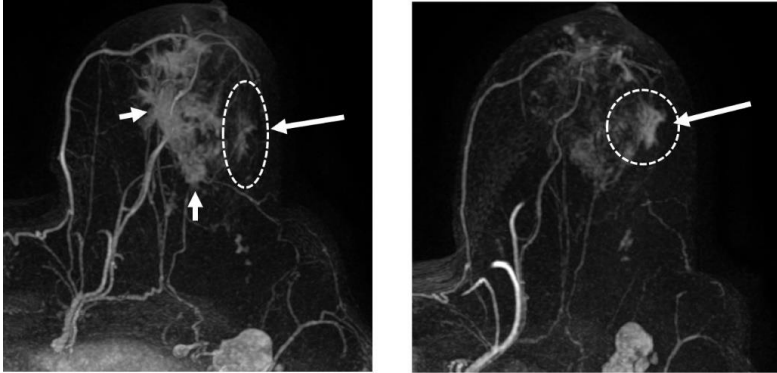
- CR; Täydellinen vaste (complete response): tuumori häviää
- PR; Osittainen vaste (partial response): pisimpien akselimittojen summan pieneneminen >30 %
- PD; Progressiivinen tauti (progressive disease): mittojen suureneminen >20 %
- SD; Stabiili tuumori/ei vastetta (stable disease): ei merkittävää muutosta

ACRIN tutkimuksessa tuumorin volyyminmitan käyttö oli kuitenkin parempi ennustamaan vastetta! Lisäksi MRI:ssa näkynyt nopea responsi ennusti parhaiten histopatologista täydellistä vastetta (pathologic Complete Response, pCR).

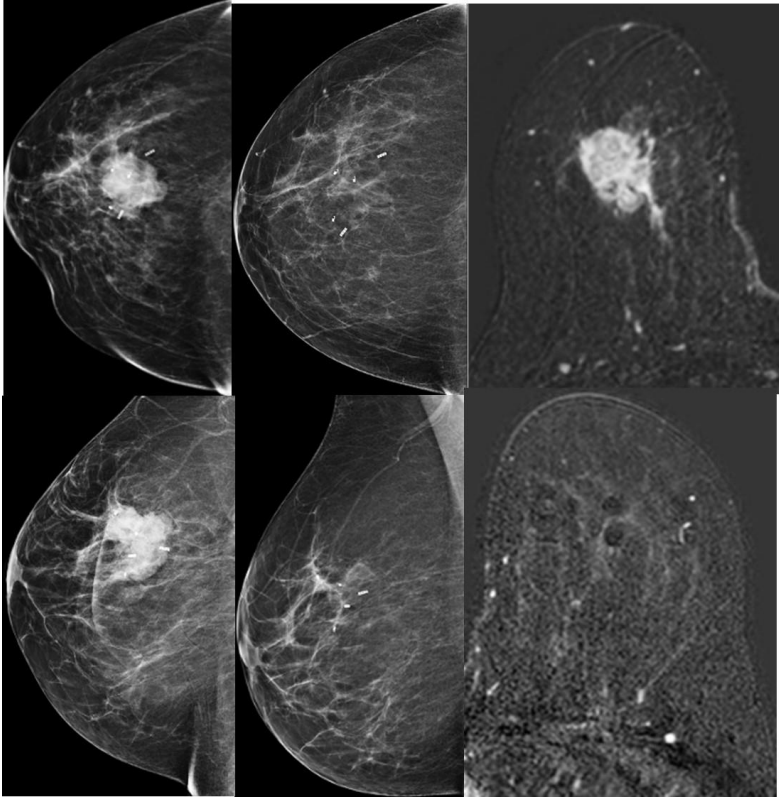
Dynaamisia parametreja käytetään myös tuumorivasteen arvioinnissa (angiogeneesin väheneminen), tosin tutkimusjulkaisuja asiasta on vähän. Diffuusion käyttö voi lisätä MRI-tutkimuksen osuvuutta (Wu, 2012). Tulee myös muistaa, että MRI:ssa tässäkin taudin ryhmässä on edelleen vääriä positiivisia ja negatiivisia tuloksia (vaihtelevasti eri tutkimuksissa), erityisesti täydellisen hoitovasteen arvioinnissa.

Unifokaaliset ja ns. pesäkemäisesti MRI:ssa rajautuvat solidit tuumorit soveltuvat parhaiten osaresektioon neoadjuvanttihoidon jälkeen. Mikäli primaarituumoria aiotaan resektoida hoidon jälkeen, tuumorialue merkataan klipsillä ennen hoitoja tai mahdollisimman varhaisessa vaiheessa hoitojen aloittamisen jälkeen. Resektiota suositellaan, vaikka tuumori häviäisi kuvantamisessa kokonaan, koska MRI:ssa latautumattomia, mutta elinkykyisiä tuumorisoluja voi löytyä lopullisessa histologisessa tutkimuksessa. Mikäli alkuperäisen tuumorin alue halutaan poistaa

kokonaisuudessaan niin klipsit tulee sijoittaa kaikkiin reunoihin (kuve 2.8.3). St-Gallen kokouksessa on päästy konsensukseen tuumorikirurgiasta neoadjuvanttihoidon jälkeen. Suosituksen mukaan, residuaalituumorin alueen koko määrittää leikkauksen laajuutta. Periaatteessa koko primaari tuumorin aluetta ei tarvitse poistaa ja näissä tapauksissa (ilm. hoidolla kutistuneiden unifokaalisten tuumoreiden kyseessä ollen) riittää residuaalituumorin poisto puhtailla marginaaleilla. Kuitenkin multifokaalisissa tai hajanaisissa residuaalituumoreissa (fragmentoitunut responssi) laajemmat marginaalit ovat tarpeen (Curigiano, 2017).



2.8.2 Kuva vasemmalla: Inflammatorinen karsinoma ennen neoadjuvanttihoitoja (lyhyet nuolet). Kuva oikealla: Itse laaja tuumori on reagoanut suotuisasti hoidolle mutta rinnan lateraaliosassa osa tuumorista (katkoviivat ja pitkät nuolet) on nopeasti progredionut hoidon aikana.



2.8.3 Oikean rinnan karsinoma on hoidettu neoadjuvantilääkkeillä täydellisellä hoitovasteella. Koko alkuperäisen tuumorin alue oli tarkoitus poistaa, minkä vuoksi tuumorin reunat on merkattu koileilla ennen hoidon aloitusta. Mikäli tarkoituksena on poistaa vain tuumorin residuaalialue niin silloin koilin voi jättää unifokaalisen tuumorin keskelle.

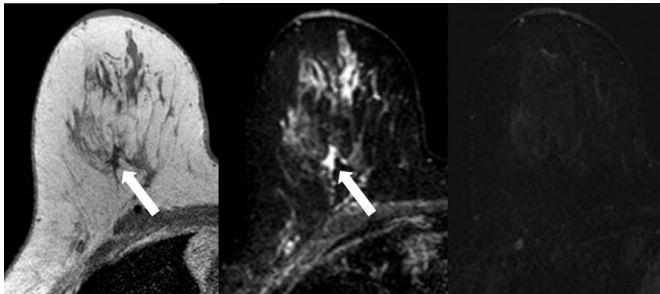
8.1.1.3. Aikaisemmin hoidetun rintasyövän residiviin seuranta

Rintasyövän residivit osaresektion sädehoidon ja nykyaikaisten onkologisten hoitojen jälkeen ovat selkeästi vähentyneet. HUS:n aineistossa potilailla, joilla oli hoidettu pT1 (< 2 cm) tuumori, vajaan viiden vuoden seurannassa residivointi todettiin 2,1%:lla (mukana 11 (27%) sädehoidosta kieltäytynyttä potilasta) (Siponen, 2011). Samassa aineistossa kontralateraali-rinnassa on seurannassa todettu 1%:ssa tapauksista uusi syöpä. Kainalometastasointi (ipsi- tai kontralateraali) oli 0,7%:lla. Toisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa reilun viiden vuoden seurannassa ipsilateraalirinnan residivi oli 1,7%:lla ja kontralateraali-rinnan syöpä 2,3%:lla (Gorechlad, 2008).

Mammografian sensitiivisyys seurannassa on matala (keskimäärin 53%) mutta spesifisyys korkea (96%). UÅ tutkimuksen vastaavat luvut ovat 65 ja 90% ja MRI:n 88 ja 90%. UÅ sensitiivisyys on korkeampi, mikäli se on mammografian

täydentävänä tutkimuksena (82%) ja vastaavasti MRI:n 100% (Houssami, 2018). Mammografian sensitiivisyys paranee ajan kuluessa ja se diagnosoi DCIS-residiivit paremmin kuin invasiiviset (Houssami, 2011).

Suurin osa residiiveistä löytyy palpaatiolla ja perinteisillä tutkimusmenetelmillä. Rutiini, seulantatyyppinen MRI-tutkimus residiivin osoittamiseksi varhaisemmassa vaiheessa ei ole näyttöön perustuvaa tai kustannustehokasta, ottaen huomioon residiivien vähäisen määrän (van Bodegraven, 2017, ACR-Guidelines). Jo todetun ipsilateraalirinnan residiivin paikallislevonneisyyden selvittäminen MRI:lla ei ole yleensä tarpeellista, lukuun ottamatta harvinaisempia epäselviä tapauksia, kuten esim. epäiltäessä lihas- tai rintakehänseinämän infiltraatiota. Julkaisuja MRI:n käytöstä on rajallinen määrä. n. 10 julkaisua, joissa MRI:n kuvausaika leikkauksen jälkeen on vaihdellut (Quinn, 2012). MRI:n sensitiivisyys ja spesifisyys kasvavat, mitä kauemmin leikkauksesta on kulunut aikaa. MRI on hyvä erottamaan arvet residiiveistä mutta sitä tulisi käyttää vain ongelmatapauksissa (kuva 2.8.4).



2.8.4 Epäselväksi jääneet mammografia ja UÄ-tutkimustulokset 1 vuoden seurannassa syöpäleikkauksen ja sädehoidon jälkeen. Rinnassa näkyy MRI:ssa fibroottinen arpi, jonka alueella STIR kuvassa on edelleen ödeema muttei subtraktiokuvassa lainkaan tehostuma. BI-RADS 2.

8.1.1.4. Erittävän rinnan tutkiminen

Nännierite on kolmanneksi yleisin rintaoire kivun ja kyhmyän jälkeen. Tästä huolimatta julkaisuja asiasta on suhteellisen vähän, eikä uusia diagnostisia läpimurtoja ole pitkällä aikavälillä tapahtunut. Patologiseksi tulkittava nännierite on unilateraalista, yhdestä tiehytaukosta spontaanisti tulevaa veristä, kirkasta tai kirkkaan kellertävää seroosia eritettä. Bilateraalisen, useasta aukosta tulevan tai maitomaisen erittelyn syy on usein hormonaalinen, mutta voi olla myös käytettyihin lääkkeisiin liittyvää tai idiopaattista.

EUSOMA:n suosituksen mukaan kuvantamiseen ei ole tarvetta, mikälirintaerite tulee useammasta kuin yhdestä aukosta tai se on bilateraalista. Epäilyttävän, yhdestä tiehyestä tulevanrintaeritteen perustutkimuksena ovat anamneesin ja kliinisen tutkimuksen lisäksi mammografia (tarvittaessa lisäksi spottisuurenuskuvat retroareolaaritulasta) ja UÄ. Duktografia (galaktografia) on ensisijainen täydentävä tutkimus. Suomessa nännieritteen irtosolututkimusta ei yleensä suositella, koska hyvänlaatuinen löydös ei sulje luotettavasti pois syövän mahdollisuutta (näytönaste C), EUSOMA suosittaa kuitenkin ottamaan verisestä eritteestä sytologisen näytteen samoin kuin Ison Britannian NHSBSP suositus.

Kirjallisuudessa Tabar ym. duktografiatutkimuksessa arvioitiin 204 potilaan aineisto, joista 30 potilaalla oli vihertävää tai maitomaista eritettä useammasta tiehytaukosta, jotka kaikki olivat hyvänlaatuisia (fibrokystiset muutokset ja duktektasia). Yhden tiehyeen seroosi tai verinen erite oli 174 potilaalla, joista 10 %:lla oli maligniteetti; näistä 3:lla (17 %) oli seroosi ja 15:lla (83 %) verinen erite. Saman kirjoituksen kirjallisuuskatsauksessa on arvioitu, että maligniteetin riski seroosieritteessä on keskimäärin 7% ja verisessä 13% (Tabar, 1983)

Sardanelli ym. tutkimuksessa oli 36 potilasta, joilla oli erittelyä yhdestä maitotiehyestä. Potilaat tutkittiin eritteen sytologialla, kaikukuvauksella ja kaikuohjatulla ohutneulanäytteellä. Kaikki tapaukset varmistettiin kirurgisella biopsialla. Eritteen sytologialla päädyttiin oikeaan diagnoosiin 25 % tapauksista (9/36); syövästä 4/5 ja papilloomista 21/26 jäi löytymättä. Kaikukuvauksella löydetyn tiehyensisäisen tuumorin ONB:n osuvuus oli parempi, mutta sekin jäi 50 %:iin; Papilloomista 13/26 ja syövästä 2/5 jäi löytymättä. (Sardanelli, 1997).

Suurissa tutkimusaineistoissa patologisen nännieritteen taustalta löytyi maligniteetti 4-24 % potilaista. Suurin osa löydöksistä on hyvänlaatuisia, kuten esimerkiksi duktektasia, papilloomia tai proliferatiiviset tilat. Kirurgisen hoidon tavoite on sekä diagnostinen, eli erittävän tiehyen poisto histologista analyysia varten, että terapeuttinen, eli häiritsevän erittelyn lopettaminen. Suurimmat potilastutkimusaineistot ovat vanhoja. Taulukkoon 1 (jäljempänä) on kerätty tuoreimmat, 1995 jälkeen julkaistut, pääsääntöisesti yli 100 potilaan aineistot, joissa on mainittu sensitiivisyydet ja spesifisyydet. Vanhempien isojen aineistojen tulokset ovat arvioitavissa esim. Tabar ym ja Paterok ym. julkaisuista. Pubmedin hakukriteereinä olivat: ductography, galactography ja nipple discharge.

Kaikki duktografiaa ja eritteen sytologiaa käsittelevät julkaisut perustuvat retrospektiivisiin aineistoihin. Suurimmasta, 1948 nännieritteen sytologian tutkimusaineistosta (Gupta, 2004) ei valitettavasti voi tehdä johtopäätöksiä suuntaan tai toiseen. Kaiken kaikkiaan julkaisuista on vaikeaa saada tarkempaa tietoa duktografiasta tai sytologiasta ja niiden tulkinnaa. Tulokset vaihtelevat riippuen siitä, mitä parametreja analyysiin otetaan mukaan. Osassa tutkimuksista on erotettu patologiset ja ei-patologiset nännierittelyt. Osassa tutkimuksista atypialöydös (C3) on todettu positiiviseksi, osassa ainoastaan vahvasti epäilyttävät ja malignit löydökset (C4 ja C5). Kaikille potilaille ei ole tehty kaikkia mahdollisia tutkimuksia, mutta pääsääntöisesti suurimmalle osalle oli tehty ainakin mammografia ja/tai UÄ. Kaikista muutoksista ei myöskään ole histologista vahvistusta tai seuranta on ollut lyhyt, eivätkä kaikki seurannat ole standardoituja tai asianmukaisia. Tulokset olivat kuitenkin samansuuntaisia: duktografian sensitiivisyys on korkeampi kuin spesifisyys ja sytologian tulos on päinvastainen, eli menetelmät todennäköisesti täydentävät toisiaan. Patologisessa nännieritteessä maligniteetin mahdollisuus vanhemmissa julkaisuissa oli 10–15% ja uusissa tutkimuksissa keskimäärin n. 14 %, eli esiintyvyys on pysynyt kutakuinkin stabiilina. Sytologisen tutkimuksen toistettavuus ja osuvuus ovat huonoja minkä vuoksi positiivinen tulos vaatii aina vahvistusta eikä negatiivinen varmuudella poissulje patologiaa (Moriarty, 2013). Tämä vahvistaa vakiintunutta suomalaista käytäntöä siitä, että sytologiaa tutkimuksia nännieritteestä ei pidä ottaa.

Kaikki tutkijat ovat samaa mieltä mammografian ja UÄ:n tarpeellisuudesta preoperatiivisesti niille potilaille, joilla on patologinen nännierite. Osa ei kuitenkaan suosittele duktografiaa tai sytologista tutkimusta niiden huonon osuvuuden vuoksi (Gray, 2007; King, 2000; Al Sarakbi, 2006).

Duktografia on kuitenkin hyödyllinen tutkimus, jonka tavoitteena on näyttää mahdollisesti taustalla olevan patologisen prosessin sijainti ja sen laajuus hoidon suunnittelua varten. Duktografian tekniikka ja tulkinta on esitetty perusteellisesti lawsonin ja Johnsonin julkaisussa ([Slawson, 2001](#)). Duktografian negatiivinen tulos ei kuitenkaan automaattisesti poissulje mikroskooppista papillomatoosia tai maligniteettia. Esimerkiksi Lanitis ym. tutkimuksessa 10,5 % tapauksista leikkauksessa löydettiin maligniteetti, vaikka preoperatiiviset tutkimukset tulkittiin hyvänlaatuisiksi tai olivat negatiivisia ([Lanitis, 2008](#)).

Duktografian yhteydessä todettujen muutosten ja tiehyiden rakennetta on yritetty luokitella maligniteettiriskin mukaisesti ([Dinkel, 2000](#); [Hou, 2001](#)). Berna-Serna ym. ehdottivat BIRADS:n kaltaista GICS- luokitusta (Galactogram Image Classification System) ([Berna-Serna, 2010](#)):

- GICS 0: Arviointi on kesken (esim. ekstravasaation seurauksena).
- GICS 1: Normaali: säännölliset, kohti periferiaa kapenevat tiehyet
- GICS 2: Benigni: duktektasia ja fibrokystiset muutokset, ei täyttödefektejä
- GICS 3: Todennäköisesti benigni: makrodefekti duktektasiassa, päätiehyessä tai sen haarautumiskohdassa segmentaalitiehyn kanssa. Biopsia-suositus.
- GICS 4: Epäilyttävä: multipelit makrodefektit ja duktektasiaa segmentaali- tai subsegmentaalitiehyyssä. Biopsia-suositus.
- GICS 5: Vahvasti malignisuspekti: multipelit mikrodefektit, seinämän epätasaisuutta ja "koinisyömä"-muoto, stenooseja ja tukoksia usein perifeerisissä ei laajentuneissa tiehyissä, stenooseja ja äkillinen kaliberin vaihtelu, mikrokystia, joissa täyttödefektejä, segmentaalitiehyn stenoosi ja sakkulaatio. Biopsia-suositus.

GICS-luokittelu ei ole kuitenkaan testattu isossa potilas-aineistossa. KYS:n retrospektiivisessä tutkimuksessa käytettiin BI-RADS:iin sopivaksi muokattua GICS:ia. Maligniteettia oli kuitenkin vähän, eikä aina voi luotettavasti erottaa benignejä löydöksiä maligneista ([Istomin, 2018](#)). Kyseinen aineisto on suurin julkaistu tutkimus, jossa kaikille potilaille oli tehty kliininen tutkimus, mammografia ja UÄ negatiivisin tuloksin. Maligniteettia löytyi lopullisessa analyysissä 4:lla potilaalla (2.7%) ja riskileesiot 5:lla (3.4%). Mikäli myös duktografia oli negatiivinen, niin maligniteetin mahdollisuus oli hyvin minimaalinen (1 potilas, matala-asteinen pieni DCIS).

Retrospektiivisessä tutkimuksessa otettiin 18 potilaalta duktografia-ohjauksessa vakuumbiopsia-näytteitä. Maligniteetti löytyi 9 potilaalta (50 %). VAB-näytteet aliarvioivat DCIS:a ja invasiivista karsinoomaa 50 % tapauksista, vääriä negatiivisia oli 7 %. Merkittävin tulos oli kuitenkin se, että residuaalituumoria jäi biopsia-alueelle kaikissa tapauksissa. VAB:lla ei siis päästy täysin luotettavaan diagnoosiin tai tuumorin poistoon ([Reiner, 2009](#)).

Erittävän tiehyen poistoleikkaus on perinteisesti tehty metyleenisinimerkkauksessa, eli värjäämällä erittävä tiehyt preoperatiivisesti metyleenisinisellä, mutta muukin merkkauksen menetelmä, kuten esimerkiksi stereotaktinen, UÄ- tai duktoskopiaohjattu lanka- tai koilimerkkaus on mahdollinen ([Koskela, 2005](#), [Rissanen, 2007](#), [Zhu, 2011](#)).

Maitotiehyiden huuhtelua ja aspiratiotoimenpiteiden käyttöä on julkaistu useammassa tutkimuksessa ([Masood, 2005](#); [Masood S, 2005](#); [Arun, 2004](#);

O'Shaughnessy, 2003). Menetelmiä on käytetty riskiryhmien arvioinnissa. Potilasaineistot ovat pieniä ja menetelmät ovat vielä kokeellisia.

Mikroendoskopia on kehittyvä alue, johon kiinnostus on lisääntynyt teknisen kehityksen myötä. Nykyisin käytössä olevat mikroendoskoopit ovat halkaisijaltaan reilut 1 mm, ja niiden yhteydessä on 0,4 mm työskentelykanava biopsiaa ja harjanäytteiden ottoa varten. Uusien tähystimien halkaisija on jopa 0,4 mm. Menetelmä ei ole laajalle levinnyt kalliiden laiteiden vuoksi. Se vaatii harjoittelua ja oppimiskäyrä on kohtalaisen pitkä. Tutkimustulokset ovat rohkaisevia, mutta menetelmää voi pitää kokeellisena ja sen soveltaminen on vielä vailla tieteellistä näyttöä (Beetchey-Newman, 2009; Sauter, 2010; Leris, 2004; Escobar, 2006; Hünnerbein, 2006; Mokbel, 2005; Albrecht, 2013; Han, 2017). Meta-analyysin tuloksen mukaan menetelmä pystyy löytämään 94% kaikista muutoksista, mutta ei pysty luotettavasti erottamaan benignejä prosesseja maligneista (Waijjer, 2016).

EUSOMA:n suosituksessa MRI:n käytöstä on arvioitavissa yhteensä kymmenen julkaisua. Johtopäätöksissä todetaan, että näyttö on riittämätön, jotta MRI:n käyttöä suositeltaisiin rutiinisti. Maissa, joissa suoritetaan rutiinisti duktografiaa, voidaan preoperatiivisesti harkita MRI-tutkimusta, jos duktografia epäonnistuu tai potilas kieltäytyy toimenpiteestä (näytöntaso 3b).

Ensimmäinen tapausselostus ns. MR-duktografiasta on vuodelta 1997 (Yoshimoto, 1997). Seuraavassa retrospektiivisessä tutkimuksessa arvioitiin 25 potilaan yksittäisen intraduktaalipapillooman MRI- löydökset; 7 potilaalla oireena oli nännierite (Rovno, 1999). Myöhemmin saman keskuksen tutkijat (Orel, 2000) raportoivat ensimmäisenä MRI:n tulokset 23 potilaan retrospektiivisessä aineistossa. Kaikille potilaille tehtiin mammografia (22:lla oli negatiivinen tulos ja yhdellä fokaalinen kudossymmetria); duktografia tehtiin vain yhdelle potilaalle. Potilaista 15 leikattiin ja loppuja seurattiin keskimäärin 20 kk. Maligni löydös todettiin 7/15 tapauksista, joista ainoastaan yksi osoittautui MRI:ssa vääräksi negatiiviseksi. Kirjoittajien mukaan MRI:n ja histologisen löydöksen korrelaatio oli hyvä, minkä vuoksi arveltiin, että MRI:lla voidaan erottaa benignit muutokset maligneista, mikä on kiistanalaista nykytietämyksen valossa.

Krämer ym. raportoivat hyvät tulokset sekä mammografia/galaktografia-yhdistelmälle että MRI-tutkimukselle, siitäkin huolimatta, että MRI oli tehty vuosina 1994–1998 käyttäen 4 mm leikepaksuutta ilman subtraktiotekniikkaa (Krämer, 2000). Toisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa syvästi löytyivät paremmin MRI:lla kuin mammografialla tai duktografialla (Nakahara, 2003)

Relatiivisesti isossa potilastutkimuksessa analysoitiin retrospektiivisesti 306 potilaan patologisen nännieritteen aineistoa, jossa potilaiden kliininen status, mammografia ja UÄ olivat negatiivisia; MRI oli tehty 52 potilaalle. MRI:n sensitiivisyys oli 77 % ja spesifisyys 62 % ja duktografian 76 % ja 11 %, mutta kaikille MRI potilaille ei oltu tehty duktografiaa (Morrogh, 2007)

MRI löydöksiä arvioitiin 44 nännieritepotilaan tutkimuksessa (43 naista ja 1 mies). Kaikille potilaille oli tehty UÄ, mammografia oli tehty 43 naiselle ja 12 potilaalle oli tehty myös duktografia. MRI:ssa löydös oli BI-RADS 3 22,7 % potilaista ja BI-RADS 4 34,1 %:lla. MRI-positiiviset leikattiin ja MRI-negatiivisia (43,2 %) tapauksia seurattiin 6 ja 12 kuukauden kuluttua. Leikkauksessa maligneja löydöksiä oli 3 potilaalla (6,8%) (Ballesio, 2008). Kirjoittajien mielestä MRI on hyödyllinen ja varteenotettava menetelmä tutkittaessa nännieriteoireilua. Kirjoittajat eivät esitä tilastolaskelmia MRI-tutkimukselle, mutta tulkitsemalla leikkaukseen johtaneet BI-RADS 3- ja BI -RADS 4 - muutokset positiivisiksi löydöksiksi saadaan MRI:n

sensitiivisyydeksi (mukaan lukien ADH) 100 %, spesifisyydeksi 48,7 % (CI 33,9–63,5), PPV:ksi 20 % (CI 8,2–31,8) ja NPV:ksi 100 %.

Prospektiivisessa julkaisussa vertailtiin 16 potilaan duktografiakuvia ns. MRI-duktografiaan. Erittävään tiehyeseen ruiskutettiin röntgenpositiivista kontrastiainetta, johon oli sekoitettu gadoliniumia (10 % Gado-seos). Duktografian jälkeen otettiin T1-sekvenssi ilman suonensisäistä varjoainetta. Kirjoittajien mielestä menetelmä on hyödyllinen ja on lupaavaa. Toisaalta julkaisun MRI-kuvien laatu oli selkeästi heikempi kuin duktografian. Menetelmän hyöty sellaisenaan, ilman samanaikaista suonensisäistä varjoainetta, jää kyseenalaiseksi (Yücesoy, 2008).

Toisessa prospektiivisessä tutkimuksessa verrattiin 23 potilaan perinteisen duktografian ja MRI-duktografian eri sekvenssien erotuskykyä erittävän rinnan muutosten arvioinnissa. Tutkimuksesta ei voi tehdä johtopäätöksiä MRI-duktografian antamasta lisäinformaation hyödyistä tai vaikuttavuudesta hoitoihin. Duktografian vertailutuloksia MRI:n kanssa ei ole esitetty (Schwab, 2008).

Wenkel ym. tutkimuksessa verrattiin 30 potilaan MRI-duktografiaa perinteiseen duktografiaan. Maligneja löydöksiä todettiin 7 potilaalla (23 %). Tulosten perusteella MRI-duktografia oli verrattavissa perinteiseen duktografiaan ja sitä voisi tarvittaessa käyttää korvaavana menetelmänä. Julkaisussa oli mainittu myös perinteisen iv-tehosteisen MRI:n tulokset: 21 tapauksessa (70 %) MRI:n löydös oli luokiteltu BI-RADS 4:ksi tai BI-RADS 5:ksi; yksi matala-asteinen DCIS oli MRI negatiivinen. Tuloksista saadaan laskettua MRI:n sensitiivisyys 85,7 %; spesifisyys 34,8 %, PPV 28,6 % ja NPV 88,9 % (Wenkel, 2011).

Retrospektiivisessä 38 potilaan tutkimuksessa MRI:ta verrattiin mammografiaan ja UÄ tutkimukseen. MRI:n raportoitu sensitiivisyys (malignit ja korkean riskin leesiot) oli 94,7 % ja spesifisyys 78,9 %. MRI oli parempi kuin mammografia (26,3 % ja 94,7 %) ja UÄ (63,2 % ja 84,2 %). Tutkimuksessa on ilmeisesti valikoitu potilasmateriaali, lisäksi BI-RADS 3-löydökset tulkittiin positiiviseksi, mikä voi selittää MRI:n tulokset. (Lorenzon, 2010).

Retrospektiivisessä tutkimuksessa analysoitiin 20 benignin papillooman (vain viidellä oli nännierite) MRI:n kineettiset ja morfologiset parametrit kolmen erilaisen tulkintamallin avulla (Fischerin ehdottama Göttingenin pisteytys, Kinkelin ja Tozakin arviointitaulukot). Arviointimenetelmästä riippumatta papilloomilla voi olla samankaltaisia epäilyttäviä piirteitä kuin maligneilla tuumoreilla. Tässä pienessä aineistossa MRI ylläarvioi pienten, ja aliarvioi isompien papilloomien kokoa (Kurz, 2011).

Kanemaki ym (2004) ja Bhattarai ym, 2006 ovat esittäneet papilloomien ja erittävän rinnan kuvantamista mikrokoilikelalla. Hirose ym, 2006 julkaisussa on käytetty uutta menetelmää, jossa yhdistetään MR-duktografiakuvat (T2 sekvenssit, leikepaksuus 3 tai 1,5 mm) ja iv-tehosteiset MRI-sekvenssit yhteen kolmiulotteiseen kuvaan. Menetelmän avulla voidaan arvioida intraduktaalisten leesioiden lisäksi niiden tehostumiskäyttäytymistä tai esimerkiksi tiehyen ulkopuolella olevan prosessin laajuutta ja sen suhtautumista duktaalirakenteisiin (Multi -volume Fusion Imaging). Hirose ym (2007) katsauksessa on erilaisia kuvia yllä mainituista tutkimuksista.

Ranskalaisessa tutkimuksessa (Boisserie-Lacroix, 2010) 50 potilaalle, joilla on patologinen nännierite mutta normaalit mammografia ja UÄ, tehtiin MRI. Rutiini-MRI tehtiin 16 potilaalle ja fuusio-duktografia-MRI 34 potilaalle. MRI:n sensitiivisyys oli odotetusti korkea, mutta kolmessa tapauksessa MRI oli väärä negatiivinen ja kolmessa tapauksessa väärä positiivinen.

Taulukko 1 Kirjallisuudessa raportoidut duktografian ja sytologian diagnostiset luvut

Tutkimus	n/n sytologia	Maligni%	Duktografia		Nännieritteen sytologia	
			Se %	Sp %	Se %	Sp %
Groves ym. 1996	329	6,9	-	-	46,5	99,5
Dinkel ym 2001	314/384	8,8	83	41	31,2	97,4
Cabioglu ym 2003	146 (84/69)	13	100	5,6	26,7	81,1
Lee 2003	174 (82)	10(22)	-	-	55,6	100
Simmons ym 2003	108	12	0	90	11,1	96,3
Pritt ym 2004	466	3,8	-	-	85	97
Lau ym. 2004	118 (110/83)	9,3	73	61	57	81
Adepoju ym. 2005	168	12	75	49	-	-
Kooistra ym 2009	618	8,6	-	-	16,7	66,1
Carvalho ym 2009	98	6	77,4	29,2	40	61,3
Montroni ym 2010	915 (792/634)	23,9	54,2	98,3	69,8	92,2
Morrogh ym. 2010	416 (150/37)	37	79	12	73	59

Tiivistelmä

Patologisen nännieritteen selvittely on edelleen haasteellista ja tutkimusstrategia kiistanalaista. Kirurginen hoito on kultainen standardi, jota ennen tulisi tehdä riskin arviointi anamneesilla, kliinisellä tutkimuksella sekä mammografialla ja UÄ:llä. Duktografian käyttö on Suomessa vakiintunut ja se on ensisijainen jatkotutkimusmenetelmä. Kaikkialla asia ei kuitenkaan ole näin ja esim. Saksassa duktografian käyttö on suhteellisen harvinaista ja siellä on tapahtunut siirtymistä primaari diagnostiikassa UÄ- ja MRI- tutkimusten suuntaan ([Scheurlen, 2014](#); [Scheurlen, 2013](#)). Meta-analyysityyppisen julkaisujen mukaan ei ole vahvaa näyttöä MRI:n tai duktografian käytölle, eikä niiden mukaan duktografiaa enää tarvittaisi. Tästä huolimatta duktografia on monen mielestä hyödyllinen ja tarpeellinen jatkotutkimus patologisessa nännieritteessä. Duktografian tavoitteena on mahdollisen patologisen prosessin osoittaminen ja hoidon laajuuden arvioiminen.

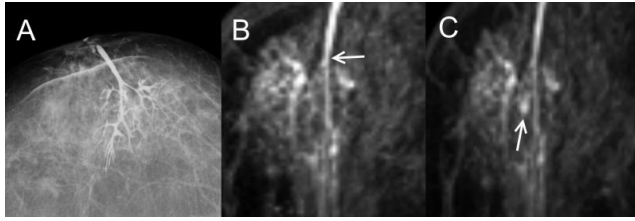
Suomessa UÄ-tutkimus on tehtävä kaikille patologisen nännieritteen potilaille ja mammografia kaikille yli 35 vuotiaalle. Nännieritteen sytologista tutkimusta ei Suomessa perinteisesti suositella. Vakuuttavaa tieteellistä näyttöä ei myöskään sytologiselle tutkimukselle kirjallisuudessa ole (tulokset tiivistettynä taulukossa 1). Duktografian/skopian yhteydessä otettavat huuhtelunäytteet olisivat periaatteessa paras tapa kerätä riittävästi soluja, mutta tästäkään ei ole näyttöä. Tutkimustulosten perusteella sytologinen tutkimus nännieritteestä on epäluotettava ja sen toistettavuus huono ([Moriarty, 2013](#)).

MRI tutkimustuloksia on rajallinen määrä ja potilasaineistot ovat pieniä. MRI:n rooli patologisen nännierittelyn selvittämisessä on edelleen avoin ja vakuuttava tieteellinen näyttö puuttuu, mutta lisääntyvässä määrin sitä käytetään ongelmatilanteiden diagnostiikassa ([Ferris-James, 2012](#)). Sitä voidaan tehdä myös esim. riskiryhmään kuuluville potilaille, jos on vahva maligniteettiepäily tai jos duktografia epäonnistuu teknisesti. MRI:ssa todetuista epäilyttävistä muutoksista tulee ottaa neulanäytteet joko kohdennetussa UÄ-tutkimuksessa tai MRI-ohjatusti.

Yleisin tila patologisen nännieritteen taustalla on papillooma. Pääsääntöisesti papilloomat suositellaan poistettavaksi. Cyr ym. tutkimuksessa 24 % neulanäytteillä benigneiksi papilloomiksi diagnosoiduista muutoksista löytyi lopullisessa histologisessa tutkimuksessa maligniteetti (50 %) tai ADH (50 %) ([Cyr, 2011](#)). Skandarajah ym. tutkimuksessa lopullisessa histologiassa löytyi 19 % tapauksista maligniteetti, vaikka preoperatiiviset radiologiset ja neulanäytteiden tulokset olivat sopineet benigniin papilloomaan. ([Skandarajah, 2008](#))

Tuoreessa meta-analyysissä todetaan, että mikäli mammografia ja UÄ tutkimukset ovat negatiivisia niin MRI olisi ensisijainen tutkimus eikä duktografia! ([Berger, 2017](#)). Meta-analyysissä mukana oli 10 tutkimusta joista 8 oli retrospektiivistä. Kahdessa tutkimuksessa ei yhtään duktografiatutkimusta oltu tehty. Kolmessa muussa tutkimuksessa duktografia oli tehty alle 10% potilaista. Vain kahdessa tutkimuksessa duktografia ja MRI oli tehty kaikille potilaille ([Manganaro, 2017](#) -53 potilasta; [Nakahara, 2003](#)- 55 potilasta). Kun katsotaan että maligniteetin riski on vähäinen, niin MRI:n rutiinikäyttö kaikille potilaille ei edelleenkään ole perusteltua. Suomessa toistaiseksi katsotaan, että duktografia on ensisijainen jatkotutkimus ja MRI:n käyttö on perusteltua, mikäli duktografia ei teknisesti onnistuu tai ongelmatilanteessa esim. kun duktografia on negatiivinen mutta potilaalla on persistoivat oireet (kuva 2.8.5).

MRI:n sensitiivisyys ja negatiivinen ennustearvo ovat korkeita, minkä vuoksi osassa tapauksista negatiivisessa MRI:ssa voidaan jäädä seurantalinjalle. Spesifisyys ja positiivinen ennustearvo ovat matalia, kuten muissakin MRI:n tutkimusindikaatioissa. MRI:n käyttö rutiinisti kaikille potilaille ei siis ole perusteltua eikä kustannustehokasta. Patologisen nännieritteen tutkimusstrategia tulisi rakentaa tapauskohtaisesti moniammatillisessa rintaryhmässä. Aina tulee muistaa, että negatiivinen MRI, duktografia ja/tai sytologiset tulokset eivät poissulje maligniteetin mahdollisuutta ja väärä positiivisia tuloksiakin on raportoitu.



2.8.5 Verisen erittelyn vuoksi tutkimuksissa. Galaktografia oli normaali (kuva A). Oireiden jatkuessa tehty MRI. Runsassignaalistien tiehyiden (kuva B) vieressä oli pieni ensisijaisesti papilloomaan sopiva tuumoritehostuma. Poistettu MRI-ohjatun lankamerkkauksen avulla (Istomin, 2018)

8.1.1.5. Soveltuvuus totaaliin ihoa säästävään mastektomiaan

Rintasyövän kirurgisessa hoidossa on viime vuosina tapahtunut siirtymää konservatiivisempaan suuntaan. Osaresektion turvallisuutta on tutkittu laajasti; huomioon on otettu myös hoitojen vaikutusta elämänlaatuun sekä sairastuvuuden vähentämiseen. Joskus joudutaan turvautumaan rinnan poistoleikkaukseen, jonka haittojen vähentämiseksi voidaan tehdä joko samanaikaisesti tai myöhemmin erilaisia rekonstruktioita.

Mastektomian käsitteet:

- Radikaali mastektomia: poistetaan rintarauhanen, myös iho, ja rinnan alla olevat rintakehän lihakset, tyhjennetään kainalo.
- Tavallinen mastektomia: rintarauhanen ja ihoa poistetaan
- Ihoa säästävä mastektomia: nänni ja nännipiha sekä mahdollinen aiempi syöpäleikkausarpi poistetaan. Säästetty ihotasku täytetään kudossiirteellä tai rintalihaksen alle asetettavalla proteesilla. Nänni voidaan rakentaa paikallisella ihokielekkeellä (Jahkola, 2007).
- Ihoa vähentävä mastektomia (edellisen modifikaatio): liika iho, nänni ja nännipiha poistetaan reduktioplastiatekniikoita hyödyntäen (potilaalla hyvin suuret tai suuret ptoottiset rinnat), myös iho tuumorin päältä tulee poistaa.
- Nänniä säästävä mastektomia (Nipple-areola sparing tai NAC (Nipple-Areolar-Complex) sparing mastectomy, Nipple Sparing Mastectomy (NSM)) tai totaali ihoa säästävä mastektomia: Näitä leikkauksia tehdään valikoidusti. Yleisin indikaatio on profylaktinen mastektomia, joskus myös pieni perifeerinen invasiivinen syöpä ilman mainittavaa intraduktaalista komponenttia (esim. potilas, joka on saanut lymfooman takia sädehoidon, eikä siksi voida tehdä säästävää leikkausta, tai pienirintainen potilas, jolla aiempi augmentaatio implantilla). Mitä suurempi ja sentraalisempi karsinooma, sitä todennäköisemmin on mamilla affisioitunut.

Kirjallisuuskatsaus

Mielenkiinto NSM-leikkauksiin on viime vuosina lisääntynyt. Laajassa kirjallisuuskatsauksessa selvitettiin toimenpiteen turvallisuutta ja siihen liittyviä komplikaatioita ([Rusby, 2010](#)). Vertailu eri tutkimusten välillä oli vaikeaa erilaisten sisäänottokriteerien, histologisten tutkimusprotokollien ja jälkikhoitojen vaihtelujen vuoksi. Useissa julkaisuissa potilaiden määrät olivat liian pieniä, jotta niistä olisi voinut tehdä johtopäätöksiä. Ennen leikkausta tulisi selvittää, onko retroareolaaritalassa todettavissa maligniin prosessiin viittaavaa. Histologiset leikkeet tulisi ottaa koronaalisuunnassa, jolloin alue saataisiin kattavasti tutkittua. Näin ei oltu kuitenkaan tehty kaikissa katsauksen 18 tutkimuksessa. Retroareolaaritalan affisioin vaihteluväli oli eri tutkimuksissa suuri, 0-58 %. Osassa tutkimuksista oli mukana myös kliinisesti affisioitunut nänni. Meta-analysysissä NSM on todettu onkologisesti turvallisesti hoitomenetelmäksi edellyttäen sopivaa potilasvalintaa ([Headon, 2016](#)): parhaiten soveltuvat perifeeriset, alle 5 cm kokoiset, HER2 negatiiviset tuumorit sekä yli 2 cm etäisyys nännistä.

Retrospektiivisessä 316 potilaan mastektomia-aineistossa, jossa tehtiin 73,5 % potilaista terapeutinen ja 26,5% profylaktinen mastektomia, tuumorin etäisyys nännistä oli keskimäärin n. 4 cm ja nännialue oli kliinisesti normaali. Profylaktisen mastektomian ryhmässä retroareolaaritala oli terve kaikissa tapauksissa, mutta terapeuttisen mastektomian ryhmässä piilevä syöpä löytyi 21% tapauksista (DCIS, IDC, lymfovaskulaari-invaasio, lobulaarinen neoplasia). Tuumorin etäisyys nännistä korreloi syövän esiintymiseen: jos tuumori sijaitsi alle 4 cm etäisyydellä nännistä, löytyi retroareolaaritalasta syöpää 30 %:lla tapauksista, mutta jos tuumorin etäisyys nännistä oli yli 4 cm, retroareolaaritalasta löytyi maligni prosessi vain 10 %:lla ([Brachtel, 2009](#)).

Retrospektiivisessä 302 potilaan mastektomia-aineistossa piilevä retroareolaarinen syöpä todettiin 10 %:lla. Tuumorin etäisyys nännistä oli mitattu mammografiakuvista, ja siitä oli tehty korrelaatio piilevän syövän ennustettavuuteen (etäisyys <4,96 cm: 82 % sensitiivisyys, 62 % spesifisyys, 20 % PPV ja 97 % NPV) ([Loewen, 2010](#)). Toisessa tutkimuksessa oli 50 potilaan aineisto, jossa 24 %:lla todettiin maligni löydös NAC-alueelta. Merkittävimmät ennustavat tekijät olivat: tuumorin etäisyys korkeintaan 3 cm mamillasta, alle 50 v:n ikä ja DCIS (mikropapillainen tai EIC). Tuumorin etäisyys nännistä mitattiin mammografiakuvista ([Pirozzi, 2010](#)). [Gulben ym \(2009\)](#) 397 potilaan aineistossa NAC-alueen positiivinen löydös oli 14,6 %. NAC alueen malignoomien riskitekijät olivat: tuumorin sentraalinen sijainti (tuumori sijaitsee sylinterisen kudosalueen sisäpuolella NAC:n alla, alkaen dermiksestä ja ulottuen faskiaan asti), alle 10 imusolmukkeen metastasointi ja lymfovaskulaari-invaasio. Suuressa, 2323 mastektomian aineistossa piilevä syöpä todettiin 10,7 %. Kirjoittajien mukaan parhaiten NSM leikkaukseen soveltuu pieni, perifeerinen, unifokaalinen, HER-2 negatiivinen syöpä, johon ei liity kainalomestastasointia tai lymfovaskulaari-invaasiota ([Li, 2011](#)).

Katsauksessa on arvioitu uusimpien NSM-julkaisujen tulokset sekä pienissä perifeerisissä että isommissa sentraalisissa tuumoreissa. Tuumoriresidivien määrä julkaisuissa oli vajaat 5 %, nänninekroosi tuli 8 %:lle ja osittainen nekroosi 16 %:lle potilaista. Kosmeettinen tulos ja potilaiden tyytyväisyys olivat NSM:ssa parempia kuin ihoa säästävissä mastektomiassa. Nännin erektileiteetti voi säilyä, samoin kuin jonkinasteinen ihontunto. Kaiken kaikkiaan julkaisuja on vähän ja potilasmäärät ovat pieniä ([Niemeyer, 2011](#)). Kirjallisuuskatsauksessa menetelmä on todettu

turvalliseksi hyvin valikoiduissa potilasryhmissä kuten aiemmissakin julkaisuissa on todettu (Mallon, 2013).

Suurin yhden keskuksen aineisto tulee Milanosta (1001 potilasta), jossa NSM:n yhteydessä on annettu intraoperatiivisesti sädehoitoa 80 %:lle potilaista. Hoitoindikaatioina olivat invasiivinen karsinoma 82 % ja DCIS 18 % tapauksista. Keskimäärin 20 kk (1-69 kk) seurannassa, jossa 83 % potilaista seurattu, totaalinektroosi on havaittu 3,5 %:lla ja osittainen nekroosi 5,5 %:lla. Kosmeettinen tulos oli hyvä. Paikallisresidiivi todettiin 1,4 %:lla (ei NAC-alueella). Ihotunto oli säilynyt 15 % potilaista mutta heilläkin alentuneena (Petit, 2009). Myöhemmin, saman ryhmän 30-potilaan julkaisussa sädehoitoa intraoperatiivisesti ei ole annettu eikä 5 vuoden seurannassa ollut residiivejä (Brambullo, 2017).

Rosen ym (1985) histologisessa tutkimuksessa nännin alueella terminaalaisia duktolobulaariyksiköitä löydettiin 17 %:lla ja vastaavasti tuoreessa Stoler ym (2008) tutkimuksessa niitä oli 9 %, ja niiden lukumäärä oli vähäinen (1-3 kappaletta). Näin ollen korkean riskin potilaiden profylaktisen NSM:n pitäisi olla turvallinen. Lyhyessä seurannassa ei ole todettu merkittävästi lisääntyntä primäärituumorin riskiä NAC-alueella. Pitkäaikaisseurantatulokset isoilla potilasmääriillä kuitenkin vielä puuttuvat. Gerber ym (2009) tutkimuksessa keskimäärin 101 kuukauden seurannassa residiivien määrässä ei ollut eroa erityyppisillä mastektomioilla. Myöskään potilaiden tyytyväisyydessä toimenpiteeseen ei ollut eroa. Postoperatiivinen sädehoito yksittäisenä tekijänä vähensi tyytyväisyyttä.

Cochrane katsauksen mukaan, NSM-tulosten tieteellistä analyysia ei voida tehdä ja näytön taso on heikkoa julkaisujen heterogeenisuuden ja potilasmateriaalin valikoitumisen vuoksi. Randomoituja tutkimuksia ei ollut (Mota, 2016).

Yksittäisissä julkaisuissa on yritetty preoperatiivisesti selvittää piilevän syvän mahdollisuus retroareolaaritallassa. Govindarajulu ym (2006) tutkimuksessa 33 potilaalta otettiin retroareolaarialueelta vakuumiaspiraationäytteitä UÄ-ohjauksessa (36 toimenpidettä); 19,5 % tapauksista löydettiin piilevää syöpää.

Samoin kuin ennen tavallista mastektomiaa, MRI ei ole indisoitu ennen ihoa säästävää mastektomiaa, joka on todettu turvalliseksi ja residiivien määrä pieneksi. NSM:ssä tilanne on toinen ja MRI:lla saattaisi olla merkitystä valikoitaessa potilaita toimenpiteeseen. MRI:lla on tärkeä rooli profylaktisten NSM-leikkausten yhteydessä, koska yleensä kyseessä on korkean riskin potilas, joka kuuluu automaattisesti MRI-seurantaan.

Preoperatiivisen MRI:n rooli ennen terapeuttista NSM-leikkausta on vielä avoin ja lisää näyttöä tarvitaan. Muutamassa tutkimuksessa on vain maininta, että preoperatiiviset radiologiset tutkimukset oli tehty, mukaan lukien MRI. Wijayanayagam ym. (2008) tutkimuksessa kaikille potilaille oli tehty preoperatiivisesti rintojen MRI. Potilaat soveltuivat tutkimuksessa NSM-leikkaukseen, jos tuumorista vapaa alue retroareolaarisesti oli MRI:ssä ainakin 2 cm. Operaation yhteydessä alueelta ei otettu näytettä jääleiketutkimukseen vapauttavan preoperatiivisen MRI:n vuoksi. Toistaiseksi kuitenkin jääleiketutkimus on suositeltava leikkauksen yhteydessä. Steen ym (2013) tutkimuksessa preoperatiivinen MRI osoittautui hyödylliseksi, mutta ei ollut ylivoimainen verrattuna kliiniseen arviointiin. MRI oli kuitenkin hyödyllinen Mariscotti ym retrospektiivisessä tutkimuksessa: 195 potilaan aineistossa, 71:lla oli histologisesti maligni löydös NAC-alueella. MRI:lla paras osuvuus tilastollisessa analyysissä oli 1 cm etäisyyden raja NAC-alueelta (sensitiivisyys 82%, spesifisyys 72%) Spesifisyys paranee 1.5 cm raja-arvolla ja sensitiivisyys 0,5 cm. Johtopäätöksessä kuitenkin todetaan, että

intraoperatiivinen jääleiketutkimus on edelleen pakollinen (Mirascotti, 2018). Julkaisuja MRI:n käytöstä tai biopsiasta ovat kuitenkin vähäiset eikä vakuuttavaa tieteellistä näyttöä tai ohjeistusta ole (Ponzzone, 2015; Piato, 2016; Cho 2016; Hwang, 2017; Chan, 2017; Giannini, 2017; Yoo, 2018). Tutkimuksista päätellen valikoitusti MRI voi auttaa leikkaussuunnittelussa muttei poista intraoperatiivisen jääleiketutkimuksen tarvetta.

8.1.1.6. Pagetin tauti

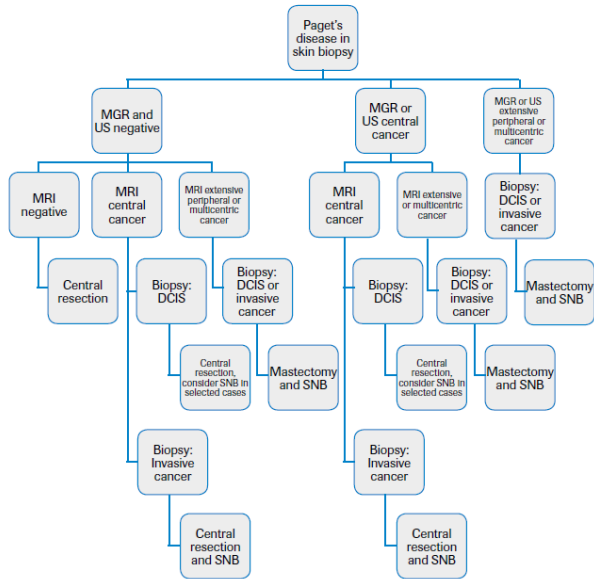
Pagetin taudin yhteydessä tai sen taustalla on usein rinnan DCIS tai invasiivinen karsinooma, jotka voivat olla sentraalisia retroareolaarisesti tai perifeerisesti. Perinteisesti Pagetin taudin hoitona on ollut mastektomia, mutta viime vuosina sitä on enenevässä määrin hoidettu säästävästi sentraalisella osaresektiolla.

Laajassa amerikkalaisessa aineistossa 1642 potilaasta ainoastaan 18 % oli hoidettu sentraalisella resektiolla (Chen, 2006). Retrospektiivisessä italialaisessa 114 potilaan aineistossa vain 6 %:lla oli puhtaasti nännin Pagetin tauti; osaresektiolla hoidettiin 38 % potilaista (Caliskan, 2008). Ruotsalaisessa aineistossa 223 potilaasta 19 % hoidettiin osaresektiolla (Dalberg, 2008).

Ennen leikkauspäätöstä kaikille potilaille tulisi olla tehtynä perusteelliset mamografia- ja UÄ-tutkimukset. Vahvaa tieteellistä näyttöä MRI:sta ei vielä ole, koska julkaisut ovat useimmiten retrospektiivisiä ja potilaiden määrät pieniä (Morrogh, 2008; Frei, 2005; Haddad, 2007). Tästä huolimatta yleisesti hyväksytään MRI:n käyttö preoperatiivisesti ennen osaresektiota silloin, kun perinteiset tutkimukset ovat negatiivisia ekstensiivisen tai multifokaalisen taudin poissulkemiseksi (NICE, 2017) tai jos rinta on tiivis tai vaikeasti tutkittavaa (Bleisher, 2007).

Meta-analyysissä arvioitiin 7 heterogeenistä julkaisua, joiden perusteella paikallisresidiivi oli keskimäärin 7.6% ja selkeästi vähemmän mastektomian jälkeen (5.6%) kuin säästävän leikkauksen jälkeen (13.2%) (Li, 2014). Laajassa kirjallisuuskatsauksessa todetaan kuitenkin, että säästävä hoito on turvallinen edellyttäen, että leikkaus marginaalit ovat puhtaat ja että preoperatiivinen selvittely on kattava. MRI:sta saattaa olla apua leikkauksen suunnittelussa ja säästävään hoitoon soveltuvien potilaiden valinnassa (Helme, 2015).

Suomessa n.12 vuoden retrospektiivisessä aineistossa oli 60 potilasta, joista 58 on analysoitu. Näistä puhtaasti nännin Pagetin tauti oli 3,5 %:lla. Rintojen MRI oli tehty 14 potilaalle, joista seitsemällä oli löydöksiä. MRI:n sensitiivisyys invasiivisissa syövässä oli 100 % ja DCIS:ssa 44 %. Osaresektiolla hoidettiin 24 % potilaista. Multifokaalisia tai multisentrisiä tuumoreita löydettiin 23 potilaalta (Siponen, 2010). Tutkimukseen liittyen on kehitetty hoitoalgoritmi, jota kannattaa hyödyntää muuallakin Suomessa (kuva jäljempänä; Lähde M. Leidenius). Pagetin taudin yhteydessä oleva perifeerinen, ekstensiivinen tai multisentrinen maligniteetti hoidetaan mastektomialla ja SNB:lla. Mikäli perinteiset tutkimukset ovat negatiivisia tai tauti on vain sentraalinen, suositellaan MRI tutkimusta ennen säästävää hoitoa ja sen mukaan jatkohoitosuunnittelua (kuva 2.8.6). Lisälöydöksistä tulee ottaa preoperatiivisesti neulanäytteitä, mikäli nämä muuttavat jo suunniteltua hoitoa.



2.8.6 Nuorella naisella on Pagetin tauti ja normaali mammografia ja UÄ. Ennen säästävää hoitoa tehdyssä MRI:ssa todettu ei-massa tehostuma rinnan keskimediaaliosassa josta löydöksenä oli DCIS gr3.

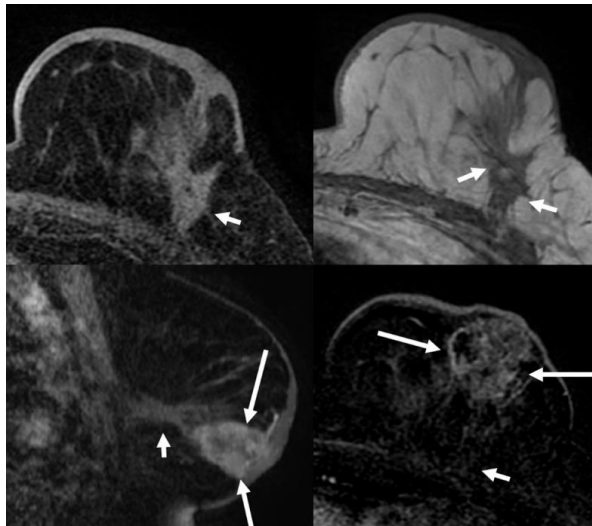
8.1.1.7. Perinteisillä tutkimusmenetelmillä epäselviksi jääneet löydökset

MRI:ta ei tulisi käyttää korvaavana menetelmänä huonosti tehdyille perinteisille tutkimuksille. Kolmoisdiagnostiikkaan kuuluu aina täydellinen mammografia spottisuurennuskuvineen sekä täydentävä UÄ-tutkimus. Kaikista epäilyttävistä muutoksista tulisi ottaa paksuneulanäytteet. MRI:ta ei pitäisi käyttää biopsian

korvikkeena (Flamm, 2005, Yau, 2011), erityisesti jos kyseessä on mammografiassa näkyneet mikrokalkit (Dorrius, 2010). Sama johtopäätös voidaan tehdä MONET- tutkimuksen tuloksista, joissa 53 %:lla oli epäilyttävä löydös mammografiassa, mutta MRI oli negatiivinen. Näistä 20 %:ssa lopullinen histologinen löydös oli maligni, pääosin DCIS (Peters, 2011). MRI:n osuvuus paranee, jos huomioidaan ainoastaan ongelmatilanteet ilman kalkkeumia, jolloin MRI:n sensitiivisyys ja spesifisyys ovat meta-analyysin mukaan vastaavasti 99% ja 89% (Bennani-Baiti, 2016).

MRI:tä voidaan käyttää harvinaisissa tapauksissa, esimerkiksi silloin, kun mammografiassa yhdessä suunnassa on löydös, joka ei ole paikallistettavissa biopsiaa varten tai jos mammografiassa ja/tai UÄ:ssä on epäily multifokaalisesta taudista, jolle ei ole saatu histologista vahvistusta. MRI voi olla hyödyllinen patologisessa nännierittelyssä, kun muu kuvantaminen jää negatiiviseksi tai UÄ-negatiivisessa rakennehäiriössä (Cohen, 2018).

MRI:ta on käytetty yksittäisissä tapauksissa myös silloin, kun kolmoisdiagnoosiin löydös on epäilyttävä, mutta biopsiatulos on benigni. MRI:n avulla mahdollinen biopsian kohde saadaan tarkemmin määriteltyä ja paikallistettua kolmiulotteisesti. Myös kehittyvä asymmetria tai rakennehäiriö mammografiassa ilman UÄ- tai statuslöydöstä tai biopsiakohdetta voisi indisoida MRI:n (Leung, 2010; Moy, 2009), samoin mammografiassa tai UÄ:ssä epäilyttävä leikkausarpi, joka on biopsoiden benigni. MRI pystyy erottamaan melko luotettavasti arvet residivieistä (kuva 2.8.7).



2.8.7 Leikatun rinnan residivi (isot nuolet). Kliinisesti ja UÄ:ssä epäily myös rintakehän seinämän infiltraatiosta mutta MRI:ssa kyseessä oli vain edellisen leikkauksen jälkeinen latautumaton arpi (pienet nuolet).

MRI:n osuvuusluvut ovat korkeita. Retrospektiivisessä analyysissä arvioitiin 986 MRI-tutkimuksen antamaa lisäinformaatiota. Löydöksiä oli 414:ssa tapauksessa ja niistä 13,3% oli maligneja. Lisäksi MRI:lla oli löytynyt 124 muuta leesiota ja näistä 9,7% oli maligneja. MRI:n sensitiivisyys ja spesifisyys oli ongelmatapauksissa

96,3% ja 83%. Lisäleesioiden osalta vastaavat luvut olivat 91,7% ja 69% (Taskin, 2018). Spick ym tutkimuksessa sensitiivisyys ja spesifisyys luvut olivat 96% ja 92% (Spick, 2018), ja Gless ym tutkimuksessa 92.5%, 62.4% (Gless, 2017). MRI-tutkimuksen yhteydessä tehty diffuusio voi meta-analyysin mukaan parantaa MRI:n spesifisyyttä (Chen, 2010).

8.1.1.8. Riskileesioiden arviointi

MRI:n kliininen käyttö riskileesioiden arvioinnissa on vielä kokeellista ja yleensä liittyy edellisessä kappaleessa (kappale 7.) kuvattuihin tilanteisiin. Biopsialla todetut riskileesiot kuten ADH, LN, FEA, radial scar ja papillooma vaativat pääsääntöisesti joko kirurgista tai perkutaanista poistoa. Tiedetään, että perkutaanisiin paksuneulanäytteisiin liittyy aliarviointia, joka voi johtua sekä neulan kohdennuksesta, että rintaleesioiden heterogeenisuudesta. Laajassa aineistossa noin joka kolmas neulanäytteellä diagnosoitu riskileesio osoittautui kirurgisessa näytteessä maligniksi, joista noin joka kolmas oli invasiivinen karsinooma (Houssami, 2007). MRI:lla voidaan pyrkiä löytämään mahdolliset epäilyttävät invasiivisen karsinooman alueet, joihin biopsia voidaan kohdentaa.

Retrospektiivisessä tutkimuksessa MRI:n sensitiivisyys riskileesioiden arvioinnissa oli 89 % ja NPV 98 %, mutta PPV vain 33 %. Kirjoittajien mielestä osaa MRI-negatiivisia tapauksia voidaan jäädä seuraamaan kirurgian sijasta (Linda, 2008). Kirjallisuuskatsauksen perusteella MRI aliarvioi riskileesioita 13 % -57 %:ssa tapauksista. Julkaisujen määrä oli kuitenkin rajallinen, tutkimukset retrospektiivisiä ja aineistoltaan pieniä ja usein valikoituneita luotettavien johtopäätösten tekemiseen. MRI:n käytöllä riskileesioiden arvioinnissa siis ole edelleenkaan vakuuttavaa näyttöä (Heller, 2013). Ristiriitaisia tuloksia on myös saatu: MRI:n sensitiivisyys oli 92% ja spesifisyys 51% riskileesioiden arvioimisessa (Hammersley, 2018).

Toisessa retrospektiivisessä 227 leesion aineistossa MRI:n NPV oli 97% mutta PPV oli vain 18% tehotuvissa muutoksissa (Londero, 2012).

Diffuusio voi parantaa MRI:n osuvuutta. Maligneilla muutoksilla oli matalammat ADC arvot ja olivat kooltaan kookkaampia. Tosin muutoksilla oli päällekkäisiä arvoja (Cheeney, 2017).

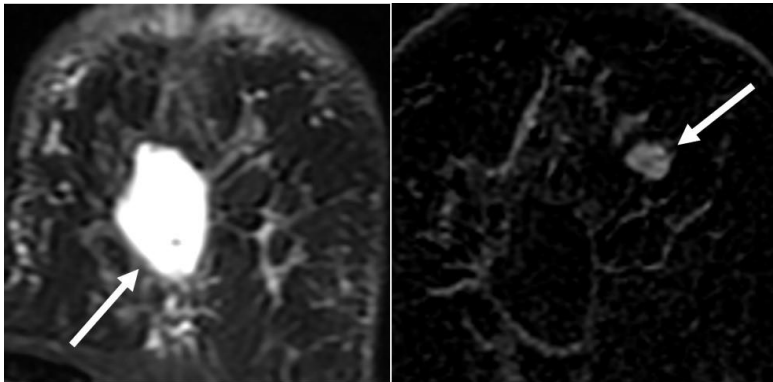
Papilloomien preoperatiivinen kuvantaminen MRI:lla ei ole kustannustehokasta. Retrospektiivisessä tutkimuksessa, 77 intraduktaalipapillooman aineistossa 16 olivat täysin MRI negatiivisia (Wang, 2015). Yksittäisissä ongelmatapauksissa MRI:ta voidaan käyttää esim. papillomatoosin laajuuden selvittämiseksi ennen leikkausta, mikäli se ei ole luotettavasti määritettävissä mammografialla tai UÄ:llä. Segmentaalinen tehostuma MRI:ssa viittaa papillomatoosiin tai maligniin prosessiin, kun taas duktaaliseen jakatumaan viittavan löydöksen puuttuminen MRI:ssa viittaa benigniin papilloomaan (Sarica, 2018). Tulee kuitenkin muistaa, että joitakin päällekkäisiä MRI-parametreja on olemassa sekä benigneissa että maligneissa papilloomissa (Sarica, 2014).

ADH mikrokalkibiopsian diagnoosina ei ole harvinainen, eikä rutiinisti edellytä lisäselvitystä MRI:lla. Kuitenkin tulee muistaa, että negatiivinen MRI ei luotettavasti poissulje esim. DCIS:n mahdollisuutta. ADH:n retrospektiivisessä 17 leesion julkaisussa, MRI:n sensitiivisyys oli 100% ja spesifisyys 87.5. Kirjoittajien mukaan negatiivisen MRI:n NPV on erittäin korkea, jolloin latautumattomia muutoksia voidaan jäädä seuraamaan MRI:lla leikkauksen sijaan (Tsuchiya, 2017).

MRI:n käyttö riskileesioiden arvioinnissa, muuten kuin harvinaisissa ongelmatilanteissa, ei ole perusteltua eikä näyttöä juurikaan ole.

8.1.1.9. Postoperatiivinen residuaalituumori

Osaresektion jälkeen, ennen uusintaleikkausta, voidaan ongelmatilanteissa residuaalituumorin arvioimiseksi tehdä MRI, mikäli säästävää hoitoa suunnitellaan edelleen, eikä MRI:ta ole preoperatiivisesti tehty. Haasteellista MRI:ssa voi olla pienten postoperatiivisten muutosten (granulaatio, ödeemareaktio) erottaminen residuaalisyydestä. Lee ym. tutkimuksessa MRI:n sensitiivisyys kyseisissä tapauksissa oli vain 61 % (Lee, 2004). Chae ym. tutkimuksessa sensitiivisyys oli 79,9 % ja spesifisyys 73 %, joka kuitenkin merkittävästi parani (90,5 %), kun tulkintaan otettiin mukaan kinetiikan arviointi (wash-out parametri) (Chae, 2013). Krammer ym. tutkimuksessa sensitiivisyys- ja spesifisyyksiluvut olivat vastaavasti 73% ja 72% (Krammer, 2017). Tälläkin indikaatiolla tulisi mahdollisista löydöksistä ottaa neulanäytteet, mikäli MRI-löydös muuttaa uusintaleikkauksen suunnitelmaa tai johtaa ablaatioon (kuva 2.8.8). Yhden tutkimuksen perusteella kuvaus kannattaa tehdä 1 kk:n kuluttua tehdystä leikkauksesta (Frei, 2000). Toisaalta toisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa MRI:n osuvuus parani selkeästi 2 viikon jälkeen leikkauksesta (PPV 31,6% vs. 66,7% ja sensitiivisyys 46,2% vs. 73,4%).



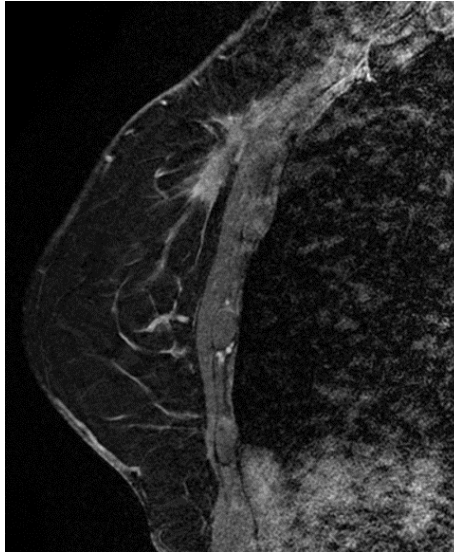
2.8.8 Positiivisen marginaalin vuoksi MRI:ssa löydöksenä leikkauksontelo (nuoli, vasen kuva) ja laaja kudosaedeema. Itse leikkauksontelo ei lataudu patologisesti mutta sen vieressä lisälöydöksinä on pesäke ja useita ei-massa tehostumia. PAD:ssa invasiivinen karsinooma ja LCIS.

8.1.1.10. Retroglandulaarituumorit

Rinnan posterioriosassa olevien tuumoreiden mahdollisen rintalihasinvaasion osoittaminen perinteisillä kuvantamismetodeilla voi olla haasteellista. Myöskään kliinisesti ei aina voida yksiselitteisesti arvioida, infiltroiko tuumori lihakseen ja miten laajalla alueella. MRI:n avulla voidaan saada tärkeää tietoa tuumoriprosessin sijainnista lihaksen tai rintakehän seinämän suhteen (Kazama, 2005) (kuva 2.8.9). Toisaalta kokenut rintakirurgi voi havaita leikkauksen yhteydessä mahdollisen infiltraation ja tällöin resekoida sopivat marginaalit. Erityisesti suunniteltaessa

laajoja rekonstruktioleikkauksia on kuitenkin yleensä tärkeää tietää jo ennen leikkausta lihasinfiltraation mahdollisuus. Morris ym. tutkimuksessa MRI antoi tarkempaa tietoa lihasinfiltraatiosta kuin kliininen tutkimus tai mammografia (Morris, 2000). Tutkittua tietoa MRI:sta tässäkin indikaatiossa on toistaiseksi vähän.

MRI:ta voi harkita retroglandulaaristen tuumoreiden kuvantamisessa, jos kliinisesti, mammografiassa tai UÄ:ssä herää epäily mahdollisesta lihasinfiltraatiosta ja esim. suunnitellaan primaaristi rekonstruktioleikkausta. MRI:n tarve tulisi aina arvioida tapauskohtaisesti moniammatillisessa rintaryhmässä.



2.8.9 Retroglandulaarituumorin MRI:n sagitaalikuva. Tuumorin yläosa on kiinni faskiassa ja infiltroi lihaksen etureunaan.

8.1.1.11. APBI

Accelerated Partial Breast Irradiation. Rintasyöpäleikkauksen jälkeen sädehoitoa voidaan antaa joko 16 kertaa (15x 2,67Gy tai 16x 2,66Gy) tai 25-32 kertaa (esim. 25x 1,8-2 Gy) riippuen rintasyöpäkasvaimen ja potilaan ominaisuuksista sekä leikkaustavasta. Tehosteannosta annetaan valikoidusti korkean uusiutumisriskin potilaille (esim. 2Gy:n kertafraktiot x 5-8). Hypofraktiointi tarkoittaa, että suurempia kerta-annoksia annetaan lyhyemmässä ajassa, yleensä 3 viikon ajan (5-viikon sijaan). Suomessa, valtakunnallisen hoitosuosituksen mukaan, säästävän leikkauksen jälkeen hypofraktioitu koko rinnan sädehoito on ensisijainen vaihtoehto. Osarinnan sädehoitoa voidaan harkita hyväennusteisilla potilailla erityistapauksissa. Nopeutetun PBI:n käyttö on viime vuosina selkeästi lisääntynyt isoissa rintakeskuksissa kehittyneissä maissa muttei Suomessa. Uudempana sädehoidon suuntana on kiinnostus intraoperatiiviseen kertahoitoon.

Rinnan ihon akuutti toksisuus on vähäisempää APBI:ssa kuin koko rinnan sädehoidon jälkeen, mutta APBI:in liittyy sädetetyn alueen voimakas rasvareaktio ja nekroosi. (Natarajan, 2018). APBI on taloudellisempi hoitovaihtoehto verrattuna koko rinnan hypofraktiohoitoon (Shah, 2018). Myös kahden päivän hypofraktio-

APBI on todettu onkologisesti turvalliseksi. Tutkimuksessa kosmeettinen tulos oli hyvä 91% tapauksista mutta 11%:ssa tapauksista kehittyi krooninen oireileva rasvaneekroosi (Wilkinson, 2018). Ison randomoidun aineiston alustavissa tuloksissa residiveijä oli yhtä vähän (alle 2%) koko rinnan sädehoito- ja APBI- ryhmissä (Ott, 2016).

Vuoden 2014 Cochrane katsauksessa ei vielä voitu tehdä johtopäätöksiä toimenpiteestä (Jehman, 2014), mutta pari vuotta myöhemmin uudemman katsauksen mukaan APBI:n jälkeen todettiin lievästi lisääntynyt paikallisresidiivin riski (sekä leikkausalueella että muualla rinnassa). Lisäksi kosmeettinen tulos oli huonompi APBI:n jälkeen, mutta akuutti ihon toksisuus oli vähäisempää (Hickey, 2016).

Alustavien raporttien mukaan, MRI muuttaa 5-10 %:ssa tapauksista soveltuvuutta APBI-hoitoon. EUSOMA:n työryhmän konsensuksen mukaan se on yksi neljästä preoperatiivisen MRI:n tutkimusindikaatiosta (Sardanelli, 2010).

Amerikkalaisen sädehoitoyhteisön ASTRO:n (American Society for Radiation Oncology) asettama työryhmä teki laajan systemaattisen näyttöön perustuvan kirjallisuuskatsauksen, jonka johtopäätöksissä ABPI on onkologisesti turvallinen edellyttäen sopivaa potilasvalintaa. Hoitoon soveltuvat ≥ 50 vuotiaat naiset, joilla on T1- tasoinen tuumori ja joiden leikkausmarginaali on invasiivisissa syöväissä ≥ 2 mm. Myös seulonnassa todettu korkeintaan 25 mm kokoinen gr 1-2 DCIS, jonka leikkausmarginaali ≥ 3 mm soveltuu ABPI-hoitoon. (Correa, 2017). Myös muissa suosituksissa ABPI-hoitoihin valikoitiin pääosin hyväennusteisiä pieniä syöpiä (Shah, 2018; Krug, 2017).

Ensimmäisessä suosituksessa MRI-kuvantamisen kriteerit olivat nykyistä tiukemmat (Smith, 2009). Tuolloin todettiin, että näyttöä MRI:n käytölle preoperatiivisesti ei ole, eikä sitä voi suositella rutiinisti kaikille APBI ehdokkaille, mutta hoitavat lääkärit voivat halutessaan käyttää sitä.

Vahvaa tieteellistä näyttöä MRI:n käytölle ennen APBI:a ei ole; näyttö pohjautuu yksittäisiin retrospektiivisiin julkaisuihin. Ranskalaisten retrospektiivisessä analyysissä (141 potilasta) MRI:ssa epäilyttäviä löydöksiä oli ipsilateraalirinnassa lähes joka neljännellä (23%) ja biopsiat otettiin 15% tapauksista, joista joka neljäs oli maligni. MRI muutti ABPI suunnitelman 4% tapauksista. Kirjoittajat ehdottivat, että MRI tulisi tehdä rutiinisti (Tallet, 2015). Ehdotus ei ole saanut kannatusta sillä randomoidut ABPI tutkimukset on tehty ilman MRI:ta ja residiviivien määrä on ollut vähäinen (Krengli, 2016).

8.1.1.12. Preoperatiivinen MRI rintasyövän paikallisen levenneisyyden arvioinnissa

MRI-kuvantamisesta rintasyövän diagnostiikassa on tehty lukuisia retro- ja prospektiivisiä tutkimuksia. Tulokset ovat samansuuntaisia: MRI:n sensitiivisyys invasiivisen syövän toteamisessa on korkea ylittäen selkeästi mammografian ja UÄ- tutkimuksen sensitiivisyyden. MRI on myös luotettavin menetelmä arvioitaessa tuumorin kokoa, multifokaalisuutta ja multisentrisyyttä sekä EIC-muutoksia. Sen spesifisyys on kuitenkin matala. Rinnoissa on paljon hyvänlaatuisia tiloja, jotka voivat latautua varjoaineella simuloiden syöpää. Ennen hoitoa maligniteetti tulee aina vahvistaa neulanäytteillä.

MRI:n käyttö on lisääntynyt maailmanlaajuisesti, koska ajatellaan, että mitä tarkemmin tiedetään tuumorin paikallisesta levinneisyydestä, sitä paremmin voidaan vaikuttaa rintasyövän hoitotuloksiin. Tutkimusmenetelmien vaikuttavuus ja tieteellinen näyttö tulisi kuitenkin arvioida prospektiivisessä randomisoidussa tutkimuksessa, jota saatiin odottaa pitkään. Ensimmäisessä Eurooppalaisessa Eusobi suosituksessa (Mann, 2008) suositeltiin käytännössä kaikille rintasyöpäpotilaille preoperatiivista MRI-tutkimusta kontralateraalirinnan arviointia varten piilevän syövän toteamiseksi tai poissulkemiseksi. Tieteellisen näytön puuttuessa ipsilateraalirinnan indikaatioina olivat lobulaarinen karsinooma ja syöpä tiiviissä rinnassa. Tarkemmin ei kuitenkaan oltu määritelty millainen rinta luokitellaan tiiviiksi.

Ensimmäisen merkittävän vertailevan retrospektiivisen tutkimuksen mukaan varhaisvaiheen rintasyövän preoperatiivisen MRI:n potilaiden ryhmässä syöpäresidiivien määrä oli selkeästi vähäisempi kuin potilailla, joille ei oltu tehty MRI:ta (1,2% vs. 6,8 %), samoin kontralateraalirinnan syöpien määrä (1,7 % vs. 4 %) (Fischer, 2004). Tutkimusta on kuitenkin runsaasti kritisoitu ja sen johtopäätöksiä kyseenalaistettu usean sekoittavan tekijän vuoksi.

Toisessa, edellistä laadukkaammassa retrospektiivisessä tutkimuksessa paikallisresidiiveissa ei todettu eroa MRI-ryhmässä verrattuna potilaisiin, joille ei oltu tehty preoperatiivista MRI-tutkimusta (3 % vs. 4 %), myös kontralateraalisyöpiä oli saman verran (6 % vs. 6 %) (Solin, 2008). Tätäkin tutkimusta on kritisoitu, koska puolelle potilaista oli tehty MRI-tutkimus postoperatiivisesti positiivisen leikkausmarginaalin vuoksi. Osalle potilaista oli tehty mastektomia MRI-tuloksen perusteella, mutta näitä potilaita ei oltu otettu mukaan analyysiin. Joka tapauksessa johtopäätös oli oikeutettu, eikä kaikille potilaille tulisi tehdä rutiinisti preoperatiivista MRI-tutkimusta. Tutkimuksen perusteella ei voida arvioida, mikä potilasryhmä hyötyisi eniten MRI:sta.

COMICE (Comparative effectiveness of MRI in breast cancer trial) on ensimmäinen prospektiivinen randomisoitu monikeskustutkimus, jonka tavoitteena oli vähentää MRI:n avulla 5 % uusintaleikkausten määrää säästävän kirurgisen hoidon jälkeen verrattuna potilasryhmään, jolle ei tehty MRI:ta (Turnbull, 2010). Tilastollisesti merkittävää eroa tuloksissa ei kuitenkaan ollut. Tässäkin tutkimuksessa oli omat rajoituksensa. Tutkimuksen perusteella voidaan kuitenkin tehdä useita johtopäätöksiä; tärkein niistä on, että kaikille potilaille ei tulisi tehdä rutiinisti preoperatiivista MRI-tutkimusta. Tutkimuksessa yli 70 % potilaista oli postmenopausaalisia ja yli 50-vuotiaita. Lobulaarisia karsinomia oli 9.1 %. Uusintaleikkauksia oli MRI-ryhmässä 18.75 %, ja ei-MRI ryhmässä 19.33 %. Mastektomioiden määrät olivat suunnilleen yhtä suuria molemmissa ryhmissä, mutta MRI-ryhmässä 27,6 % (16/58) mastektomioista oli tarpeettomia lopullisen histologisen tutkimuksen perusteella. Kaikkia MRI:lla todettuja muutoksia ei siis oltu biopsioitu preoperatiivisesti. Piileviä syöpiä kontralateraalirinnassa todettiin 1.6 %:lla, mikä on selkeästi vähemmän kuin aikaisemmin on raportoitu.

MONET (MR mammography of non-palpable breast tumors) on toinen randomisoitu prospektiivinen tutkimus, jossa pyrittiin selvittämään rutiinisti tehdyn MRI:n vaikutusta hoitoon epäilyttävissä rintamuutoksissa ennen neulabiopsian ottoa. Tutkimus sinänsä oli tarpeeton, koska MRI ei ole indisoitu rutiinisti kaikille potilaille matalan spesifisyyden takia. Tämäkin asia tuli kuitenkin tutkituuta, eikä positiivista vaikutusta todettu. Päinvastoin, MRI-ryhmässä oli enemmän uusintaleikkauksia kuin ilman MRI:ta (45 % vs. 28 %) (Peters, 2011).

Preoperatiivisten paikallislevinneisyyttä arvioivien MRI -tutkimusten ensimmäisen meta -analyysin tulokset on tiivistetty alempana. MRI johti siis suurempiin leikkauksiin ilman, että sen hyöty olisi dokumentoitu randomisoiduissa tutkimuksissa. MRI-lisälöydökset tulisi aina biopsoida ennen leikkausta, eikä MRI saa johtaa esim. mastektomiaan osaresektion sijaan ilman histologista vahvistusta (Houssami, 2008).

TP+FP	16 %
PPV	66 %
TP:FP suhde	1.91
TP, mastektomia osaresektion sijaan	8.1 %
Suurempi osaresektioleikkaus	11.3 %
TP, laajempi leikkaus	3.0 %
FP, laajempi leikkaus	4.4 %
FP, mastektomia osaresektion sijaan	1.1 %

TP: oikea positiivinen FP: väärä positiivinen

EUSOMA:n MRI-suositus (Sardanelli, 2010) on käytännönläheisempi kuin EUSOBI:n suositus. Tosin MRI-indikaatiosuositusta on tässäkin tapauksessa kritisoitu (Bernardi, 2012). Nykyiset eurooppalaiset suositukset preoperatiiviselle MRI-tutkimukselle ovat:

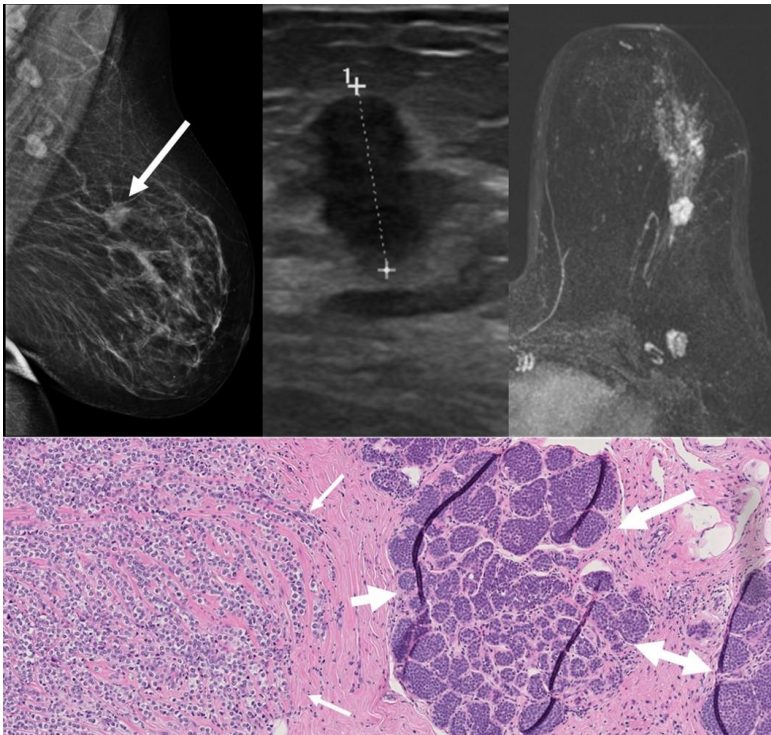
- invasiivinen lobulaarinen karsinooma (näytöntaso 2a)
- korkean riskin potilaat (näytöntaso 2b)
- alle 60 vuotiaat, joilla on tuumorin koossa mammografiassa ja UÄ:ssä > 1cm ristiriita (näytöntaso 2b)
- potilaat, joille suunnitellaan osarinnan sädehoitoa (Partial Breast Irradiation (PBI); näytöntaso 3b)

Kolmas randomoitu tutkimus oli POMB (PreOperative MRI of the Breast), johon rekrytoitiin 440 alle 56 vuotiasta naista. Mastektomioiden määrässä ei ollut tilastollista eroa, MRI löydöksen perusteella tehtiin mastektomia 15%:ssa tapauksista. Uusintaleikkausten määrä oli vain 5% MRI ryhmässä vs. 15% ei-MRI ryhmässä (Gonzalez, 2014).

Neljäs randomoitu tutkimus tehtiin Turussa (Brück, 2017). Pienessä aineistossa randomoitiin 100 potilasta, joilla oli kliinisesti ja radiologisesti "stage I"-tauti. Naiset, joilla oli mammografiassa erittäin tiiviit rinnat poissuljettiin tutkimuksesta. MRI-ryhmässä tehtiin mastektomia kuudelle (12%) ja ei-MRI ryhmässä kahdelle (4%) potilaalle. Uusintaleikkauksia oli vastaavasti vähemmän MRI ryhmässä (14% vs. 24%), mutta ero ei ollut tilastollisesti merkittävä. Tutkimuksen tilastollinen voima oli kuitenkin vain 24.5%. Uusintaleikkaukset johtuivat pääosin laajemmista DCIS-muutoksista eikä varmuudella tiedetä olisivatko nämä DCIS-muutokset olleet diagnosoitavissa MRI:lla.

Toisin kuin mammografian ja UÄ-tutkimuksen, MRI:n sensitiivisyys ei ole riippuvainen rinnan tiiviydestä. Tiiviissä rinnassa MRI on sensitiivisin tutkimusmenetelmä, joka parhaiten näyttää tuumorin laajuutta, ja auttaa kontralateraalirinnan arvioinnissa. Nuoret ja naiset, joilla on tiiviit rinnat, todennäköisesti hyötyvät preoperatiivisesta MRI:sta (Biglia, 2011; Berg, 2004)

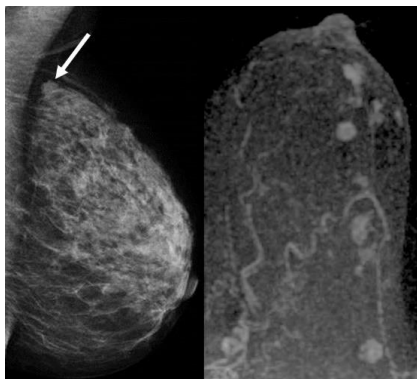
Seuraavassa meta-analysissä (9 julkaisua) kirurgisen hoidon tuloksista, MRI:n käyttö vähensi uusintaleikkauksia invasiivisessa lobulaarisessa karsinoomassa lisääntyneiden mastektomioiden kustannuksella. Meta-analyysin tulokset on esitetty tiivistetysti alla olevassa taulukossa (Houssami, 2013). MRI:lla ei myöskään ollut vaikutusta paikkallisresidiiviin tai eloonjäämiseen (Houssami, 2014). Tuoreemman meta-analyysin tulokset ovat samansuuntaisia kuin aiemmat, mutta lisäksi MRI:n käytön yhteydessä on nyt todettu lisääntynyt profylaktisen kontralateraalirinnan mastektomian riski (Houssami, 2017). Tilastollisesti merkitsevää eroa ei kuitenkaan ollut ILC:ssä. Johtopäätöksessä todetaan, että MRI:n käyttö rutiinisti on ”ylimääräinen kustannus” preoperatiivisesti. ILC:n suhteen erilaisten tutkimusten tulokset ovat ristiriitaiset. Yleinen konsensus suosii kuitenkin liberaalimpaa MRI:n käyttöä preoperatiivisesti mutta harkintavaraisesti eikä rutiinisti. Esim. tuoreessa NICE suosituksessa todetaan, että MRI:n käyttö rutiinisti preoperatiivisesti ei ole indisoitu, mutta voidaan harkita, jos esim. kliinisen, mammografian ja UÄ-löydösten välissä on ristiriitaa tai taudin laajuus ei varmuudella selviä tiiviissä rinnassa. Lobulaarisessa karsinoomassa MRI voi auttaa tuumorin koon arvioinnissa, mikäli säästävää leikkausta harkitaan.



2.8.10 Vasemmassa rinnassa oli palpottuva resistenssi, jonka kohdalla mammografiassa ja UÄ:ssä oli yksittäinen pesäke, joka PNB:ssä oli lobulaarinen karsinooma. MRI:ssä pesäkkeen edestä alkaen oli kuitenkin laaja massaton tehostuma, jonka seassa on pieniä pesäkkeitä. Lopullisessa histologisessa tutkimuksessa löydöksenä oli ILC (ohuet nuolet) ja laaja LCIS (paksut nuolet) jonka seassa oli multifokaalinen ILC.

Kansalliset MRI-suositukset ovat samansuuntaisia kuten meta-analyyseissa ja kansainvälisissä konsensusuosituksissa eikä rutiini MRI-kuvausta suositella ennen leikkausta. Preoperatiivisen MRI-tutkimuksen käyttöaiheet ovat tilanteet, joissa kolmoisdiagnostiikan löydökset ovat ristiriitaisia, tai mammografia- ja ultraäänilöydös ovat vaikeita tulkita ennen säästävää syöpäleikkausta erityisesti premenopausaalisilla naisilla. Tulkintavaikeuksia voivat aiheuttaa lobulaarinen karsinooma tai rinnan tiivis rauhasrakenne (kuva 2.8.10).

	MRI	Ei-MRI
Primääristi mastektomiahoito	16,4 %	8.1 %
Uusintaleikkaus	11.6 %	11.4 %
kaikki mastektomiat	25.5 %	18.2 %
Lobulaarinen karsinooma		
Primääristi mastektomiahoito	31.1 %	24.9 %
Uusintaleikkaus	10.9 %	18.0 %
kaikki mastektomiat	43.0 %	40.2 %



2.8.11 Vasemman rinnan yläosan palpoituva resistenssi osoittautui duktaaliseksi karsinoomaksi, joka näkyy osittain mammografiassa suhteellisen tiiviissä rinnassa (Tiiviys luokka c). Vaikeatulkintaisen UÄ-löydöksen vuoksi tehty MRI, jossa on laaja segmentaalinen tauti.

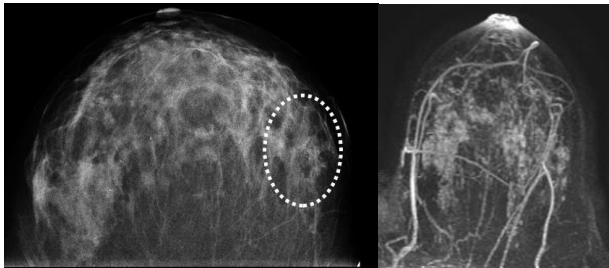
8.1.1.13 DCIS ja MRI

DCIS on haasteellinen sekä diagnostiikassa että osaresektiohoidossa. MRI:n sensitiivisyys on matalampi DCIS:ssä kuin invasiivisessa karsinoomassa, johtuen pääosin pienistä MRI-negatiivisista DCIS-fokuksista. Kun koko rinta tutkittiin

histologisesti mastektomian jälkeen, mammografian ja MRI:n sensitiivisyydet DCIS:n toteamisessa olivat 35 % ja 38 % ja yhdistettynä 46 % ([Sardanelli, 2008](#)).

MRI-tulokset ovat osittain ristiriitaisia, mutta MRI näyttää olevan myös DCIS:ssa herkempi tutkimusmenetelmä kuin mammografia ([Kuhl, 2007](#)). Mammografia, UÄ ja MRI eivät ole kuitenkaan erikseen tai yhdistettynä täysin luotettavia DCIS:n laajuuden arvioimisessa, ja erityisesti MRI-löydökset tulisi tulkita erityisen varovasti väärin positiivisten löydösten vuoksi ([Schouten van der Velden, 2009](#)). MRI voi olla hyödyllinen arvioitaessa EIC:a tai epäiltäessä/arvioitaessa mahdollista invaasiota ([Deurloo, 2012](#)). Usein kuitenkin DCIS:n ympärillä on runsaat benignit proliferatiiviset muutokset, jotka voivat latautua, ja niiden erottaminen DCIS:sta on vaikeaa, ellei mahdollonta. Vääriä positiivisia tuloksia on raportoitu 11–28 % ja vääriä negatiivisia 17–28 % tapauksista.

DCIS:n arvioinnissa MRI:ta tulisi käyttää valikoidusti, harkiten ja sen rajoitukset huomioiden. Palpoituvan tai kalkkinegatiivisen DCIS:n arvioinnissa on todennäköisesti hyödyllistä käyttää kaikkia tutkimusmenetelmiä, mukaan lukien MRI ([Sundara Rajan, 2013](#)) (kuva 2.8.11). Muutoin, maa-analyysin mukaan, MRI:n käyttö DCIS-indikaatiolla ei paranna leikkaustulosta ([Fancellu, 2015](#)).



2.8.11 Palpoituvan resistenssin alueella on mammografiassa kalkkinegatiivinen fokaalinen asymmetria ja biopsiassa DCIS. MRI:ssa löydöksenä diffuusi ei-massa tehostuma. Lopullisessa PAD:ssa laaja DCIS gr3, ei invaasiota.

8.1.2 Seulontaindikaatiot

8.1.2.1. Korkean riskin potilaat

MRI on sensitiivisin kuvantamismenetelmä riskipotilailla. Näyttö sen ylivoimasta mammografiaan ja ultraääneen verrattuna on vahva. Laajojen monikeskustutkimusten tulokset puoltavat MRI:n käyttöä riskipotilaiden seurannassa. Isoissa seulontatutkimuksissa MRI:n sensitiivisyys oli 71–94% ja spesifisyys 81–98% ja mammografian 33–41% ja 93–99,7 %. Paremmat tulokset saavutetaan, jos yhdistetään MRI ja mammografiatulokset (lukuun ottamatta EVA-tutkimusta) ([MRISC 1](#) (Dutch Magnetic Resonance Imaging Screening, 1909 potilasta; [Kriege, 2004](#)), [MARIBS](#) (Magnetic Resonance Imaging Breast Screening, 649 potilasta; [Leach, 2005](#)), [Kandalainen](#) (236 potilasta; [Warner, 2005](#)), [HIBCRIT](#) (278 potilasta; [Sardanelli, 2007](#)), [Norjalainen](#) (491 potilasta; [Hagen, 2007](#)), [Amerikkalainen](#) (609 potilasta; [Weinstein, 2009](#)), [MRISC 2](#) (2157 potilasta; [Obdeijn, 2010](#)) ja [EVA](#) (687 potilasta; [Kuhl, 2010](#)). EVA:ssa MRI oli myös ylivoimainen DCIS:ssä ja erityisesti sen huonosti erilaistuneessa,

aggressiivisessa muodossa. Vain kaksi DCIS:a jäi MRI:lla toteamatta, mutta nämä jäivät kiinni mammografialla. EVA-tutkimuksen tuloksia tulee kuitenkin tulkita varoen. Tutkimuksessa mukana olevista naisista vain 65:lla (9.5 %) BRCA 1/2 oli dokumentoitu. Lisäksi potilasryhmä oli varsin heterogeeninen, mm. 212 naisella, joista 26:lla oli BRCA1/2, oli aikaisemmin todettu rintasyöpä. Sairastumisiän mediaani oli 44 v, ja vain 5:lla naisella (15 %) syöpä löytyi alle 40-vuotiaana. Tutkimuksen aikana ei todettu intervallisyöpiä, mikä ilmeisesti liittyy valikoituun hyväennusteiseen potilasaineistoon. Julkaisun tilastollisessa analyysissä on huomioitu vain BI-RADS 4 ja 5 luokat ja niiden korrelaatiot biopsiatuloksiin. Tämä sinänsä vääristää vertailua muihin tutkimuksiin, joissa positiivisena kuvantamislöydöksenä on analysoitu myös BI-RADS-luokat 0 ja 3.

BRCA-1-geenimutaatioon liittyvät syövät ovat yleensä aggressiivisia: huonosti erilaistuneita, reseptorinegatiivisia ja atyyppisiä medullaripiirteitä sisältäviä. DCIS-muutoksia tavataan BRCA-1-mutaatioissa harvemmin kuin sporadisissa tai BRCA-2-mutaation yhteydessä. BRCA-2-geenimutaation yhteydessä ilmenevät syövät muistuttavat sporadisia syöpiä.

BRCA geenimutaation kantajat kuuluvat automaattisesti MRI- ja mammografiaseulontaan, samoin BRCA:n kantajan ensimmäisen asteen testaamattomat sukulaiset ja naiset, joiden elinikäinen rintasyövän sairastumisriski on yli 20–25%. Suositusten mukaan MRI-seulontaan kuuluvat myös Li-Fraumenin ja Cowdenin syndroomapotilaat ja heidän ensimmäisen asteen sukulaisensa, sekä naiset, jotka ovat saaneet rintakehän sädehoitoja 10–30 vuoden iässä, esim. lymfooman vuoksi ([Cutuli, 2012](#)).

Tuoreen [NICE](#)-suosituksen mukaan (päivitetty 2017) korkean riskin potilaaksi luetaan nainen, jolla elinikäinen rintasyövän riski on > 30 %. Uudet NICE-suositukset ovat käytännönläheisiä ja soveltuvat yleiseen laajaan käyttöön. Riskipotilaiden seurantasuositukset ovat taulukossa jäljempänä.

Riskiryhmän potilaat kuuluvat automaattisesti MRI-seulontatyyppiseen seurantaan. Seurantatutkimuksena tehdään myös mammografia (alkaen 30–35v), paitsi harvinaista TP53-mutaatiota kantaville potilaille lisääntyneen säteilyherkkyyden vuoksi (NICE-suosituksessa, mutta ei WHO:ssa). Perinteisten tutkimusmenetelmien osuvuudet ovat riskiryhmissä matalia.

Mammografiaseulontatulosten perusteella rinnan tiiviys on itsenäinen riskitekijä sairastua myöhemmin rintasyöpään, esim. BI-RADS:n mukaisen (4-painos, 2003) tiiviysluokka D2-rinnoissa riski olisi 2,04-kertainen, D3-rinnoissa 2,81 ja D4-rinnoissa 4,08-kertainen (vaihteluväli 2,96–5,63). Mammografian sensitiivisyys on matala tiiviissä rinnassa, jossa on yleensä enemmän lobulaarisia, multifokaalisia ja multisentrisiä karsinoomia. Osassa tutkimuksissa tuumorit olivat suurempia kuin ei tiiviissä rinnassa. Tuoreissa tutkimuksissa tiiviissä rinnassa oli enemmän luminaali-A-tyyppisiä syöpiä ([Arora, 2010](#)), enemmän residivejä osaresektion ja sädehoidon jälkeen ([Park, 2009](#)) ja korrelaatio suurempaan kuolleisuuteen ([Chiu, 2010](#)). Toisaalta, on tutkimustuloksia joiden mukaan syövät tiiviissä rinnassa ovat parempiennusteisiä kuin rasvoittuneessa rinnassa ([Masarwah, 2015](#)).

Toistaiseksi ei ole vahvaa näyttöä tiiviin rinnan seulonnasta MRI:lla jos elinikäinen rintasyövän riski on alle 20 %. Amerikkalaiset [ACR:n](#) (päivitetty 2017) suositukset poikkeavat tässä suhteessa eurooppalaisista. Niiden mukaan hyväksytään valikoidusti tiiviin rinnan, rintasyöpään sairastuneiden ja tarvittaessa myös LCIS-potilaiden lisäseulonta MRI:lla. Mammografia täydentää MRI-tutkimusta kaikissa ikäryhmissä 30-ikävuodesta alkaen.

Riskiryhmien seulonta MRI:lla ja mammografialla on siis hyväksytty indikaatio ja näytön aste on vahva (kuve 2.8.12). Randomoituja tutkimustuloksia esimerkiksi MRI-seulonnan vaikuttavuudesta kuolleisuuteen ei kuitenkaan ole, koska tutkimusasetelmaa ei voi eettisten syiden vuoksi toteuttaa. Vertailussa on käytetty aiempia mammografiaseulontatuloksia. Esimerkiksi MRI-seulontaryhmien kainaloimusolmukkeiden metastasointi on tilastollisesti vähäisempää kuin seulontamammografiaryhmässä. Tulee kuitenkin muistaa, että MRI:n käytöstä huolimatta kaikkia syöpiä ei voi löytää, esim. rekisteritietojen perusteella tehdyssä selvityksessä, korkean riskin potilaiden profylaktisen mastektomian preparaattista löytyi 11,3%:ssa tapauksista syöpä (Yamauchi, 2018).

Konsensuslausuman mukaisesti seulonta MRI-tutkimukseen kuuluvat myös naiset, jotka ovat saneet rintakehän alueen sädehoitoa ennen 30. ikävuotta, esim. Hodgkinin taudin takia. Seulonnat aloitetaan 8 vuotta sädehoidon päättymisestä mutta aikaisintaan 25v iässä.

Korkean riskin potilaiden Rintasyöpäseulontaprotokollat

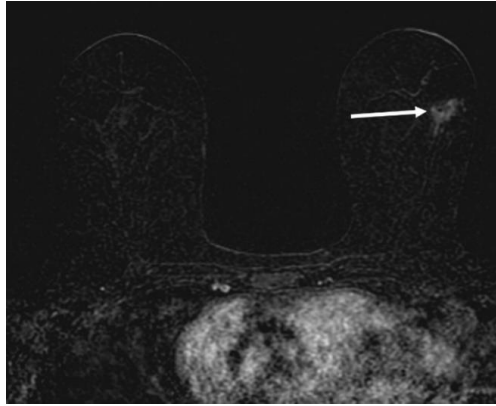
Suositus	Mgr vuosittain Aloitus/Lopetus	MRI vuosittain Aloitus/Lopetus	Huomautus
NICE (2017)	30-40/50	30/50	Katso taulukko! mri 50-70v vain jos rinta on tiivis
ASBrS (2017)	25/ei ylärajaa	25/ei ylärajaa	
ACR (2018)	30/ei ylärajaa	25-30/ei ylärajaa	MSH: >25v (Kuitenkin vähintään 8v. hoidon jälkeen)
Ontario (2015)	30/74	30/69	
NCCN (2017)	30/74	25/75	Huom: Li-Fraumeni potilaalle tehdään mgr! Muissa suosituksissa ei.
ESMO (2016)	30/ei ylärajaa	25/ei ylärajaa	Muu kuin BRCA: MRI alkaen 20-29v.
EUSOMA (2010)	35/ei ylärajaa	TP53 ≥20v; BRCA 1+2 ≥25v. Muut ≥30v. /ei ylärajaa	
Suomi (2018)	35/ ei ylärajaa	25/60	>60v vain radiologin harkinnan mukaan (vaikeatulkintainen)

NICE: The National Institute for Health and Care Excellence; ASBrS: American Society of Breast Surgeons; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; ESMO: European Society for Medical Oncology; EUSOMA: European Society of Breast Cancer Specialists. MSH: manttelisädehoito

NICE riskipotilaiden seurantasuositukset

Summary of recommendations on surveillance for women with no personal history of breast cancer						
	Moderate risk	High risk				
Age	Group 1 Moderate risk of breast cancer	Group 2 High risk of breast cancer (with a 30% or lower probability of a BRCA or TP53 mutation)	Group 3 Untested but greater than 30% BRCA carrier probability	Group 4 Known BRCA1 or BRCA2 mutation	Group 5 Untested but greater than 30% TP53 carrier probability	Group 6 Known TP53 mutation
20-29	Do not offer mammography	Do not offer mammography	Do not offer mammography	Do not offer mammography	Do not offer mammography	Do not offer mammography
	Do not offer MRI	Do not offer MRI	Do not offer MRI	Do not offer MRI	Annual MRI	Annual MRI
30-39	Do not offer mammography	Consider annual mammography	Annual MRI and consider annual mammography	Annual MRI and consider annual mammography	Do not offer mammography	Do not offer mammography
	Do not offer MRI	Do not offer MRI			Annual MRI	Annual MRI
40-49	Annual mammography	Annual mammography	Annual mammography and annual MRI	Annual mammography and annual MRI	Do not offer mammography	Do not offer mammography
	Do not offer MRI	Do not offer MRI			Annual MRI	Annual MRI
50-59	Consider annual mammography	Annual mammography	Annual mammography	Annual mammography	Mammography as part of the population screening programme	Do not offer mammography
	Do not offer MRI	Do not offer MRI	Do not offer MRI unless dense breast pattern	Do not offer MRI unless dense breast pattern	Do not offer MRI unless dense breast pattern	Consider annual MRI
60-69	Mammography as part of the population screening programme	Mammography as part of the population screening programme	Mammography as part of the population screening programme	Annual mammography	Mammography as part of the population screening programme	Do not offer mammography
	Do not offer MRI	Do not offer MRI	Do not offer MRI unless dense breast pattern	Do not offer MRI unless dense breast pattern	Do not offer MRI unless dense breast pattern	Consider annual MRI
70+	Mammography as part of the population screening programme	Mammography as part of the population screening programme	Mammography as part of the population screening programme	Mammography as part of the population screening programme	Mammography as part of the population screening programme	Do not offer mammography

* NICE riskipotilaiden seurantasuositukset Lähde: Familial breast cancer: classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. Clinical guidelines, CG164 - Issued: June 2013; Revised March 2017.

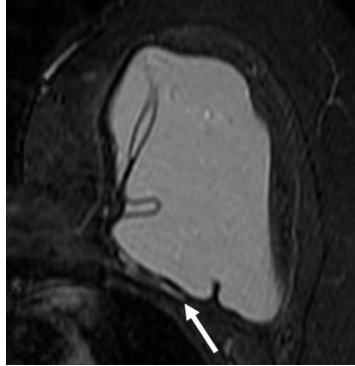


2.8.12 BRCA 2 potilaan ensimmäinen seulonta-MRI. Mammografia ja myöhemmin kohdennettu UÄ olivat normaaliit. MRI:ssa löydöksenä oli massaton tehostuma, joka MRI-ohjatussa vakuumbiopsiassa oli DCIS gr3.

8.1.2.2. Proteesirinta

MRI on sensitiivisin tutkimusmenetelmä rinnan proteesiruptuuran osoittamiseksi. Intrakapsulaarisen ruptuuran erottaminen ekstrakapsulaarisesta onnistuu myös parhaiten MRI:lla (kuva 2.8.13). MRI:ssa voidaan käyttää erilaisia sekvenssejä vaimentamaan vesi- tai silikonisignaalia, tai vahvistamaan niitä. Varjoainetta ei yleensä tarvita, joten proteesirinnan tutkimusprotokollaa ei voi käyttää syöpädiagnoosiin. Silikoni-implantti ruptuuroita on kuvattu 0,3 % -77 % asennetuista proteeseista, ja näistä ekstrakapsulaarisia ruptuuroita on 12–26% (Bondurant, 1999). Tämän pohjalta FDA suosittelee vuonna 2006 proteesirinnan seurantaa MRI:lla kahden vuoden välein ja seurannan aloittamista kolme vuotta proteesin asentamisen jälkeen. Tieteellistä näyttöä MRI:n käytöstä rutiinisti proteesirinnan seuraamiseksi ei kuitenkaan ole ja tutkimusten taso oli meta-analyysissä heikko (Cher, 2001), eikä julkaisujen taso jälkimmäisen meta-analyysin mukaan ole merkittävästi parantunut (Song, 2011). EUSOMA:n suosituksessa MRI:ta ei suositella rutiinisti oireettomille naisille (Sardanelli, 2010). EUSOMA-suosituksen mukaiset proteesirinnan MRI- tutkimuksen indikaatiot ovat:

- oireileva rinta, jossa epäillään proteesiruptuuraa (natiivitutkimus)
- kolmoisdiagnoosiin perusteella epäselväksi jääneet löydökset rinnassa (sekä silikonimplantin sekvenssit että varjoainetehosteinen dynaaminen tutkimus)



2.8.13 Laaja intrakapsulaarinen silikooniproteesin ruptuura. Pieni määrä silikonista oli myös kapselin takana

Anaplastinen Suurisoluinen Lymfooma (ALCL)

Anaplastic large cell lymphoma. ALCL on harvinainen non-Hodgkin lymfooman alatyypin. Anaplastista lymfoomakinnaasi-negatiivista tautityyppiä on raportoitu jonkin verran potilailla, joille on laitettu pääosin ns. karheat rintaimplantit (BIA-ALCL: Breast Implant Associated). Näissä tilanteissa tyypillisenä oireena on rinnan nopea ja voimakas turpoaminen keskimäärin 7-9 v. rintaimplanttien laiton jälkeen (aikaisintaan 1 v, mediaani 9 vuotta). Muina oireina ovat kipu (21%), punoitus (14%), kapselikontraktuura (7%), ihon muutokset (7%), ja kuumeilu (7%) (Kaartinen, 2017). Diagnoosi vaatii implantin viereisen nestekertymän tyhjentämistä nesteestä tehtävää CD30 erikoisvärjäystä varten. Ennen näytteen ottoa tulee varmistaa, että vastaanottavassa laboratorioissa on valmiudet käsitellä ja tutkia ko. tuorenäytteet. UÅ on paras menetelmä nesteen arvioimisessa, ja myös tyhjennys tulee toteuttaa UÅ-ohjatusti kokeneen radiologin toimesta.

Nesteen volyymi vaihtelee 20 - 1000 ml (Kaartinen, 2017). Erotusdiagnoosissa on infektio, trauma, hematooma, implantin ruptura, synoviaalinen metaplasia, rintasyöpä tai ideopaattinen tila. Ongelmatapauksissa voidaan tehdä MRI-tutkimus. Yleensä tauti on todettu in-situ tasoisena, mutta voi myös olla infiltratiivista tautia, johon voi liittyä kapselin läpi kasvava tuumorimainen pesäke. Kaikki kapseliin liittyvät solidiitit tuumorit tulee lähettää erikoissairaanhoidon moniammatillisen rintaryhmän arvioon.

8.1.2.3. Kontralateraalirinnan piilevän syövän toteaminen

Naisilla, joilla on todettu rintasyöpä, on 2-6 kertainen riski sairastua myös kontralateraalirinnan syöpään; epidemiologisten tilastojen mukaan 2-11 % naisista kehittyy kontralateraalirinnan syöpä (Chen, 1999). Laskennallinen 10 vuoden sairastumisriski on 6,1 % ja 20 vuoden 12 % (Gao, 2003). DCIS:ään sairastuneilla 10 vuoden riski on 6 % ja invasiiviseen lobulaariseen karsinomaan sairastuneilla 6,4 %. Muut riskiä lisäävät tekijät ovat sukuanamneesi, sairastumisikä ja toisen rinnan medullarinen karsinoma. Toisaalta kemoterapia vähentää

kontralateraalin rinnan sairastumisriskiä (kerroinsuhde 0,3-0,56) ja tamoksifeeni 39 % -50 % (EBCTCG, 2005; Chen, 1999).

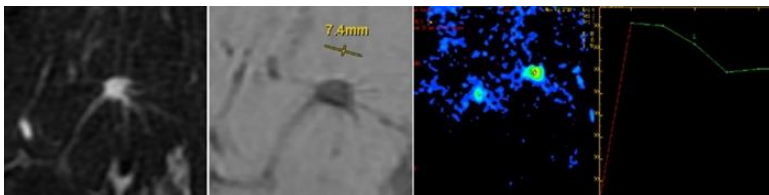
Preoperatiivisen MRI:n meta-analyysin kontralateraalin rinnan löydökset on esitetty taulukossa jäljempänä (Brennan, 2009). MRI:lla löydettyjen piilosyöpien määrä on merkittävä (Susnik, 2018; Santiago, 2018). Määrä on suurempi lobulaariseen karsinomaan sairastuneilla, jopa 7 % (Mann, 2010).

Toisaalta uusissa julkaisuissa viiden vuoden seurannassa kontralateraalin rinnan syöpien määrä on vähäinen, noin 1-3 % (HUS:ssa 1,4 % seitsemässä vuodessa), eli selkeästi vähemmän kuin mitä olisi löytynyt preoperatiivisella MRI- tutkimuksella. Näin ollen osa piilosyövistä hoituu tai niiden kasvu hidastuu merkittävästi toisen rinnan syövän liittämishoidoilla. Vahvaa tieteellistä näyttöä MRI:n käytölle tällä indikaatiolla ei siis ole, eikä toistaiseksi ei ole osoitettu, että varhainen kontralateraalin rinnan syövän toteaminen vähentäisi sairastavuutta tai vaikuttaa eloonjäämiseen. Laajan analyysin mukaan intensiivisempi lähestymistapa rutiinisti muulla kuin perinteisillä tutkimuksilla, ei ole tarpeellista tai kustannustehokasta, ja lisätietoa tarvitaan ennen kuin kaikille potilaille voidaan suositella rutiinisti preoperatiivista MRI tutkimusta (Morrow, 2010).

Meta-Analyysin kontralateraalin rinnan MRI tulokset:

FP+TP	16%
PPV	47,9
TP:FP suhde	0,9-1,0
Vain MRI positiiviset	9,3%
Syövän toteaminen	4.3%
DCIS/ Invasiiviset	35/65%
DCIS keskipakko	6,9 mm
Invasiivisten keskipakko	9,3 mm

FP: väärä positiivinen TP: oikea positiivinen



2.8.14 MRI:ssa sattumalöydöksenä on spikulainen pieni pesäke, jossa on tyyppi 3 käyrä. Kyseessä oli duktaalinen gradus 1 karsinooma.

Asianmukaisista preoperatiivisista mammografia- ja UÄ tutkimuksista huolimatta MRI:ssa löytyy usein uusia muutoksia ja osa niistä on maligneja. Muutokset ovat yleensä pieniä, eikä niissä tyypillisesti ole selkeitä maligneja morfologisia piirteitä kuin yllä olevassa kuvassa (kuva 2.8.14). Uusissa sattumalöydöksissä on yleensä yksittäinen epäilyttävä piirre. T2- sekvenssissä oleva muutoksen kirkas signaali ja negatiivinen diffuusio voivat auttaa erotusdiagnoosissa ja yleensä viittaavat beniginiin prosessiin (Arponen 2016).

9. DIFFUUSIO MRI

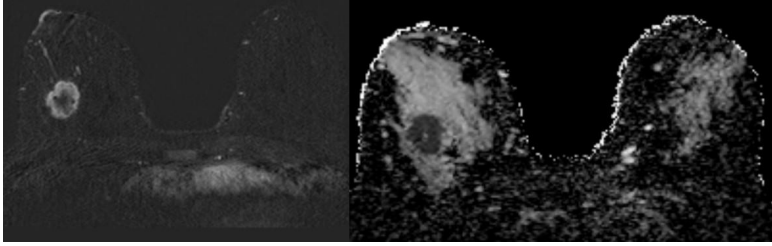
Diffusion Weighted Imaging (DWI). Diffuusiopainotteinen MRI mittaa vesimolekyylien liikkeitä biologisissa kudoksissa. Diffuusiossa molekyylit pyrkivät siirtymään vahvemmassa pitoisuudesta laimeampaan pitoisuuteen satunnaisten lämpöliikkeen eli Brownin liikkeen mukaisesti.

Isotrooppisissa aineissa molekyylien liike on satunnaisliikkeen mukaista eli diffuusiota tapahtuu kaikkiin suuntiin yhtä paljon. Kudoksissa diffuusio on anisotrooppista eli diffuusiota tapahtuu tiettyihin suuntiin enemmän kuin toisiin. Diffuusio on siis rajoittuneempaa hypersellulaarisissa kudoksissa ja myös kudoksissa, joissa on ehjät kalvot. Diffuusiossa sekvenssit muodostavat kaksi kuvasarjaa: T2 painotteinen referenssikuva (S0) ja DW kuvat, joissa mukana on diffuusion gradientti (SD) joka heijastaa veden liikkuvuutta. DW kuvat ovat T2 painotteisia, jolloin diffuusio voi peittyä läpi tulleen tuumorin signaalilla (T2 shine-through efekti), minkä vuoksi tehdään laskennallinen ADC- (apparent diffusion coefficient) kartta. DW kuvissa esim. maligni rintatuumori voi näkyä kirkkaana, mutta ADC-kartassa tummana (kuva 2.9.1).

Rintojen diffuusiokuvantamiseen liittyy paljon haasteita ja selvittämättömiä seikkoja eikä tutkimus ole kaikilta osin standardoitu. Gadolinium tehosteaine myös laskee lievästi ADC-arvoja, mikä ei pitäisi olla kliinisesti merkityksellistä (Arponen, 2018). DWI-sarjan voi siis ottaa dynaamisen sekvenssin jälkeen. Tärkeintä on, että konekohataisesti mitataan malignien ja benignien leesiodien raja-arvoja ja että kuvausparametrien ja kuvauksen ajankohdan (ennen tai jälkeen varjoaineen) tulee olla jokaisessa keskuksessa muuttumattomia. Normaali rintakudoksen ADC-arvo vaihtelee (1.51×10^{-3} - 2.09×10^{-3} mm²/s; tulokset mitattu vaihtelevilla b-arvoilla 600-1000 mm²/s). Maligneissa tuumoreissa on runsaammin diffuusiota rajoittavia soluja ja täten diffuusio on alentunutta ja ADC-arvot matalia. Malignin tuumorin ADC-arvon raja vaihtelee eri tutkimuksissa ja on meta-analyysin mukaan keskimäärin 1,23, jolla saavutetaan 89 % sensitiivisyys ja 77 % spesifisyys (b 1000) (Tsushima, 2009). Menetelmän tarkkuus riippuu asetetusta ADC-raja- arvosta: korkeampi raja-arvo huonontaa spesifisyyttä ja parantaa sensitiivisyyttä (seulontatarkoituksiin maksimi sensitiivisyys esim. 1.81; b 600, mutta optimoitu esim. arvolla 1.6×10^{-3}). Diagnostinen DWI onnistuu hyvin sekä 1.5T että 3T koneilla (Shi, 2018)

Erotusdiagnoosissa musinoottiset tuumorit voivat simuloida benignejä muutoksia, sillä niillä on vahva T2- signaali ja korkeat DWI arvot. Vääriä positiivisia matalia ADC- arvoja todetaan usein papilloomissa ja intramammaari imusolmukkeissa (Partridge, 2013).

Diffuusio-sekvenssejä tulee siis käyttää diagnostiikan apuna sillä ne nostavat MRI:n osuvuutta (Zhang, 2016). Tulee kuitenkin muistaa, että benignien ja malignien rintatuumoreiden ADC-arvoissa on päällekkäisyyttä ja niiden standardointi vaatii vielä lisätutkimusta. Diffuusion ja T2-signaalin käyttö dynaamisten parametrien ohella nostaa kuitenkin MRI:n spesifisyyttä lisäleesioiden arvioinnissa (Arponen, 2016; Liu, 2017; Gallego-Ortiz, 2017).



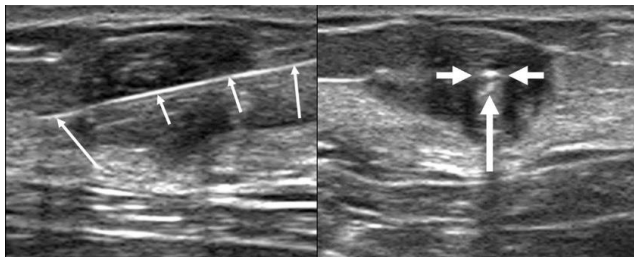
2.9.1 Rengasmaisesti latautuva duktaalinen karsinoma, jonka alueella ADC-kartassa on selkeästi rajoittunutta diffuusiota

10. BIOPSIAT

Kirurgisten ja onkologisten hoitovaihtoehtojen lisääntyminen edellyttävät entistä tarkempaa preoperatiivista diagnostiikkaa, minkä vuoksi rintamuutosten diagnostinen biopsia on erityisen tärkeässä roolissa. Aikaisemmin rintamuutoksista otettiin ohutneulabiopsia (ONB), jonka sensitiivisyys on kuitenkin selkeästi matalampi kuin paksuneulabiopsian (PNB). Kudosnäytteiden avulla benigneistä muutoksista saadaan spesifinen diagnoosi, jolloin seurannan tarvetta voidaan vähentää. Maligneista muutoksista saadaan tarkka kudostyyppitys, hormonireseptorit ja HER-2-onkogeenin määrittäminen jo preoperatiivisesti, jolloin hoito voidaan suunnitella yksilöllisesti ja voidaan myös arvioida lisätutkimusten tarvetta paikallisen levenneisyyden selvittämiseksi. ONB on osoittautunut suomalaisessa tutkimuksessa kalliimmaksi menetelmäksi kuin PNB, nimenomaan sen matalan absoluuttisen sensitiivisyyden vuoksi ([Hukkinen, 2007](#)).

Rintadiagnostiikan ensisijainen biopsiamenetelmä Suomessa on PNB, mistä on nyt selkeä kansallinen kannanotto. Kaikista UÄ:ssä näkyvistä rinnan epäilyttävistä muutoksista otetaan kudosnäytteitä ultraääniohjatusti vähintään 14G paksuisella neulalla, pienempiä (G16 tai G18) neuloja ei suositella. ONB:aa käytetään kystiin liittyvissä toimenpiteissä (kompleksi kysta vaatii aina PNB:n) tai harvinaisissa tilanteissa silloin, kun epäilyttävä pesäke on anatomisesti hankalassa paikassa, jolloin PNB:n käyttö ei ole turvallista. Muutoin pienet muutokset tai muut löydökset, jotka näkyvät vain mammografiakuvissa, biopsoidaan vakuumiaspiraatiotekniikalla stereotaktisesti. Näytteitä otetaan useita: UÄ-ohjatusti vähintään 3 kpl, stereotaktisesti vähintään 6 kpl.

Näytteenoton yhteydessä tulisi aina varmistaa ja dokumentoida, että neula on läpäissyt kohteen. Erityisesti UÄ-ohjauksessa ja pienissä leesioissa tulisi biopsian aikana kääntää UÄ-anturia 90 astetta ja tarkistaa, onko neula mennyt muutoksen läpi (kuva 2.10.1). Mikäli asia jää epävarmaksi, tulisi lausunnossa olla tästä merkintä. Katso tarkemmin toimintastrategia ja biopsiaohjeita seuraavasta artikkelista: Radiographics, Volume 27, Issue 1; US guided biopsy, ([Youk, 2007](#)).



2.10.1 Tuumorin PNB. Neula näkyy selkeästi menevän hyvin tuumorin läpi sekä paralleeli-että perpendikulaarisuunnissa.

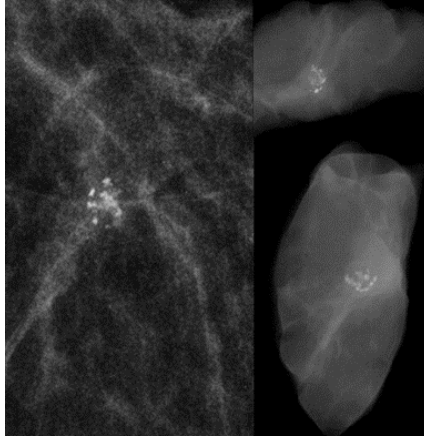
Vaikka PNB:n osuvuus on korkea, siihenkin liittyy väärin negatiivisten tulosten mahdollisuus. Tämän vuoksi histologista löydöstä on aina verrattava radiologiseen

löydökseen, eikä näiden välillä saa olla ristiriitaa. Biopsiassa todettu benigni palpoitumaton muutos ilman ristiriitaa ei vaadi seurantaan. Tarvittaessa epäselvissä tapauksissa voidaan biopsiat uusia ja silloin kannattaa ottaa suuremmat näytteet esim. VAB:lla (Katso tarkemmin jäljempänä B3-muutosten ohjeet). Mikrokaltsinoosien biopsiat ovat haasteellisempia pääosin taustalla olevan muutosten heterogeenisuuden vuoksi. PNB:ssa alidiagnostiikka on merkittävää; ADH vastaus voi aliarvioida taustalla mahdollisesti olevaa DCIS:a ja DCIS tulos voi aliarvioida invasiivisen/ mikroinvasiivisen syövän mahdollisuutta. PNB:n osuvuus onkin matalampi mikrokaltsinooseissa kuin solideissa muutoksissa. Käytettäessä vakuumbiopsiaa, uusintabiopsoiden määrä on ollut selkeästi vähäisempi kuin PNB:n jälkeen. Tämän vuoksi kaikki kalkkibiopsiat suositellaan tehtäväksi vakuumiaspiraatiotekniikalla (VAB) siitäkin huolimatta, että yksittäisissä julkaisuissa on saavutettu hyvä osuvuus PNB:lla. VAB:n aikana ja sen jälkeen varmistetaan preparaatti- ja biopsiakohteen kuvien avulla, että biopsoituja kalkkeja on näytteissä. Edustavimmat näytteet laitetaan tarvittaessa erikseen patologille tutkittavaksi, jolloin nämä voidaan leikata sarjana läpi ja tutkia kokonaisuudessaan. Mikäli biopsiakohde poistetaan kokonaan, tai biopsoitu muutos on pieni, tulee alue aina merkata koililla. Koilin laittoa suositellaan muutenkin käytännössä aina VAB-toimenpiteen jälkeen ja koilin laiton jälkeen löydökset suositellaan dokumentoitavaksi kahdella ortogonaalisella mammografiakuvalla. Biopsiat voidaan tehdä tapauskohtaisesti myös stereotaktisesti duktografiaohjattuna. Kaikista rintasyövästä, sekä palpoituvista että palpoitumattomista, tulisi saada biopsianäytteiden avulla preoperatiivinen syöpädiagnoosi >90 % tapauksista. Preoperatiivisesti diagnosoimatta jääneitä syöpiä paljastuu tavallisesti ADH:n, benignin papillooman tai erittävän rinnan leikkausten yhteydessä.

MRI ohjattu biopsia on kallis ja aikaavievä toimenpide. Biopsiakohde on yleensä haasteellinen ja aliarvioinnin minimoimiseksi biopsia suositellaan aina tehtäväksi vakuumbiopsiatekniikalla ja näytteitä tulee ottaa runsaasti (esim. 12 edustavaa näytettä).

Tuumorin poisto kaappaus-biopsiatekniikalla (Breast Lesion Excision System, *BLES*) on kallis, mutta leikkausta vaivattomampi ja edullisempi toimenpide pienten, alle 1 cm kokoisten benignien tai riskimuutosten poistossa. Menetelmä on todettu turvallisiksi. BLES:n avulla voidaan joko ottaa kookkaita kudosnäytteitä tai poistaa kokonaisia pieniä kudostumoksia stereotaktisesti (kuva 2.10.2) tai UÄ-ohjastusti paikallisuudutuksessa. BLES näytteenottolaitteeseen kuuluu virran tuottava yksikkö, näytteenottokahva, johon laitetaan näytteenottokauha sekä vakuumiyksikkö. Näytteenottokahva yhdistetään virtaa tuottavaan yksikköön, sekä vakuumiyksikköön. Laite toimii siten, että radiofrekvenssi virtaa näytteenottokahvassa sijaitsevassa näytteenottokauhan langassa, joka leikkaa kudosta ja tekee samalla hemostaasia. Laitteessa oleva vakuumiyksikkö imee näytteenoton aikana kudostumasta ja käryn. Näytteenottokorin/kudosnäytteen nominaaliset mitat ovat 12, 15 ja 20 mm ja alustavasti kokeilussa on 3 cm korit.

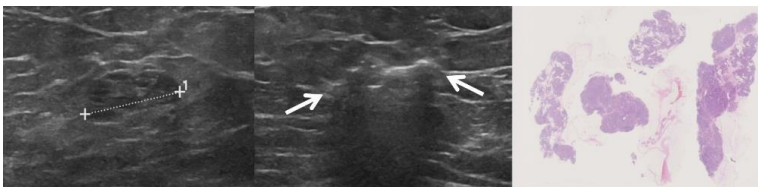
Helsingin kokemuksen mukaan 80:sta toimenpiteestä 2 epäonnistui teknisesti ja 2 oli väärää negatiivista. Epätavallinen poisto oli 44% (19/43) papilloomissa, 60% (6/10) korkean riskin leesioissa ja 40% maligneissa. Merkittäviä komplikaatioita ei ollut ([Hukkinen, 2018](#)). BLES-toimenpiteen jälkeen vain malignit ja epäselvät tapaukset leikataan, joten toimenpide vapauttaa leikkaussaliresurssia. Jatkossa, 3-cm korin käyttö poistaisi varmemmin leesiot, mutta komplikaation riski kasvaa.



2.10.2 FEA kalkit (preparaattikuviissa AP+sivu projektiot) poistettu kokonaisuudessaan *Intactilla stereotaktisesti.*

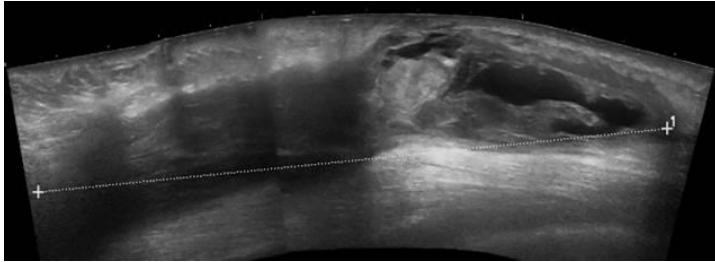
Rinnan PNB otetaan aina paikallispuudutuksessa ja se vaatii n. 2mm:n ihonviillon, joka onnistuu parhaiten leikkuuterällä (esim. numero 11). Mahdollisuuksien mukaan viillot kannattaa tehdä Langerin linjan suunnassa. Sisääntulokohta tulee olla tarkasti valittu ja optimoitu sekä kosmettista tulosta että täsmällistä kohdentamista ajatellen. Viiltoja erityisesti rinnan ylämediaaliosaan tulee mahdollisuuksien mukaan välttää, sillä pienikin arpi voi selkeästi erottua kuukausia biopsian jälkeen. Periareolaariset, lateraaliset ja inferioriset alueet ovat ensisijaisia viiltoalueita. Mikäli rinta on hyvin tiivis, niin lähestyminen PNB-neulalla on helpompaa radiaalisesti nännin suunnasta.

Benignien muutosten poisto UÄ-ohjauksessa VAB:lla on helppoa ja nopeaa (kuva 2.10.3). Yleensä siihen soveltuvat korkeintaan 2 cm kokoiset pesäkkeet. Isommissa leesioissa neulan voi työntää muutoksen keskeltä läpi, pienemmissä neula työnnetään heti tuumorin alle. Omien kokemusten mukaan muutosten poistoon käytetään ensisijaisesti 7G kokoista neulaa, jolla otetaan näytteitä, kunnes UÄ:ssä - näkyvä muutos häviää. Tämän jälkeen näytekorja vaihdetaan ja otetaan poisto-ontelosta uudet näytteet marginaalien arvioimiseksi; mikäli nämä jäävät negatiivisiksi, voidaan poisto katsoa radikaaliksi. Vastaavasti toimenpide voidaan tehdä myös stereotaksia-ohjauksessa.



2.10.3 Granulaarisolutuumori poistettiin VAB:lla kunnes koko makroskooppinen tuumori on hävinnyt ja toimenpidealueelle on jäänyt hieman ilmaa (nuolet). Näytepaloissa on fragmentoitunut tuumori eikä tuumorin poiston radikaliteettia voida luotettavasti fragmenttien perusteella arvioida.

VAB:aa on omassa käytännössä käytetty myös postoperatiivisten hematoomien ja, tietyissä tapauksissa, abskessien tyhjennykseen (kuva 2.10.4). Paksumpi sisältö tyhjenee hyvin ison kanavan ja vakuumin ansioista. Vanhemmat hyittyneet fibrotisoituneet hematoomat tyhjenevät huonommin ja voivat tukkia sekä neulan varsi- että säiliöosat. Neula kannattaa silloin huuhdella vedellä ja imulla ja säiliö vaihtaa tiheämmin.



2.10.4 Kookas komplisoitunut ja toistuvasti infektoitunut moniosainen hematooma. Taustalla on ablaation ja sädehoidon jälkitila. Hoidettu 7G-VAB:lla. Kontrollissa oli enää pieni residuaalihematooma, myös kliininen oireilu rauhoittunut.

11. LEVINNEISYYS KAINALON IMUSOLMUKKEISIIN: PREOPERATIIVINEN ARVIOINTI

Kainalolevenneisyyden preoperatiivinen arviointi on jatkuvassa murroksessa. Kainalon imusolmukemetastasoinnin kirurginen hoito on Suomessa vastikään muuttunut konservatiivisempaan suuntaan ja lähitulevaisuudessa on vielä odotettavissa huomattavia muutoksia hoitokäytännöissä.

Tausta

Rintasyövän kainaloimusolmukemetastaasien esiintymistä pidetään tärkeänä ennustetekijänä, joka voi ohjata onkologisia hoitoja. Kirurgisen vartijaimusolmukebiopsian (sentinel lymph node biopsy, SLNB) käyttö on mullistanut kainalolevenneisyyden hoitokäytäntöjä ja on nopeasti syrjäyttänyt rutiininomaisen kainalon evakuation invasiivisissa rintasyövässä. Kainalon evakuatioon liittyy sairastuvuutta ja merkittäviä potilaan elämänlaatuun ja toimintaan vaikuttavia haittoja, kuten kipua, tuntohäiriö ja yläraajan turvotus. Vähemmän aggressiivisella kirurgialla voidaan valikoiduissa tapauksissa vähentää kainalon tyhjentämiseen liittyviä haittavaikutuksia ilman heikennystä eloonjäämisennusteeseen.

Kainalon imusolmukkeiden tila voidaan selvittää vartijaimusolmukebiopsialla niillä potilailla, joilla kaikututkimuksen ja neulanäytteiden perusteella ei kainalosta löydy metastasoita. Tästä on vahva tieteellinen näyttö. Vartijaimusolmukebiopsiasta voivat hyötyä myös potilaat, joilla on laaja-alainen intraduktaalinen karsinooma (DCIS) ja joilta poistetaan rinta. Vartijaimusolmukkeen metastasoinnin selvittämiseksi intraoperatiivisesti käytetään jääleiketutkimusta, mutta tulee huomioida, että histologisella perusvärjäyksellä ei aina löydetä pieniä metastaatteja solurykelmiä. Diagnoosin varmistamiseksi jääleiketutkimuksesta jäljelle jäävä kudospotilaalle tulee kiinnittää formaliinilla ja tutkia useita leiketasoja tavanomaista histologista tekniikkaa käyttäen.

Jälkikäteen histologisessa tutkimuksessa todettu metastasointi voi johtaa kainalotyhjennykseen eli uusintaleikkaukseen tai soveltuvin osin sädehoitoon ja seurantaan. Vartijaimusolmukebiopsian tulos saattaa olla myös virheellisesti negatiivinen. Vartijasolmuke voi olla terve, vaikka syöpä olisi lähettänyt etäpesäkkeitä kainaloon (Leidenius, 2008; Filippakis, 2007). Imunestekierto vartijaimusolmukkeeseen voi olla metastasoinnin vuoksi estynyt, jolloin imunestekierto ja merkkiaine ohjautuvat seuraavaan imusolmukkeeseen. Vartijaimusolmukebiopsia on kallis ja aikavievä prosessi, joten mahdollisen metastasoinnin osoittaminen preoperatiivisesti säästää aikaa ja resursseja. Käsitys on kuitenkin nopeasti viime vuosina muuttunut.

11.1 Kainalon UÄ-tutkimuksen kehitys ja ONB:n sensitiivisyys

Ultraäänitutkimus on ensisijainen tutkimusmenetelmä kainalon imusolmukkeiden arvioinnissa (Pamilo, 1989). Lääketieteellisessä kirjallisuudessa on runsaasti tutkimustuloksia, joista suurin osa on retrospektiivisiä. Vaikka preoperatiivinen UÄ

on herkempi havaitsemaan metastaaseja kuin palpaatio, ei se yksin riitä kainalolevinneisyyden luotettavaan diagnostiikkaan. Pelkästään imusolmukkeen koon tai morfologian perusteella ei voida luotettavasti määrittää kainalotyhjennysleikkauksen tarpeellisuutta.

Meta-analyyseissa ([Alvarez, 2006](#)) arvioitiin yhteensä 16 prospektiivista tutkimusta, joissa kainalon UÄ:n sensitiivisyys oli patologisten imusolmukkeiden arvioinnissa pelkän koon perusteella (yli 5 mm, sekä palpoituvat että palpoitumattomat) 69,2 % ja spesifisyys 75,2 %. Jos UÄ:ssä imusolmukkeiden morfologia on epäilyttävä, niin vastaavasti sensitiivisyys ja spesifisyys olivat 71 % ja 86,2 %. Muiden tutkimustulosten analyysi antaa samansuuntaisia tuloksia, keskimäärin sensitiivisyys 62 % ja spesifisyys 86 %. Kun peruskuvan lisäksi käytetään doppler UÄ:tä, tulokset olivat vain marginaalisesti parempia (65 % ja 89 %). Sensitiivisyys laskee, jos analyysiin otetaan vain palpoitumattomat imusolmukkeet, mutta spesifisyys säilyy. Esimerkiksi [Rijk ym. \(2006\)](#) tutkimuksessa metastasoitui todettiin UÄ:llä ja ONB:lla 21 %:ssa kaikista operaatioissa metastaattisiksi osoittautuneista kainaloista, (8%:lla kaikista tutkituista potilaista).

Myöhemmin ilmestyneessä NICE-suosituksessa (2009) tehtiin laaja kirjallisuuskatsaus ja kustannusanalyysi kansallisella tasolla. Johtopäätöksensä NICE suosittelee kainalon UÄ-tutkimusta kaikille rintasyöpäpotilaille ennen leikkausta. Neulanäytteitä suositeltiin otettavaksi, jos imusolmukkeessa on epäilyttävä morfologia tai jos sen kuorikerroksen paksuus on >2mm.

Laaditun kansainvälisen asiantuntijapaneelisuosituksen mukaisesti tulisi SLNB tehdä kaikille potilaille, joilla ei ole kliinisesti palpoituvia imusolmukkeita. Muissa tapauksissa (pois lukien T4-tasoiset ja inflammatoriset tuumorit) tulisi tehdä UÄ-tutkimus, ja epäilyttävistä imusolmukkeista tulisi ottaa ohutneulabiopsia (ONB). Positiiviset ONB-löydökset ohjataan kainaloevakuaatioon ja negatiiviset SLNB:aan, jolloin leikkauksen aikana poistetaan myös kaikki epäilyttävät palpoituvat imusolmukkeet.

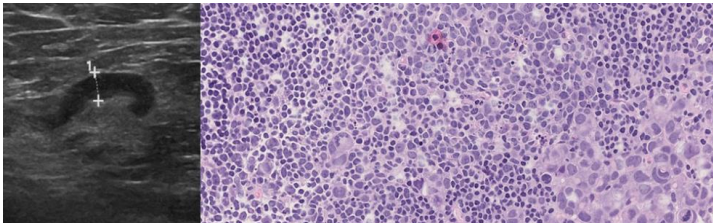
Asiantuntijoiden myöhemmässä konsensuslausumassa palpoituva imusolmuke ei ollut kontraindikaatio vartijaimusolmuketutkimukselle. Näissä tilanteissa suositellaan ONB:aa kuvantamishajutusti, ja negatiivisissa tapauksissa tehdään vartijaimusolmuketutkimus, mutta samalla poistetaan palpoituvat imusolmukkeet tutkittavaksi, vaikka niissä ei olisi vartijasolmukemerkkiaineita. Vartijaimusolmuketutkimusta ei kuitenkaan suositella T4- ja inflammatorisissa karsinomoissa ([Kaufmann, 2010](#)).

Imusolmukkeista otettujen neulanäytteiden sensitiivisyys oli seuraavassa meta-analyyseissa 75% ja spesifisyys 98,3%. Muissa tutkimuksissa sensitiivisyys oli keskimäärin 43% ja spesifisyys 100%. Tulokset vaihtelevat riippuen tutkimusasetelmasta ja sisäänottokriteereistä. Imusolmukemetastasoinnin todennäköisyys on myös riippuvainen rinnan primaarituumorin graduksesta ja/tai koosta. Mitä suurempi tuumori tai huonompi sen erilaistumisaste on, sitä suurempi todennäköisyys on löytää metastasoitui neulanäytteillä ([Damera, 2003](#); [Somasundar, 2006](#); [Ciatto, 2007](#); [Koelliker, 2008](#)). Sensitiivisyys myös nousee, jos näytteitä otetaan useammista imusolmukkeista, ei pelkästään yhdestä, eniten epäilyttävästä.

11.2 Kainalosolmukkeen rakenne ja morfologiset muutokset

Imusolmukkeen rakenteeseen kuuluu sentraalinen lipomatoottinen keskiosa "hilum", jossa on verisuonirakenteita ja imunestettä solmukkeesta vieviä imusuonia. Perifeerisesti sidekudoskapselin alla on kuorikerros "korteksi". Lukuisat afferentit lymfatiehyet johtavat lymfanestettä imusolmukkeen subkapsulaaritalaan, jossa on metastaasisolujen ensisijainen sijoittumisalue. Lymfaneste kulkeutuu sitä kautta trabekulaari- ja lopulta medullaarisinuksiin. Lymfaneste poistuu efferentitiehdyttä pitkin (hilumissa). Normaalin imusolmukkeen rakenne voi olla samanlainen kuin viereisen kainalokudoksen, minkä vuoksi niitä ei aina havaita UÄ:llä.

Morfologisesti patologisen imusolmukkeen määritelmät vaihtelevat eri tutkimuksissa, ja ne ovat seuraavia: huomattavasti niukkakaikainen korteksi (viereisiin kainalokudoksiin verrattaessa); niukka-kaikainen hilum; lobuloitunut korteksi; dislokoitunut tai hävinnyt hilum; korteksin eksentrisen/kosentrisen paksuuntuma $>2\text{--}3\text{ mm}$ (kuva 2.11.1); pituussunnan/poikkisuunnan läpimitan suhde alle 2; korteksi on paksumpi kuin hilum poikkitaissuunnassa, eli hilumin osuus on $<50\%$.



2.11.1 Rintasyöpäpotilas. Huomattavan niukkakaikainen imusolmuke jossa on myös osittain konsentrisesti paksuntunut korteksi 4.5 mm. PNB:ssa lymfossyyttien joukosta näkyy karsinoomasolut.

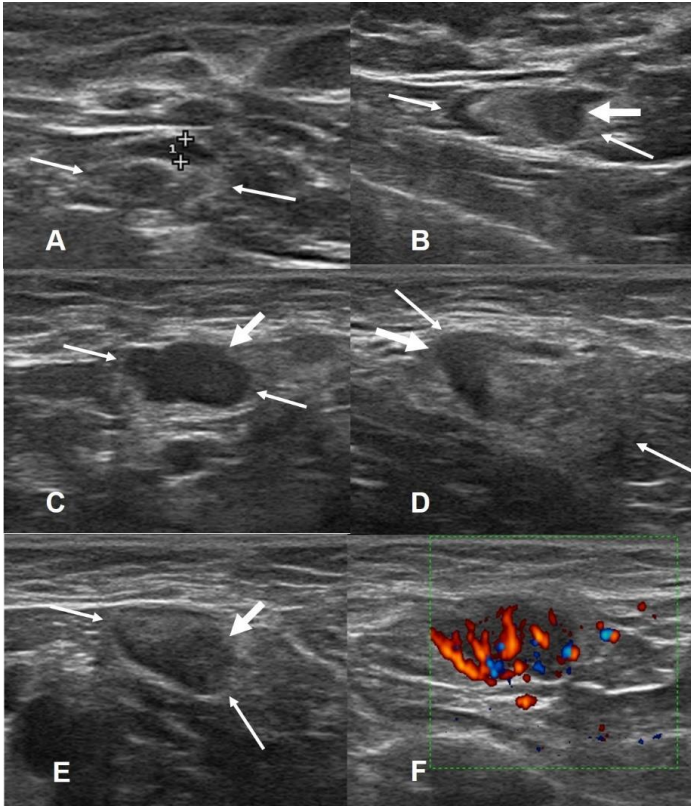
Normaalissa imusolmukkeessa on dopplerilla havaittavaa veren virtausta pääosin vain sentraalisesti hilusalueella. Perifeerisen tai lisääntyneen virtauksen havaitseminen voidaan tulkita patologiseksi, paitsi reumaa sairastavilla potilailla, joilla usein on diffuusisti suurentuneet reaktiiviset imusolmukkeet, joissa virtaus on lisääntynyt.

Niukkakaikuisen korteksin yli 3 mm paksuutta pidetään uusissa julkaisuissa patologisen rajana, silloin kun muu morfologia on normaali. Aiemmissä tutkimuksissa korteksin paksuus yli 2 mm oli merkittävin kriteeri metastasoinnin mahdollisuudelle (Deurloo, 2003). Cho ym. (2009) tutkimuksessa korkea sensitiivisyys (85%) on saavutettavissa silloin, kun kortikaalisen paksuuden rajana oli 2,5 mm. Spesifisyys oli kuitenkin matala, 78%. Imusolmukkeen koko pituussuunnasta mitattuna ei korreloi metastasoinnin mahdollisuuden kanssa. Suurikokoinen imusolmuke voi hyvinkin olla vapaa metastasoinnista.

Neulanäytteiden sensitiivisyyteen voidaan vaikuttaa joko valikoimalla morfologisia kriteerejä, jotka ovat vahvasti malignisuuspekteja, esim. $>4\text{ mm}$ paksuinen korteksi, puuttuva hilum, pallomaisen muotoinen imusolmuke ja eksentrisyys tai esim. biopsioimalla imusolmukkeita vain silloin kun primääri rintasyöpä on aggressiivinen

tai suurikokoinen. Tällä tavalla kuitenkin kohtalainen osa metastaaseista voi jäädä toteamatta.

HUS:n vartijaimusolmukebiopsia-aineistossa makrometastasointi pieniin T1 (< 2cm) tuumoreihin liittyen oli 19 % (N1 ja N2) (Leidenius, 2009). Niiden lisäksi samassa aineistossa 12 % tapauksista oli mikrometastasointi (pN1mi; mikrometastaasi >0.2 mm ja <= 2 mm) ja 5 % morfologisista tutkimuksista löydettiin yksittäisiä kasvainsoluja (ITC; pN0(i+)). On ilmeistä, että jälkimmäisten diagnosoointiin ei voida vaikuttaa radiologisista menetelmin.



2.11.2 Metastasointi kainalon imusolmukkeissa UÄ tutkimuksessa (solmukkeet kahden ohuen nuolen välissä): Kuva A: muuten morfologisesti normaalissa solmukkeessa on korteksin paksuntuma yli 3 mm (ristimerkit). B: Fokaalinen osittain konsentrinen paksuntuma (paksu nuoli). C: hävinnyt hilum (paksu nuoli). D: Fokaalinen korteksin reunapaksuntuma yli 2 mm (paksu nuoli). E: konsentrinen paksuntuma ja dislokoitunut hilum (paksu nuoli). F: Dopplerilla solmukkeessa on hyperemia ts. runsaat sekä sentraaliset että perifeeriset virtaukset.

11.3 ONB vai PNB

Valtaosassa tutkimuksista imusolmukebiopsian menetelmänä on käytetty ONB:aa. Muutama paksuneulabiopsiatutkimus (PNB) on julkaistu ([Damera, 2003](#); [Topal, 2005](#); [Holwitt, 2008](#); [Abe, 2009](#); [Britton, 2009](#); [Garcia- Ortega, 2010](#)).

Prospektiivisia satunnaistettuja tutkimuksia ei kuitenkaan ole, kuten ei myöskään aikaisemmin ollut varteenotettavia vertailevia tutkimuksia samalle potilasryhmälle. [Britton ym. \(2009\)](#) tutkimuksessa saman potilasryhmän ONB:ssa riittämättömiä näytteitä oli peräti 53%, mutta ONB:n tutkimusasetelmassa ja radiologien kokemuksissa oli puutteita. Toisen keskuksen vertailututkimuksessa, PNB:n sensitiivisyys eri potilasryhmissä oli hieman parempi kuin ONB:n (82% vs. 75%), spesifisyys molemmilla 100%. Kirjoittajan mielestä sensitiivisyyden marginaalinen paraneminen ei ole riittävä peruste PNB:n käyttöön otolle lisääntyneiden kustannusten vuoksi (\$404 vs. \$237; [Rao, 2009](#)).

Toisin kuin rintatuumoreiden diagnostiikassa, paksuneulabiopsia ei ole vielä vakiinnuttanut asemansa kainaloimusolmukkeiden arvioinnissa. Kainalossa sijaitsee tärkeitä verisuoni- ja hermorakenteita, joiden anatomia tulisi tuntea biopsiakomplikaatioiden välttämiseksi, ja radiologilta edellytetään perusteellista tuntemusta kainalon anatomiasta. Näytteet otetaan inferolateraaliseen suuntaan, pois päin verisuonirakenteista ([Abe, 2007](#)). Syvät ja suonten lähellä olevat imusolmukkeet tulisi mieluummin biopsoida ONB:lla, ellei ole täyttä varmuutta, että PNB on turvallinen. PNB:lla otetaan ainakin kaksi edustavaa näytettä: toinen korteksin alueelta ja toinen subkapsulaarialueelta.

PNB on ensisijainen biopsiamenetelmä, jos kainalossa on patologisia imusolmukkeita, eikä rinnoista löydy mammografialla tai UÄ:llä tuumoria. Näissä tilanteissa muu maligniteetti (esim. lymfooma, melanooman metastointi) tai benigni prosessi on todennäköisempi vaihtoehto kuin rintasyöpä ([Schwab, 2010](#)). Uuden BI-RADS:n mukaan rintasyövän metastasointi on kuitenkin näissäkin tapauksissa yleisempää. Joka tapauksessa PNB antaa selkeämmän vastauksen tuumorin etiologiasta.

ONB toteutetaan usealla kiertoliikeiskulla koko korteksin alueelta sekä subkapsulaarisesti. Iskujen määrään ei ole olemassa suosituksia, mutta tavoitteena on saada aina makroskooppisesti riittävä saalis. Yleensä 10 iskukertaa pitäisi olla riittävä. Eniten epäilyttäviä imusolmukkeita biopsoidaan erityisesti kainalon kaudaaliosasta, rinnan rajan läheisyydestä. UÄ-tutkimuksessa pyritään löytämään mahdolliset vartijaimusolmukkeet, jotka tavallisesti sijaitsevat rintarauhasen reunan kaaren risteytyskohdassa rintalihaksen kanssa.

Meta-analysissä analysoitiin ansiokkaasti yhteensä 31 julkaisua, joissa 24:ssä biopsiamenetelmänä oli ONB ja 4:ssä PNB. Biopsioiden yhdistetty sensitiivisyys oli 79,6% (ONB 72,2% ja PNB 83,3%; mukaan lukien riittämättömät näytteet). Biopsiamenetelmien välinen ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkittävä ($P=0.13$). Johtopäätöksissä todettiin, että jokainen "rintakeskus" voi valita biopsiamenetelmänsä riippuen paikallisista resursseista ja kokemuksesta ([Houssami, 2011](#)). Rajoituksina meta-analyysin johtopäätöksiin voidaan kuitenkin todeta, että ne perustuivat tilastollisiin laskelmiin tutkimuksista, joiden tutkimusmenetelmät ja tulokset olivat heterogeenisiä, joten loppupäätelmä ei ole täysin luotettava. Uusimmassa meta-analysissä ei ollut uutta tietoa

biopsiamenetelmistä. Sen tuloksen mukaan preoperatiivisesti löydetään puolet kainalometasoinneista ([Diepstraten, 2014](#)).

Kuopion Yliopistollisessa sairaalassa ([Rautiainen, 2013](#)) käynnistettiin vuonna 2011 prospektiivinen vertaileva imusolmukebiopsiatutkimus. Tutkimukseen otettiin peräkkäiset potilaat, jotka tulivat rintasyöpäepäilyn vuoksi sairaalaan tutkimuksiin yhden vuoden aikana. Yhteensä arvioitiin UÄ:llä 178 potilasta 182 kainaloa, ja 66:ltä potilaalta, jotka täyttivät NICE-kriteerit (kts yllä), otettiin samalla tutkimuskerralla epäilyttävimmistä imusolmukkeista sekä ONB että PNB (16G). PNB osoittautui ONB:aa luotettavammaksi menetelmäksi: sen sensitiivisyys oli tilastollisesti merkittävästi parempi kuin ONB:n, 88,2% vs. 72,5%, $P=0.008$. PNB:sta on tullut KYS:ssä ensisijainen näytteenottomenetelmä myös kainaloimusolmukkeiden levinneisyystutkimuksena. Kainaloalueen PNB todettiin turvallisesti biopsiamenetelmäksi, mutta siihen liittyy vähäinen potentiaalinen komplikaatioriski. Kaksi edustavaa PNB-näytettä kuorikerroksen alueelta riittää. KYS:n aineistossa näytteitä otti useampi radiologi eri biopsiakokemustaustoilla sekä eri neuloin (etteenpäin ampuvalla tai työnnettävällä) ilman haittavaikutuksia.

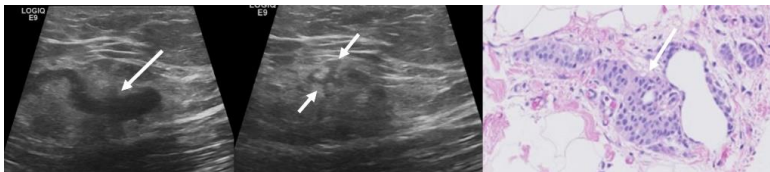
Yksi ONB:n merkittävimmistä rajoituksista on riittämättömien näytteiden korkea määrä, mikä tuli esille myös KYS:n tutkimuksessa: ONB:ssa 10,6% (7/66), ja PNB:ssa 1,5% (1/66) siitä huolimatta, että epäilyttävään imusolmukkeen kuorikerrokseen iskettiin neulalla useampia kertoja kuin muissa tutkimuksissa, vähintään 10 kertaa. Näytteiden käsittely oli standardoitu ja automatisoitu, ja näytteet analysoitiin kahden kokeneen patologin toimesta, itsenäisesti ja konsensusessa. PNB-näytteitä otettiin korkeintaan kaksi, jos ne olivat radiologista edustavia. Tilastollinen merkittävä ero ONB:n ja PNB:n välillä säilyi, vaikka analysista poistettiin epäedustavat näytteet. Johtopäätös on omassa käytännössä yksiselitteinen: kainaloimusolmukkeiden PNB on ylivoimainen biopsiamenetelmä rintasyövän kainaloelvinneisyyden arvioinnissa.

Kirjallisuudessa PNB:n tutkimustulosten määrä on rajallinen ja käytännöt sekä raportointi vaihtelevat huomattavasti. Tulokset riippuvat laajalti tutkimusten sisäännottokriteereistä ja kynnyksestä ottaa kuorikerroksen paksuuntuman perusteella. Tulokset ovat kuitenkin samansuuntaisia, eli PNB on parempi menetelmä mutta aineistojen pienen koon vuoksi tilastollista ylivoimaa ei ole jossain tutkimuksissa saavutettu, sillä ONB menetelmällä on kohtalaisen hyvä sensitiivisyys. Esimerkin vuoksi, toisessa prospektiivisessä tutkimuksessa ero ONB:n ja PNB:n välissä ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkittävää. Tutkimuksella on kuitenkin useita merkittäviäkin rajoituksia ([Ganott, 2014](#)).

Uudet julkaisut vahvistavat KYS:n tutkimustuloksia. Tuoreessa tutkimuksessa, jossa oli samat kriteerit kuin KYS:n tutkimuksessa PNB oli selkeästi parempi (90% vs. 76%, $P < 0.001$) ([Bhandari, 2018](#)). PNB oli myös parempi vertailevissa tutkimuksissa, jossa sensitiivisyysluvut olivat PNB=100% vs. ONB=72% ($p = 0.006$) ([Vidya, 2017](#)), sekä 83.7 vs. 69.0%, $p = 0.008$ ([Topps, 2018](#)). Tuoreessa meta-analysissa mukaan otettiin analyysiin yhteensä 6 julkaisua ja niiden perusteella PNB:n sensitiivisyys oli parempi kuin ONB:n (88% vs. 74%) ([Balasubramanian, 2018](#)).

Käytännöt kainaloimusolmukkeiden tulkitsemisessa epäilyttäväksi vaihtelevat runsaasti kansallisestikin. Tarvitsemme käytäntöjen yhtenäistämistä tuoreimpien

tieteellisten tutkimusten mukaisiksi. Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n tuoreessa Rintasyövän valtakunnallisessa diagnostiikka ja hoitosuosituksessa suositellaan UÄ-tutkimusta kaikille potilaille ennen leikkausta, ja patologisiksi tulkituista imusolmukkeista suositellaan ottamaan neulanäytteet UÄ-ohjatusti (kuva 2.3.1). Korteksin paksuuden rajana on nyt 3 mm. Kliinisen mammografian ja seulonnan varmistustutkimusten yhteydessä tulisi aina tehdä myös kainaloiden UÄ ja lausunnossa tulisi olla tästä maininta. Selkeästi patologiset tai palpoituvat imusolmukkeet tulisi aina biopsoida riippumatta rintastatuksesta, mieluummin PNB:lla! BIRADS 5 tuumoreiden biopsian yhteydessä tulisi aina samassa istunnossa biopsoida imusolmukkeet yllä mainittujen kriteerien mukaisesti. Osa tuumoreista on kuitenkin luokituksestaan BIRADS 4, jolloin lopullinen histologinen vastaus voi olla benigni, eikä imusolmukebiopsia olisi silloin tarpeellinen. Mikäli näytteitä ei oteta, tulisi lausunnossa olla maininta kainaloimusolmukkeiden mahdollisista morfologisista muutoksista. Näin voidaan jälkikäteen arvioida biopsian tarvetta viiveettömästi ilman ylimääristä UÄ-tutkimuskustannusta.



2.11.3 Rintasyöpäpotilaan kainalon imusolmuke, jonka korteksi on epätasainen ja lievästi paksuntunut. Korteksin vieressä on edema ja niukkakaikuiset juosteet ja löydös on vahvasti metastaasisuspekti. PNB:ssa imusolmukkeessa ja rasvan seassa on karsinoomasoluja. Kyseessä on karsinooman metastaasin ekstrakapsulaariekstensio (ECE).

11.4 Lähitulevaisuuden haasteet

Kainalolevinneisyyden selvittely UÄ:llä ja neulanäytteellä on tärkeä osa preoperatiivista rintasyövän diagnostiikkaa. Tuoreessa amerikkalaisessa ACOSOG Z0011 (Giuliano, 2011) tutkimuksessa potilaat, joilla oli varhaisvaiheen rintasyöpä ja kliinisesti negatiivinen kainalolevinneisyys, ja joilla oli SLNB:ssa todettu metastasointi, randomoitiin kainalon evakuaatioon tai seurantaan. Seurannassa ei ole todettu kahden ryhmän välillä tilastollisesti merkittävää eroa residiviin määrässä tai eloonjäämisessä. Tutkimus on kuitenkin saanut rankkaa kritiikkiä merkittävistä puutteista, joista mainittakoon esim. suuri joukko seurannasta hävinneitä potilaita, ja mikrometastasoinnin yliedustus erityisesti SLNB-ryhmässä. Rintojen tangentiellii sädeannosprotokollien arviointi on puutteellinen eikä sädeprotokolla ollut standardi. Kainalon sädetettyjen alueiden laajuus on edelleen epäselvä. Innokkaimmat keskukset, pääosin USA:ssa, ovat jo muuttaneet käytäntöjään vastaamaan Z0011-asetelmia, jolloin näille potilaille ei enää tehdä preoperatiivista UÄ-tutkimusta. Euroopassa on oltu odottavammalla kannalla, mutta täälläkin on selkeästi tapahtunut muutoksia, ja nykyään osa hyväennusteisista pienistä syövästä hyväksytään hoidettavaksi Z0011 -tutkimusasetelmien mukaisesti. Vastaavasti preoperatiivisen UÄ-tutkimuksen rooli vähenee ainakin T1- tasoisissa hyväennusteisissa tuumoreissa.

Osa keskuksista ei hyväksy kainalonegatiivisuutta pelkän palpaation perusteella ja edellyttää edelleen kaikille potilaille tehtäväksi UÄ-tutkimuksen, kuten esim. NICE suositus. Imusolmukkeiden patologinen morfologia tulkitaan luonnollisesti silloin positiiviseksi, mutta jää avoimeksi, mikä olisi kuorikerroksen paksuuden analysoinnin merkitys näille potilasryhmille.

AMAROS- randomoitu monikeskustutkimus on vahvistanut käsitystä siitä, että kainalon tyhjennys ei olisikaan aina paras vaihtoehto myöskään niissä tapauksissa, joissa vartijassa on todettu metastasointi. Seurannassa residiveivä ALND-ryhmässä oli neljässä tapauksessa (4/744= 0,5%) ja sädehoitoryhmässä 7:ssä (7/681= 1 %). Viiden vuoden seurannassa luvut olivat 0,43% (95% CI 0,00-0,92) vs. 1,19% (0,31-2,08) (Donker, 2018). Kymmenen vuoden tulokset ovat alustavien tulosten perusteella samansuuntaisia, tosin virallista julkaisua ei vielä ole. Tulee muistaa, että AMAROS tutkimuksessa n 60%:lla kaikista metastasointipotilaista oli tehty kainaloitten UÄ, mutta muuten tarkempaa tietoa kainalon diagnostiikan kriteereistä ei ole saatavissa. Voi siis arvailla, että osa keskuksista on valikoinut potilaita, joilla on vähäisempi metastasointirasite.

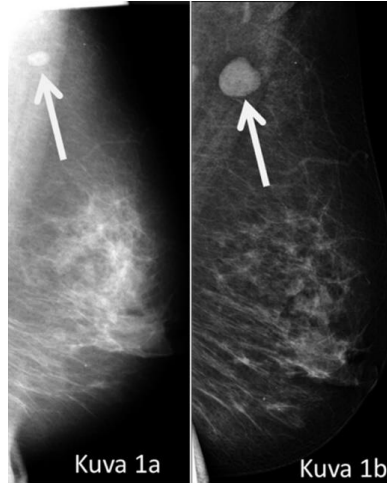
ACOSOG ja AMAROS tutkimusten asetelmat ovat nopeasti yleistymässä ja on vain ajan kysymys, jolloin tästä tulee rintasyövän kainalonevenneisyyden standardi maailmanlaajuisesti. Juuri päivitetystä kansallisesta suosituksesta todetaan, että kainaloa ei enää tyhjennetä, mikäli vartijasolmukseen löydös on makrometastaasi vaan kainalon mahdollinen jäännöstahti hoidetaan sädehoidolla evakuation asemasta. Kainaloevakuuatiolla on tästä huolimatta edelleen merkittävä rooli potilailla, joilla ennen leikkausta on neulanäytteellä todettu kainalomestastointi, tai joilla vartijasolmukebiopsia ei tule kyseeseen tai se epäonnistuu. Radiologin rooli tässä muuttuneessa tilanteessa on siis preoperatiivisesti löytää ne tapaukset, joissa kainalossa on suuremman metastasoinnin taakka ts. silloin kun metastasointi oli yli kahdessa imusolmukkeessa. Tästä johtuen tuoreessa kansallisesta suosituksesta kainalon UÄ-tutkimuksen imusolmukebiopsian kriteerit ovat nykyään seuraavat: Imusolmukseen neulanäyte otetaan ennen rintasyövän leikkausta ja/tai ennen neoadjuvanttihoitoa, mikäli kainaloissa on puolieroja ja rintasyövän puoleisessa kainalossa on useammassa kuin yhdessä imusolmukseen kuorikerroksessa on yli 3 mm paksuuntuma, tai yhden imusolmukseen morfologia on epäilyttävä. Morfologia on epäilyttävä seuraavissa tapauksissa: dislokoitunut tai hävinnyt hilum, kuorikerroksen fokaalinen eksentrisen tai konsentrisen yli 3 mm paksuuntuma

Uusien tutkimusten ja julkaisujen odotetaan antavan lisää vastauksia esim. vartijaimusolketutkimuksen konseptin tarpeellisuudesta tai tarpeettomuudesta, kuten esim. meneillään olevat INSEMA ja SOUND randomoidut tutkimukset. Alustavassa ilmoituksessa INSEMA raportoi randomointiongelmista (Reimer, 2017).

Uusista radiologisista tutkimussuunnista mainittakoon mielenkiintoiset alustavat kokemukset vartijaimusolmukseen paikantamisesta UÄ:llä gammadektoirin avustuksella tai käyttäen UÄ-varjoainetta. Jälkimmäisessä CEUS-nimisessä tutkimuksessa (Contrast Enhanced UltraSound) varjoaine ruiskutetaan intradermaalasti periaareolaarialueella. Ultraäänilaitteessa tulisi olla varjoaineohjelma, jonka avulla seurataan aineen kulku lymfateitä pitkin kainaloon ja ensimmäiseen imusolmukkeeseen. Ensimmäinen latautuva solmuke biopsoidaan (Rautiainen, 2015). Meta-analyysissä CEUS-menetelmän sensitiivisyys oli 0,88% (95% CI 0,83-0,92%) ja spesifisyys 0,80% (95% CI 0,74-0,85) (Mei, 2018).

12. KAINALON LYMFADENOPATIA

Kuvantamistutkimusten yhteydessä voi kainalon alueella löytyä oireettomilta potilailta suurentuneita tai morfologialtaan patologisia imusolmukkeita. Kainalon alaosan imusolmukkeet voivat näkyä mammografian viisto projektion kuvissa (kuva 2.12.1). Kliinisen mammografian yhteydessä kaikille potilaille kuuluu tehdä rutiinisti myös kainalon ultraäänitutkimus. Vartalon ja keuhkojen tietokonekerroskuvauksen yhteydessä arvioidaan aina myös kainalon imusolmukkeet.



2.12.1 Seulontamammografian viistoprojektiokuvassa näkyy kainalon alaosassa ovaalin muotoinen tarkkarajainen pieni imusolmuke, jonka keskellä on rasvanidus (kuva 1a). Kyseessä on normaaliölöydös. Kaksi vuotta myöhemmin sama kainalon imusolmuke on kooltaan selkeästi kasvanut ja muuttunut morfologialtaan patologiseksi, mutta rinnan status ei ole mammografiassa muuttunut. Taustalla oli saman rinnan kainaloon metastasoinut piilosyöpä.

Normaalit kainalon imusolmukkeet ovat pavunmuotoisia ja kooltaan vaihtelevia. Niiden kuorikerros (korteksi) on tasaisen ohut, tarkkarajainen ja on tavallisesti paksuudeltaan alle 3 mm. Keskiluella on ns. rasvanidus, jossa on vaskulaarikimppu, jonka kohdalla doppler-UÄ:ssä näkyy sentraalinen virtaus. Kainaloimusolmukepatologiassa korteksin morfologia muuttuu: korteksi on paksuudeltaan >3 mm ja sen muoto voi olla eksentrisesti tai konsentrisesti paksuntunut. Muodoltaan imusolmuke voi olla pallomainen ja hilum voi olla dislokoitunut tai jopa kokonaan hävinnyt. Morfologia on epäilyttävä myös seuraavissa tapauksissa: lobuloitunut korteksi, pituussuunnan ja poikkisuunnan läpimitan suhde on alle 2, korteksi on paksumpi kuin hilum poikkitaissuunnassa, jolloin hilumin osuus on alle 50 %. Patologisessa imusolmukkeessa voi Dopplerillä nähdä perifeerisestikin virtauksia.

Imusolmukkeesta neulanäyte on otettava aina, mikäli sen morfologia on epäilyttävä. Ultraäänitutkimus on ensisijainen tutkimusmenetelmä arvioitaessa kainalon

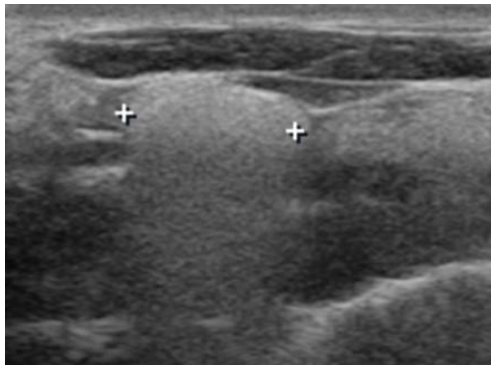
imusolmukkeiden mahdollista patologiaa. Osassa tapauksista anamneesin ja kliinisen statuksen avulla voidaan päästä oikeaan diagnoosiin, mutta usein kuvantamislöydökset ovat epäspesifit, jolloin joudutaan turvautumaan neulanäytteisiin. Paksuneulanäyte on ensisijainen biopsiamenetelmä, jonka avulla päästään tarkkaan diagnoosiin. Yleisin patologisen solmukkeen pahanlaatuisen tilan etiologia on ipsilateraalirinnan syöpä, joka on siis kainalosolmukkeisiin metastasoitunut. Erotusdiagnoistiikan kirjo on kuitenkin laaja, kun kuvantamisessa ei ole viitteitä rintasyövästä.

12.1 Bilateraalinen lymfadenopatia:

Molemmipuolinen kainaloimusolmukkeiden suureneminen voi olla reaktiivinen akuutin (esim. mononukleoosi) tai kroonisen infektion yhteydessä (mukaan lukien HIV), mutta se voi olla myös merkki muusta systeemitaudista kuten reuma ja muut autoimmuunitaudit. Toisaalta maligniteetti taustalla ei ole harvinaista, esim. lymfoomassa ja leukemiassa. Harvemmin kyseeseen voi tulla lemmikkieläinten purema- ja raapimahaavoihin liittyvät bakteeri-infektiot esim. kissanraapimatauti. Granulomatoottiset adeniitit voivat olla myös molemmipuolisia kuten esim. tuberkuloosin tai sarkoidoosin aiheuttamat. Metastaasit ovat harvemmin kainaloissa molemmipuolisia, esim. rintasyövässä, melanoomassa, munasarja- tai keuhkokarsinoomassa (Görkem, 2012).

12.2 Unilateraalinen lymfadenopatia:

Toispuoleinen kainaloimusolmukkeiden suureneminen on vielä huolestuttavampi piirre, jonka taustalla oleva mahdollinen malignooma on poissuljettava. Ipsilateraalirintaa on aina tarkemmin tutkittava, sillä yleisin pahanlaatuisuuden syy on rintasyövän metastasointi. Kainalon metastaasit rinnan ulkopuolisista syövästä (melanooma, munasarja-, kilpirauhas-, keuhko- ja GI-kanavan syöpä) ovat mahdollisia. Muun syövän metastasointi on vielä harvinaisempaa. Lymfooma voi myös olla unilateraalinen. Lymfadenopatian syy voi kuitenkin olla hyvänlaatuinen, kuten aikaisemmin on mainittu bilateraaliset syyt. Ipsilateraalikäden infektio tai seluliitti voi myös olla taustalla samoin kuin silikonigranuloomat (kuva 2.12.2)

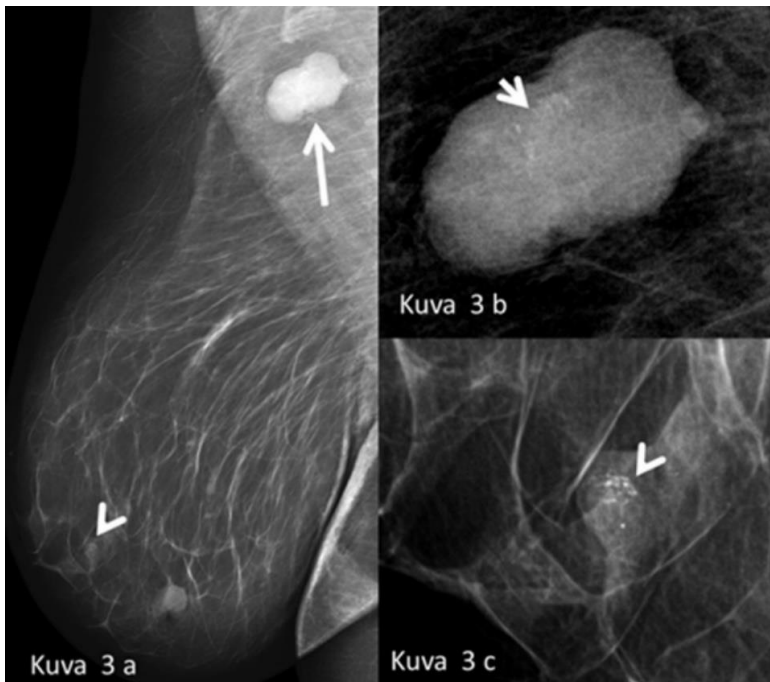


2.12.2 Kainalon lymfadenopatian taustalla on löytynyt oireeton, rinnan silikoniproteesin ekstrakapsulaarinen ruptuura. Tyypillinen ultraäänilöydös on ns. "lumimyrsky näkymä", eli silikonia sisältävä imusolmuke on tasaisen runsaskaikuinen (kahden "+" merkin väliin) ja sen taakse jää samankaltainen kaikuvoimistuma.

12.3 Kalkkia kainalon imusolmukkeissa

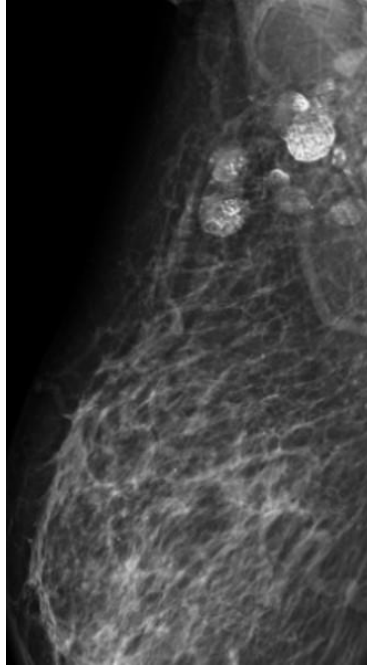
Kalkkilöydös kainalon solmukkeissa on aina patologinen, jonka taustalla on yleensä maligni prosessi, joka vaatii jatkoselvittelyä. Karkeasti kalkkilöydökset voidaan jakaa kolmeen ryhmään:

1. **Karkeat kalkit:** tyypillisessä löydöksessä usein taustalla on granulomatoottisen tulehduksen jälkitila, mutta kalkit voivat myös olla hoidetun lymfooman jäljiltä. Kullan lihassinjektio on jo vanha lääke reumaan, joka voi kertyä imusolmukkeisiin ja näkyä ”kalkkeumina”. Imusolmukealueen rasvanekroosi on harvinainen syy kalkkien muodostumiseen.
2. **Pleomorfiset kalkit:** on kaikista huolestuttavin piirre, sillä usein taustalla on rintasyövän metastaasit. Primääri rintatuumori voi myös olla pieni, mutta usein sisältää samankaltaisia kalkkeumia (Kuva 2.12.3).



2.12.3 Mammografiassa kainalon alaosassa on patologinen imusolmuke (kuva 3 a, nuoli) jossa on pleomorfisia kalkkeumia (3b, lyhyt nuoli). Samassa rinnassa on pieni 6 mm kokoinen pesäke, jossa on samankaltaisia kalkkeumia (3c, nuolenpää). Pesäke on näkynyt mammografiassa jo 6 vuoden ajan kasvamatta tai että olisi tullut mainittavasti kalkkilisää. Vartalon kerroskuvauksessa ja gynekologisessa tutkimuksessa ei löytynyt muuta patologista. Lopullisessa diagnoosissa kyseessä oli pT1bN2M0 ER+ (100%), PR+ (100%), Ki-67 15% ja HER2 negatiivinen papillaarinen primääri rintakarsinoma. Puhtaasti rinnan primääri papillaarinen karsinoma (>90 %) on harvinainen tuumori. WHO-luokittelussa kiinnitetään huomiota siihen, että harvinaisuuden vuoksi muu primaarituumorin metastasointi rintaan tulisi poissulkea (munasarja, keuhko).

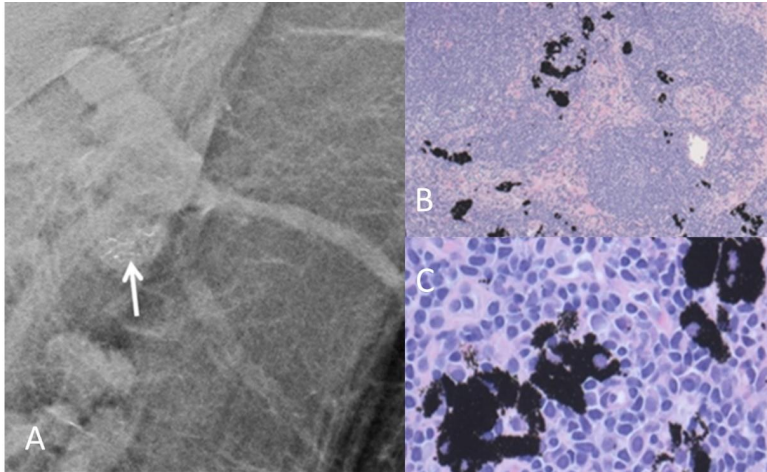
3. **Amorfiset kalkit:** taustalla voi olla primäärin rintatuumorin metastasointi, mutta kyseessä voi olla myös muun papillaarisen tuumorin ja musiinia tuottavan karsinooman metastasointi. Tyypillisimmät muut metastaasit liittyvät munasarjan tai kilpirauhasen karsinoomaan.



2.12.4 Munasarjakarsinooman metastasoinnin ensimmäinen manifestaatio oli rinnan turvotus ja kainalon solmukkeissa olevat runsaat kalkkeumat.

12.4 Tatuointi ja imusolmukkeet:

Tatuoinnin suosio on viime aikoina kasvanut ja sen mukaan lääketieteellisessä kirjallisuudessa raportoidaan lisääntyvästi uudesta tiiviysilmästä kainalon imusolmukkeissa, jotka muistuttavat erehdyttävästi patologisia kalkkeumia. Makrofagit kaappaavat tatuointivärien pigmenttejä ja kulkeutuvat imuteitä pitkin imusolmukkeisiin (Kluger, 2011). Imusolmukkeet voivat olla normaaleja tai reaktiivisesti suurentuneita ja makroskooppisesti tarkastellen mustia. Tämä voi johtaa väärään melanoomaepäilyyn. Mammografiassa solmukkeissa voi olla kalkkeumatyyppinen löydös (kuva 2.12.4). Histologisesti löydös on tyypillinen: reaktiivisten muutosten seassa on pigmenttiä.



2.12.5 Seulonnassa vasemmassa kainalossa lymfadenopatia ja imusolmukkeissa kalkkeumia (kuva A, nuoli). Solmukkeet on paikallistettu UÄ:ssä ja otettu PNB, jossa löydöksenä runsasta tummaa pigmentaatiota (kuva B suurennos 40-kertainen, ja kuva C suurennos 400-kertainen). Yläraajojen ja ylävartalon alueella oli tatuointeja.

Kainalon imusolmukkeiden arviointi voi siis olla jossain tapauksissa haasteellista ja usein edellyttää jatkotutkimuksia, näytteiden ottoa ja tarvittaessa seurantaakin. Rintasyövän lisäksi erotusdiagnoosiikassa on lukuisia tiloja ja vielä mainitsemattomia muita harvinaisempia sairauksia, joiden kuvantamislöydökset eivät usein ole spesifejä. Kuten rintasairauksien diagnoosiikassa, myös kainalon arvioinnissa, tarvitaan laajaa ja saumatonta yhteistyötä muiden erikoisalojen kanssa.

13. KAINALON MUUT SAIRAUDET

13.1 Märkäinen hikirauhastulehdus

Hidradenitis suppurativa on kainaloissa, nivusseuduissa, pakaroissa ja joskus rintojen alla esiintyvä krooninen, märkäinen karvatuppien tulehdus, joka on autoinflammatorinen, elimistön poikkeavaan tulehdusvasteeseen liittyvä sairaus. Taudin kuva muistuttaa Zuskan abskessin kehitymisvaihetta. Ensin tulehtuu karvatuppi, joka tukkeutuu. Karvatuppi rikkoutuu, tulehdus leviää ympäröivään ihoon, ja voi kehittyä abskessi.

Kookkaimmat paiseet avataan kirurgisesti. Puhkeamattomiin paiseisiin voidaan ruiskuttaa kortisonia (esim. triamsinolonia) (Lääkärikirja, 2018).

13.2 Aberrantti rintakudos

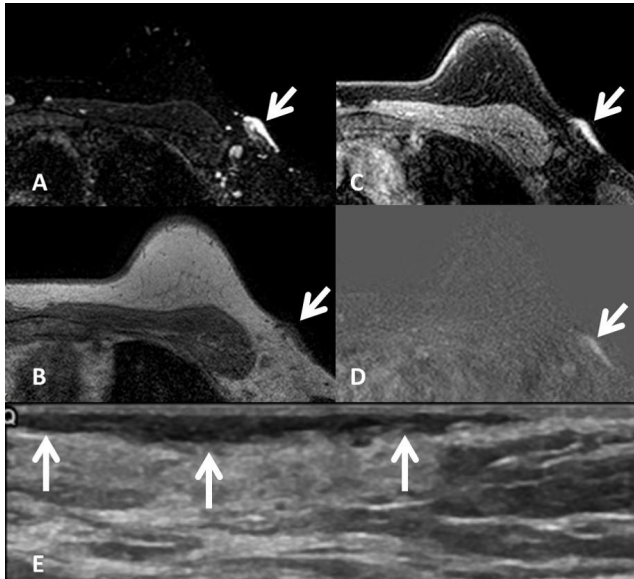
Ylimääräisen rintarauhaskudoksen esiintyminen kainalon alueella ei ole harvinaista. Se voi turvota kuukautiskierron vaiheiden mukaan. Harvemmin siihen liittyy ylimääräinen nänni ja/tai areola. Ylimääräisissä rintakudoksissa voi kehittyä sekä benigneja että maligneja muutoksia, samalla tavalla kuin rinnassa. Aberranttirauhasen alue näkyy yleensä mammografiassa MLO-projektiossa, se tutkitaan ja biopsoidaan kolmoisdiagnoosiin periaatteiden mukaisesti. Tyypillinen bilateraalinen kliininen löydös ei vaadi kuvantamistutkimuksia. Kainalon aberranttirinnan karsinooma on ajoittain vaikea erottaa ihon apuelinten karsinoomasta.

13.3 Adiposyyttiset tuumorit

Lipoma on yleisin benigni kasvain tässä ryhmässä. Tyypillinen lipooma on UÄ:ssä runsas- tai isokaikuinen tarkkarajainen ja tasarakenteinen. Muut ryhmän benignit tuumorit ovat harvinaisia kainalon alueella (esim. lipomatoosi, lipoblastooma, angiolipooma). Malignit tuumorit jaetaan WHO:n mukaan viiteen ryhmään: hyvin erilaistunut, dedifferentoitunut, myksoidi, pleomorfinen ja liposarkooma-NOS.

13.4 Vaskulaariset muutokset

Hemangiomassa on usein vaskulaarirakenteiden lisäksi sileää lihasta, fibroottisia rakenteita ja rasvaa (kuva 2.13.1). Ne voi olla kapillaarisia, kavernoottisia, arteriovenoosia tai laskimoperäisiä. Tyypillinen kliininen kuva ei vaadi kuvantamista. Epäselvissä tapauksissa MRI on ensisijainen tutkimus. Lymfangiooma on hyvin harvinainen ensisijaisesti lasten ja nuorten benigni lymfatiehytmalformaatio. Joskus se voi kehittyä myös sekundaaristi leikkauksen ja sädehoidon jälkeen lymfatiehytvaurion seurauksena.



2.13.1.1 Hemangioma oireettomalla naisella seulonta MRI:ssä. Kuva A: STIR; Kuva B: T1 natiivi; Kuva C: T1 gadoliniumtehosteinen ja Kuva D: edellisen subtraktio. Kuva E: Vastaavalta alueelta UÄ-kuva. Erotusdiagnoosissa MRI:ssä hydroadeniitti

13.5 Postoperatiiviset muutokset

Hematooma, serooma, rasvanekroosi ja granuloomat ovat yleisiä leikkauksen ja sädehoidon jälkeen. Rasvanekroosin radiologinen kuva on haasteellinen ja riippuu nekroosin kehitysvaiheesta. Tyypillisin on ns. öljykystä, mutta se voi näkyä myös fokaalisena asymmetriana, kalkkeumina tai pesäkkeenä spikuloiden kanssa tai ilman. Mammografiassa rasva-alueen erottaminen auttaa diagnostiikassa. Maligniteetin poissulkeminen on ajoittain haasteellista, jolloin löydös vaatii histologista vahvistusta PNB:lla.

13.6 muut tilat

Fibroottiset ja fibrohytiosyyttiset tumorit ovat harvinaisia kainalon alueella. Schwannoma voi esiintyä kainalon alueella. Synoviaali sarkooma on periartikulaarituumori, jossa voi olla kalkkeumia.

14. RINTARAUHASSEN KIPU

Rintojen alueelle paikantuva kipu on hyvin yleinen oire niin naisilla kuin miehilläkin. Arvion mukaan 79%:lla naisista esiintyy syklistä, kuukautiskiertyyn liittyvää rintojen kipua ja muuten terveillä naisilla noin puolella on ollut rintojen kipua elämänsä aikana ([Scurr, 2014](#); [Ader, 1997](#)).

Kipu voi olla syklistä, kuukautiskierrosta riippumatonta tai aiheutua rinnan ulkopuolisista kudoksista. Syklinen kipu liittyy yleensä hormonitoimintaan, voimistuu n. viikkoa ennen kuukautisia ja painottuu rinnan ylälateraalineljänneksen alueelle. Myös hormonikorvaushoitoon tai ehkäisy pillereiden käyttöön voi liittyä kipua.

Kuukautiskiertyyn liittymätön kipu voi olla toispuoleista ja esiintyä missä tahansa kohdassa rintaa. Mahdollisia syitä ovat esimerkiksi suuret rinnat, tupakointi, kofeiini, traumat, huono ryhti, duktektasia tai fibrokystiset muutokset. Rintakudoksen ulkopuolelta tulevan kivun syitä voivat olla esim. spinaaliset tai paraspinaaliset syyt (mm Th3-5 hermoalueen pinnetila ja lihasspasmit), rintakehän lihaksiin, keuhko-sydän- tai ruokatorven sairauksiin liittyvät syyt, tai Tietzen syndrooma, unohtamatta rintaliivityyppiin ja sen kokoon liittyviä syitä.

Tyypillinen syklinen, bilateraalinen tai diffuusi kipu (myös unilateraalinen) ei ole syövän suhteen epäilyttävä, edellyttäen että kliininen status on normaali ([ACR, 2018](#)) ([NCCP](#)) (katso myös mammografian indikaatiot).

Paikallinen jatkuva kipu on indikaatio kuvantamistutkimuksille, vaikka siihen liittyvä maligniteetin riski on hyvin pieni. Retrospektiivisessä tutkimuksessa 369 naisen aineistossa ei rintatutkimuksilla löytynyt syöpää, mutta kolmelle naiselle kehittyi 2 vuoden seurannassa kipualueelle syöpä (3/369= 0.8%) ([Cho, 2017](#)). Tuoreessa tutkimuksessa oli yhteensä 799 naista, joilla tutkimuksen indikaationa oli kipu (joista fokaalinen 30%:ssa). Fokaalikipupotilaista, yhdellä oli sattumalöydöksenä syöpä toisessa rinnassa eikä syöpää ole löytynyt kipualueella. Suurella osalla potilaista (95%) ei ollut löydöksiä, mutta 5%:lla jouduttiin benignien löydösten vuoksi jatkoselvittelyihin ([Kushwaha, 2018](#)). Myös muissa julkaisuissa malignit löydökset kivun taustalla jäävät vähäisiksi: yhdessä tutkimuksessa todettiin fokaalikipualueella 1 tapauksessa syöpä (0.4%; [Chetlen, 2017](#)) ja toisessa syöpää 3 tapauksessa (1,2%) ([Leddy, 2013](#)). Syöpää ei tuoreessa tutkimuksessa ole todettu, jos kliininen status oli normaali ([Mema, 2018](#)). Aiemmin, retrospektiivisessä tutkimuksessa fokaalikipualueelta löydettiin 1.8%:ssa tapauksista syöpä ja seurannassa (5-52 kk) syöpä todettiin 2,3%:lla: kolmella kontralateraalirinnassa (0,5%), kipualueelta 1.5%:ssa ja loput muualla samassa rinnassa ([Noroozian, 2015](#)).

Rinnan ei-paikallinen kipu ei vaadi kuvantamistutkimuksia, ([ACR, 2018](#)). Paikallisen, jatkuvan kivun yhteydessä maligniteetin mahdollisuus on minimaalinen ja oire kannattaa kuvantamisella selvittää ([ACR, 2018](#)), millä voi olla merkitystä myös elämänlaadun kannalta, sillä syövän poissulku voi vähentää naisen pelkoa tai ahdistusta.

15. CEUS

Maligneissa kasvaimissa on normaalikudoksiin nähden runsaammin suonitusta, joka on kaliiberiltaan vaihtelevaa ja kaoottista. Doppler UÄ-tutkimuksella tutkitaan veren virtauksia suonissa, mutta usein hitaat virtaukset pienissä suonissa jäävät näkymättä. Parantamalla pienten suonien havaitsemista esimerkiksi varjoaineella voidaan oletettavasti auttaa benignien muutosten erottamista maligneista.

CEUS tutkimuksen perusta on verisuonten näkyvyyden parantaminen käyttämällä mikrokaasukuplia. Ensimmäisen sukupolven varjoainekaasukuplat hajosivat helposti ja nopeasti. SonoVue on toisen sukupolven UÄ-varjoaine, jolla on myyntilupa Suomessa. Pakkauksessa on injektiokuiva-ainetta ja kaasua sisältävä pullo sekä 5 ml liuotinta esitäytetyssä ruiskussa. Ohjeiden mukaisesti valmistettuna SonoVue-liuos sisältää rikkiheksafluoridikaasua nesteeseen suspensoituina mikrokuplina. Varjoaine ruiskutetaan laskimoon, jolloin suonissa mikrokuplat heijastavat enemmän ääniaaltoja kuin ympäröivät kudokset. Kaasu poistuu elimistöstä luonnollisesti uloshengityksen mukana. Ennen aineen käyttöä tulee tutustua tarkasti pakkausselostukseen. Viralliset käyttöindikaatiot ovat: parantamaan sydämen kammioiden ja väliseinän näkyvyyttä kardiologisen UÄ-tutkimuksen yhteydessä sekä perifeeristen valtimoiden että portalaskimon arviointi. Rinta- ja maksaleesioiden arvioinnissa varjoaineen on todettu parantavan UÄ-tutkimuksen tarkkuutta. Sitä on käytetty myös muiden tuumoreiden arvioinnissa, kuten esim. kilpirauhasen ja munuaisen UÄ-tutkimuksen yhteydessä sekä lasten virtsarakkorefluksitutkimuksissa

Tuoreen meta-analyysin mukaan (Hu, 2015) CEUS tutkimusten sensitiivisyys rintapesäkkeiden arvioinnissa oli keskimäärin 86% ja spesifisyys 79%. Tutkimusten optimismista huolimatta CEUS sellaisenaan ei riitä luotettavasti poissulkemaan syöpää eikä ole rintatuumoreissa kustannustehokas menetelmä. Rintamuutokset ovat pinnallisia ja sijainniltaan otollisia neulanäytteenotolle. PNB on nopea, turvallinen ja luotettava toimenpide, jonka tarkkuus lähentelee kirurgista avobiopsiaa. Tuoreessa meta-analyysissä UÄ sensitiivisyys ja spesifisyys olivat 87% ja 80% ja vastaavasti CEUS:n 93% ja 87% (Wubulihassimu, 2018). Kolmannessa meta-analyysissä on saatu samankaltaisia tuloksia (Li, 2018)

CEUS:ia on käytetty myös neoadjuvanttipotilaiden seurannassa ja vasteen arvioinnissa, mutta tällä indikaatiolla menetelmä on vielä kokeellinen.

15.1 CEUS ja kainalon vartijaimusolmuke

Konsentroitunut varjoaineen suspensio injisoidaan intradermaalisti areolan ylälateraalireunan viereiselle alueelle. Oikeaoppisella injektioilla, pienen kuplakoon vuoksi, varjoaine kulkeutuu nopeasti joko spontaanisti tai pistoalueen hieronnan jälkeen lymfatiehyisiin. Kuplien värähtely on havaittavissa soveltuvalla anturilla ja varjoaineohjelmalla, ja lymfanesteen kulku on seurattavissa reaaliajassa kainaloon. Ensimmäinen latautuva imusolmuke on vartijaimusolmuke. Se voidaan tarvittaessa merkata, biopsoida tai poistaa perkutaanisesti. Menetelmä on vielä kokeellinen ja

toistaiseksi julkaisujen määrä aiheesta on vähäinen. Tuloksia on käsitelty meta-analyyseissa (Nielsen-Moody, 2017). Omat kokemukset menetelmästä ovat lupaavia, mutta käytön indikaatiot ovat vielä vakiintumatta. (Rautiainen, 2015)

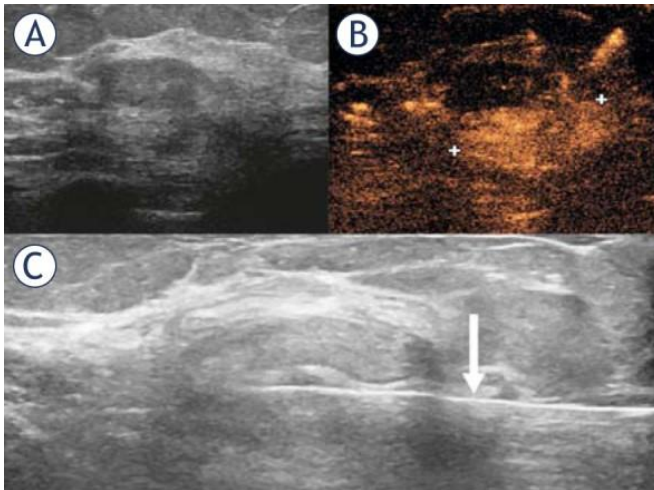
15.2 CEUS ongelmatilanteissa

Ongelmatilanteissa CEUS varjoaineen käyttöä ei ole aiemmin raportoitu. Omassa käytännössä sitä on käytetty satunnaisesti apuna kompleksikystien diagnostiikassa ja näytteenoton paikan arvioinnissa.

15.3 CEUS piilotuumoreiden diagnostiikassa

Rintojen MRI tutkimuksessa löytyy useinkin uusia lisälöydöksiä. Epäilyttävät muutokset tulee MRI-ohjatusti tai kohdennetun UÄ-tutkimuksen avulla biopsoida ja merkitä klipsillä. Osa leesioista ei varmuudella UÄ:llä näy, jolloin muutoksen voi yrittää paikallistaa varjoaineen avulla. CEUS:n käyttöä piilotuumoreiden diagnostiikassa on raportoitu toistaiseksi vain yhdessä retrospektiivisessä tutkimuksessa (Nykänen, 2017, kuva 2.15.1), jossa puolet piilotuumoreista (5/10) löytyivät CEUS-tutkimuksen avulla.

CEUS-varjoaineen kupla on suurikokoinen, joten se pysyy intravaskulaaritallassa. Näin ollen tuumorit näkyvät vain, jos niissä on runsas kapillaarisuonitus, joka ei ole yleinen piirre ainakaan hyvin erilaistuneessa DCIS:ssa. MRI:ssa on toisenlainen tehostusmekanismi: kaoottisessa neovaskularisaatiossa on normaalia suurempi endoteelin läpäisevyys eli permeabiliteetti, jolloin gadolinium pääsee vapaasti interstitielli- eli kolmanteen tilaan. Tämän vuoksi MRI:ssa tehostuma on aina selkeämpi kuin UÄ:ssä, ja siitä voi arvioida latautuman dynaamisia parametrejä.



2.15.1 MRI-tutkimuksessa sattumalöydöksenä n 2 cm kokoinen pesäke joka kohdennetussa UÄ:ssä ei ole luotettavasti erotettavissa (kuva A). CEUS kuvassa B on kaksiosainen latautuva tuumorirakenne rasvalobuluksen takana ja siitä otettiin PNB. PAD:ssa oli invasiivinen duktaalinen karsinooma.

16. B3

B-koodaus järjestelmä paksuneulanäytteiden raportoinnissa on laajasti käytössä NHS:ssa: B1, normaali, ei diagnostisia muutoksia; B2, benigni; B3, epävarman maligniteetin mahdollisuus (uncertain malignant potential); B4, maligniepäily; tai B5, maligni. B3-muutokset tunnetaan Suomessa nimellä riskileesiot.

B3-ryhmään kuuluu hetrogeeninen ryhmä leesioita, joiden yhteydessä voi olla maligniteettia ja ne on perinteisesti poistettu leikkauksella. Usein maligniteettia ei löydy, jolloin kirurginen interventio on ollut turha. Viime vuosina käyttöön on otettu kehittyneitä biopsiajärjestelmiä (VAB ja BLES) ja niiden käytöstä on kerääntynyt huomattava määrä tutkimustietoa, erityisesti oireettomilla seulontapotilailla. NHS BSP:ssa kehitetty algoritmi on tiivistetty taulukossa alempana ja kirjallisuuskatsaus löytyy kyseisten leesioiden kohdalla osassa 1. Suomessa jo nyt osa muutoksista poistetaan VAB:lla ja BLES:lla stereotaktisesti tai UÄ-ohjatusti.

Lyhyessä, 3v. mediaaniseurannassa maligniteettia ei ole löytynyt seurantaryhmässä ([Strachan, 2016](#)). Pitkäaikaisseurantatulokset vielä puuttuvat. Sveitsin MIBB-tulokset huomioiden, kansainvälisesti merkittävin kiistan aihe on suhtautuminen atypialöydöksiin. Kuten aiemmin oppaassa on esitetty, asiantuntijoiden konsensuslausumassa ADH muutokset suositellaan poistettavaksi kirurgisesti. Hienosäätöä on suurella todennäköisyydellä tulossa lähivuosina, kunhan saamme lisätuloksia asiasta. Joka tapauksessa radiologilta edellytetään asiantuntemusta ko. leesioista, kokemusta VAB- ja BLES- laitteiden käytöstä ja tulosten tulkinnasta. Lisäksi on huomioitava, että näytteiden tutkiminen tulee olla standardoitua. VAB-näytteet ovat isokokoisia ja niiden perusteellinen tutkiminen vaatii patologialta aikaa ja resursseja. Osa riskileesioista voidaan siis diagnosoida tarkemmin VAB:lla ja seurata, jolloin turhat leikkaukset vähenevät. Esimerkiksi 10 vuoden aineistossa, 413 B3-leesiosta 150 (36%) vältti laikkauksen ([Pieri, 2017](#)), mutta uudemmassa aineistossa peräti 76% potilaista jäi leikkaamatta ([Strachan, 2016](#)).

Clinical guidance for breast cancer screening assessment [Appendix 2:](#) guidance on the management of B3 lesions

Lesion diagnosed on 14g or vacuum-assisted biopsy (VAB)	Risk of upgrade	Recommended investigation	Suggested approach for follow-up if no malignancy on VAE – awaiting further evidence review
Atypical intraductal epithelial proliferation (AIDEP)	18-87% with 14g; pooled value 21% after VAB	Excise/sample thoroughly with VAE, in general equivalent to approx. 4g (12 x 7g cores). If larger area of microcalcification, consider sampling more than one area. Consider histological diagnosis in light of all biopsies.	Surveillance Mammography. [The optimal frequency and length of surveillance mammography for these lesions is unclear and awaits further guidance. At present many units are undertaking annual mammography for 5 years.]
Classical (not pleomorphic) lobular neoplasia	Pooled value 27%	Excise/sample thoroughly with VAE, in general equivalent to approx. 4g (12 x 7g cores), even if lesion thought to be co-incidental.	Return to NHSBSP. These lesions are not known to be associated with long-term risk of development of carcinoma.
Flat epithelial atypia	13-21% (in pure form); may co-exist with AIDEP +/- LN and risk then higher	Excise/sample thoroughly with VAE, in general equivalent to approx. 4g (12 x 7g cores). If larger area of microcalcification consider sampling more than one area.	
Radial scar with epithelial atypia	36%	Excise/sample thoroughly with VAE, in general equivalent to approx. 4g (12 x 7g cores).	
Papillary lesion with epithelial atypia	36%	Surgical diagnostic excision (because of need to microscopically measure the atypical area for diagnosis)	
Mucocoele-like lesion with epithelial atypia	21%	Excise/sample thoroughly with VAE, in general equivalent to approx. 4g (12 x 7g cores).	
Radial scar or papillary lesion without epithelial atypia	<10%	Excise/sample thoroughly with VAE, in general equivalent to approx. 4g (12 x 7g cores).	
Cellular fibroepithelial lesion	37% (range 16-76%) phyllodes tumours, but rarely (<2%) malignant	Surgical excision	
Mucocoele-like lesion without epithelial atypia	<5%	Excise/sample thoroughly with VAE, in general equivalent to approx. 4g (12 x 7g cores).	
Miscellaneous others such as some spindled cell lesions, microglandular adenosis, adeno-myoeptelioma	Depends on lesion	Diagnostic surgical excision	

Lähde: NHS Breast Screening Programme; Clinical guidance for breast cancer screening assessment, 2016



PAINATUS: SUOMEN RINTARADIOLOGIT

