

Versio 21.10.2021

Hyväksytty 27.10.2021 julkaistavaksi lausunnonle Lausuntopalvelu.fi –palvelussa

## Valmistelumuistio palveluvalikoimaneuvoston kriteereille:

Mammografiatutkimus rintasyövän varhaiseksi toteamiseksi geneettisesti varmistetun korkean rintasyöpäriskin omaavalta oireettomalta henkilöltä

## Sisällysluettelo

1	Kriteerien laatimisen perusteet.....	1
2	Terveysongelma.....	1
2.1	Terveysongelman määrittely .....	2
2.2	Luonnollinen kulku.....	2
2.3	Vaikutukset toimintakykyyn .....	4
3	Arvioitava menetelmä.....	4
3.1	Menetelmän kuvaus .....	4
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan .....	7
4.1	Nykyiset tutkimus- ja hoitokäytännöt .....	7
4.2	Käypä hoito –suositus .....	8
4.3	Muut kotimaiset suositukset .....	8
4.4	Arvio tosiasiallisesta toteutumisesta.....	9
4.5	Ulkomaiset suositukset ja käytännöt .....	10
5	Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi .....	11
5.1	Mammografia ja magneettikuvaus vai pelkkä mammografia.....	11
5.2	Mammografia ja magneettikuvaus vai pelkkä magneettikuvaus.....	12
5.3	Magneettikuvauksen ja mammografian yhdistäminen.....	13
6	Tilastotiedot.....	14
6.1	Potilasmäärät .....	14



6.2 Toimenpidemäärät, hoitajakset, käynnit	16
6.3 Terveysthuollon kustannukset	16
7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat	17
8 Kansalaisnäkökulma ja potilaskokemus	20
9 Valmistelun vaiheet	20
10 Kriteerien valmisteluun ja hyväksymiseen osallistuneet	20
11 Lisätiedot	21
11.1 Röntgensäteily	21
12 Yhteenveto	23

LUONNOS

## Valmistelumuistion tarkoitus

Palkon kuvantamisen kriteerien kokonaisuus koostuu varsinaisista kriteereistä ja tästä valmistelumuistiosta. Valmistelumuistion tarkoitus on tuoda esille, mihin tietoon kriteerit perustuvat, sekä miten kriteerien valmistelu on tapahtunut.

Kriteerit taustamateriaaleineen julkaistaan Palkon [kotisivuilla](#) suomeksi. Kriteerit julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

## 1 Kriteerien laatimisen perusteet

Joulukuussa 2018 voimaan tulleen säteilylain (859/2018) 111 §:n perusteella lääketieteellisen säteilyaltistuksen oikeutuksesta on laadittava kyseistä henkilöä koskeva erityinen kirjallinen perustelu silloin, kun oireettomaan henkilöön kohdistuva taudin varhaista toteamista varten tarvittava säteilyaltistus ei ole osa seulontaohjelmaa. Perustelun laatimisessa on noudatettava palveluvalikoimaneuvoston laatimia tutkimukseen pääsyn kriteerejä, mikä vaatimus koskee myös yksityisestä terveydenhuollosta annetussa laissa tarkoitettuja terveydenhuollon palveluja.

Rintasyöpä on naisten yleisin syöpä Suomessa ja 5–10 prosentilla sairastuneista on korkean riskin periytyvää alttiutta. Riskiperusteisten mammografiatutkimusten oikeutusta oireettomille korkeariskin omaaville henkilöille ei Suomessa ole aiemmin arvioitu. Kriteerien tarkoituksena on linjata mammografiatutkimuksen edellytyksiä.

## 2 Terveysongelma

Rintasyöpä on naisten yleisin syöpä. Rintasyöpään sairastuu noin joka kahdeksas nainen. Rintasyöpä yleistyy 40 ikävuoden jälkeen, noin puolet potilaista sairastuu yli 60-vuotiaina. Nuorena rintasyöpään sairastuminen on harvinaista, alle 30-vuotiaiden rintasyövän yleisyys on pysynyt melko vakaana ja taustalla on usein perinnöllistä alttiutta. Rintasyövän ennuste on hyvä, viiden vuoden seurannan jälkeen elossa on 90 prosenttia potilaista. Rintasyöpä aiheuttaa noin 800 kuolemaa vuodessa Suomessa (kuva 3).

Rintasyöpään sairastumisen kaikkia syitä ei tunneta. Korkea ikä on merkittävä syöväälle altistava tekijä. Hormonaalinen altistus ja pitkä 3–5 vuotta kestävä hormonaalinen vaihdevuosien korvaushoito lisäävät riskiä sairastua rintasyöpään. Ylipaino ja alkoholin

käyttö lisäävät sairastumisriskiä ja liikunta vähentää sitä. Rintojen alueen sädehoito lisää sädehoitoalueen syövän riskiä.

Perimässä on useita kohtia, jotka vaikuttavat sairastumisriskiin eri tavoin ja eri voimakkuudella. Kullakin henkilöllä on oma sekoituksensa perimän riskikohdista. Perimän riskikohtien ja niiden vaikutusten yhdistetty määrä on henkilön geneettinen riskiarvo (Perola ym. 2019). Näin voidaan arvioida myös rintasyöpään sairastumisen riskiä. Lisäksi perinnöllistä alttiutta arvioidaan huomioimalla lähisukulaisten rintasyöpä- ja munasarjasyöpätapaukset.

Noin 30 prosenttia rintasyöivistä arvioidaan olevan sellaisia, joissa taustatekijänä on perinnöllistä alttiutta. Korkeariskin periytyvää alttiutta on 5–10 prosenttia ja kohtalaisesti sairastumisriskiä lisäävää alttiutta noin 20 prosenttia.

## 2.1 Terveysongelman määrittely

BRCA1 ja BRCA2-geenivirheen kantajuus on hyvin tunnettu rintasyöpäriskiä lisäävä tekijä. Riski sairastua rintasyöpään on 30–80 prosenttia suurempi geenivirhetyypistä riippuen. BRCA1 ja BRCA2 -geenivirheen kantajuuteen liittyy myös lisääntynyt riski sairastua munasarjasyöpään. PALB2- ja CHEK2-geenivirheet ovat myös tyypillisiä suomalaisessa väestössä ja lisäävät riskiä sairastua rintasyöpään, niiden yleisyys rintasyöpätapauksista on 1–2 prosenttia.

Kirjallisuudessa tunnetaan useita oireyhtymiä, joihin liittyy kohonnut riski sairastua syöpään, mm. rintasyöpään. Nämä oireyhtymät ovat harvinaisia, kuten esimerkiksi LiFraumeni (LFS), Peutz-Jaeghers, Cowden ja Ataxia-teleangiectasia (ATS).

## 2.2 Luonnollinen kulku

Suomessa rintasyövän seulontaan kutsutaan 50–69-vuotiaat naiset noin kahden vuoden välein. Seulontaikäisten naisten rintasyöivistä todetaan seulonnassa noin kaksi

kolmasosaa. Kaikkiaan Suomessa todetaan vuosittain 5000 rintasyöpää, joista puolet todetaan seulontaikäisillä (Kuva 1 ja 2). Seulonnoissa todettavista rintasyövistä 20-25 prosenttia on varhaisia tiehytperäisiä syövän esiasteita (ductal carcinoma in situ, DCIS) (van Seijen ym. 2019).

Perinnöllistä rintasyöpäaalttiutta selvitetään, jos sairastunut on iältään nuori (alle 30-vuotias) tai jos lähisukulaisilla on todettu nuorella iällä rintasyöpää tai munasarjasyöpää

Alla olevia kriteereitä voidaan käyttää yleisinä indikaatioina käynnistää perinnöllisyyslääketieteelliset selvittelyt potilaan niin halutessa (SRSR 2021):

- Vähintään kolme rintasyöpä- ja/tai munasarjasyöpää lähisuvussa, joista ainakin yksi tullut alle 50-vuotiaana
- Kaksi rintasyöpää lähisuvussa, molemmat tulleet alle 50-vuotiaana
- Rintasyöpä alle 40-vuotiaana
- Rinta- ja munasarjasyöpä samalla potilaalla
- Miehen rintasyöpä
- Alle 50-vuotiaan bilateraalin rintasyöpä eli rintasyöpä molemmissa rinnoissa
- Kolmoisnegatiivinen tai medullaarinen rintasyöpä alle 60-vuotiaalla naisella
- Vähintään kaksi munasarjasyöpää lähisuvussa
- Suvussa on rinta- ja munasarjasyövän lisäksi muita syöpiä erityisen nuorella iällä

Lähisuvulla tarkoitetaan tässä yhteydessä 1. asteen sukulaisia (vanhemmat, sisarukset, lapset) tai 2. asteen sukulaisia (isovanhemmat, tädit, sedät, enot, lastenlapset). 1. asteen sukulaisuutta arvioitaessa miessukulaisia ei huomioida laskennassa. Samalla henkilöllä esiintyneet syövät lasketaan erikseen. Potilas itse lasketaan mukaan suvun syöpätapauksia laskettaessa.

Tavallisin rintasyövän oire on kyhmy rinnassa. Joskus rintasyöpä voi aiheuttaa rinnan ihon muutoksia, tai kyhmy voi tuntua kainalossa. Kyhmyn takia potilaalle tehdään mammografia ja kyhmystä otetaan neulanäyte.

## 2.3 Vaikutukset toimintakykyyn

Paikallinen hoidettu rintasyöpä ei yleensä vaikuta potilaan toimintakykyyn pysyvästi. Rintasyövän hoidosta voi olla haittaa, esimerkiksi pahoinvointia, väsymystä ja alttiutta tulehduksille. Leikkauksesta, erityisesti kainalon imukudoksen poistoon liittyen, voi aiheutua haittavaikutuksia leikatun puoleiseen raajaan.

Geneettistä neuvontaa saavien keskuudessa huolestuneisuuden rintasyövästä, ahdistuneisuuden ja masennuksen on todettu vähentyvän, riskin ymmärtämisen paranevan ja geenitesteihin hakeutumisen vähenevän. Geenitestien jälkeen huolestuneisuuden rintasyövästä ja ahdistuneisuuden on todettu lisääntyvä henkilöillä, joilla on positiivinen testituloksella ja vähenevän muilla, mutta tässä on myös vaihtelua eri tutkimusten välillä. Riskin ymmärtäminen paranee testituloksen jälkeen sekä positiivisen että negatiivisen tuloksen saaneilla. (Nelson ym. 2019)

## 3 Arvioitava menetelmä

### 3.1 Menetelmän kuvaus

Mammografia on suositeltava rintojen tutkimiseen käytettävä kuvantamismenetelmä yli 35-vuotiaille henkilöille rintasyövän varhaiseksi toteamiseksi (SRSR 2021). Tutkimukseen käytettävä laitteisto on röntgenlaite, jossa röntgenputkessa tuotettu säteily muodostaa varjokuvan säteilylle herkälle ilmaisimelle. Tutkimukseen käytettävässä telineessä rinta puristetaan tasomaiseksi kuvanlaadun ja säteilysuojelun optimoimiseksi. Nykyisin käytössä olevissa laitteistoissa käytettävä ilmaisimena on digitaalinen, jolloin kuva tulee näkyville välittömästi kuvauksen jälkeen ilman erillistä kehitystä ja sitä voidaan muokata haluttujen piirteiden korostamiseksi. Mammografialle on ominaista, että kuvauksessa käytettävää säteilylaatua muokataan rinnan paksuuden mukaan erilaisia röntgenputken kohtioita ja suodatuksia käyttäen niin, että aiheutuva säteilyaltistus saadaan mahdollisimman pieneksi suhteessa haluttuun kuvanlaatuun.



Mammografiatutkimuksissa säteilyn annossuureena käytetään keskimääräistä rauhaskudosannosta (MGD), jonka yksikkö on yleisimmin milligray. Säteilyturvakeskuksen määrittämä mammografiatutkimuksen rauhaskudosannoksen vertailutaso on 1,5 milligraytä projektiota kohden. Säteilystä aiheutuvan kuolemaan johtavan rintasyövän riskikertoimenä voidaan käyttää 0,7 prosenttia yhtä sievertiä kohti (National Research Council 2006), kun tutkittavista iso osa olisi 30–50-vuotiaita naisia. Jos 2000–5000:lle oireettomalle henkilölle tehtäisiin vuosittain molempien rintojen mammografiatutkimus, josta aiheutuisi tyypillisesti alle 3 millisievertin ekvivalenttiannos, voidaan tilastollisesti arvioida, että säteilyaltistus aiheuttaisi tällöin 0–1 henkilölle kuolemaan johtavan syövän.

Ultraäänitutkimus on kivuton ja hyvin saatavissa oleva tutkimusmenetelmä, joka kuitenkin on tekijäriippuvainen eivätkä esimerkiksi mikrokalkit ole siinä nähtävissä. Ultraääntä on käytetty rintasyövän toteamiseen erityisesti nuorilla ja tiiviissä rinnoissa. Tiiviissä rintarauhaskudoksessa mammografian herkkyys voi olla vain 30–50 prosentin luokkaa, kun tiivis rauhaskudos rajoittaa kudosten erottumista kuvassa. Näillä potilailla ultraäänitutkimusta on käytetty myös rintasyövän seulonnassa mammografiaa täydentävänä menetelmänä, jolloin ultraäänitutkimuksen sensitiivisyydeksi on saatu 76 prosenttia ja spesifisyydeksi 84 prosenttia (Berg ym. 2012, Bae ym. 2014).

Magneettikuvaus on vedyn ydinmagneettiseen resonanssiin perustuva kuvantamismenetelmä, joka ei aiheuta altistusta ionisoivalle säteilylle. Rintojen tutkimusten osalta magneettikuvauksen on todettu olevan mammografiaa ja ultraäänitutkimusta herkempi sekä spesifisempi menetelmä (Lord ym. 2007). Magneettikuvauksen herkkyys tutkimisessa oireettomalla potilaalla pahanlaatuisen tai epäilyttävän muutoksen toteamisessa on 90 prosenttia ja tarkkuus 75 prosenttia (Medeiros ym. 2011). On huomionarvoista, että magneettikuvausten käyttö mammografian ohella voi lisätä väärin positiivisten tutkimusten määrä 3–5 kertaiseksi (Lord ym. 2007).

Rintojen magneettikuvauksessa käytetään suonensisäistä varjoainetta korostamaan muutoksen rakenteellisia piirteitä ja verisuonitusta. Varjoaine on yleensä hyvin siedetty, mutta sen käyttö edellyttää, että potilaan munuaistoiminta on normaali eikä sitä voida käyttää raskauden aikana. Löydöksen arviointi perustuu suurelta osin syöpäkudoksen erilaiseen varjoainetehostumiseen, joten magneettikuvauksen herkkyys tehostumattoman tiehytperäisen syövän esiasteen (DCIS) osoittamisessa huonompi kuin muissa rintasyöpämuodoissa. Mammografia on edelleen näissä tapauksissa herkempi, sillä jopa 25 prosentissa tapauksista mammografiassa todettu DCIS-muutos ei ole todettavissa magneettitutkimuksessa (Obdeijn ym. 2010), ja siksi menetelmiä voidaan pitää toisiaan täydentävinä. Magneettikuvausta ei suositella tehtäväksi rutiinisti kaikille henkilöille, vaan suomalaisen suosituksen (SRSR 2021) mukaan ensisijaisesti henkilöille, joilla on geneettisesti korkea rintasyöpäriski, sekä silloin, jos muiden kuvantamislöydösten välillä on ristiriitaa tai tulkintavaikeutta.

Magneettikuvauksen käyttöä voi rajoittaa potilaan voimakas ahtaan paikan kammo tai suuri koko, koska nykyisin käytössä oleva kuvantamistekniikka edellyttää enintään noin 70 senttimetriä halkaisijaltaan olevassa laitteen putkimaisessa tilassa makaamista liikkumatta vastallaan vähintään noin puolen tunnin ajan. Magneettitutkimusten saatavuutta rajoittavana tekijänä on myös itse magneettikuvauslaitteen sekä siihen tarvittavan rintojen kuvantamisen erityisvarustelun melko korkea hinta ja laitteen tutkimushuoneelle asettamat talotekniset vaatimukset. Suomessa magneettikuvauslaitteiden määrä suhteessa väestöön on melko suuri, noin 29 laitetta miljoonaa asukasta kohti (tieto Säteilyturvakeskuksesta) (ks. kappale 6.2).

Kuvantamisella todetuista rintamuutoksista otetaan aina kudoksenäyte (paksuneulabiopsia). Ohutneulanäytteitä käytetään vain nesterakkuloiden (kystien) tyhjennyksessä. Ultraäänitutkimuksessa erottuvista muutoksista otetaan vähintään kolme kudoksenäytettä. Kuitenkaan esimerkiksi mikrokalkkimuutokset eivät erotu ultraäänitutkimuksessa. Niistä otetaan näytteitä mammografiaohjauksessa (Suomen rintaradiologit 2019).

Ennen leikkausta tehdään mahdollisimman tarkat tutkimukset taudin luonteen ja levinneisyyden määrittämiseksi. Niiden perusteella valitaan leikkausmenetelmä ja tarvittavat leikkauksen aikana tehtävät lisätutkimukset kuten vartijaimusolmuketutkimus. Taudin määrittäminen ja levinneisyys tarkentuvat leikkauksessa saadun tiedon perusteella.

Ainakin BRCA1- ja BRCA2-geenimutaatiot aiheuttavat korkean riskin sairastua rintasyöpään: elinikäinen riski on noin 50–60 prosenttia (Aittomäki ym. 2016). Myös TP3-, STK11- ja PTEN-geenimutaatiot aiheuttavat kohonneen riskin syöpään sairastumiselle. Nämä geenimutaatiot ovat harvinaisia ja liittyvät tiettyihin oireyhtymiin (Li-Fraumeni, Peutz-Jeghers ja Cowden), joiden vuoksi henkilöiden terveyttä seurataan erityisen tarkasti erilaisten sairauksien varhaiseksi toteamiseksi. Li-Fraumenin syndroomaan liittyy tavallista suurempi herkkyys säteilylle, minkä vuoksi näille henkilöille ei käytetä seurannassa mammografiaa.

## **4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan**

### **4.1 Nykyiset tutkimus- ja hoitokäytännöt**

Rintasyövän yleisin oire on kivuton kyhmy rintakudoksessa. Syöpä voi aiheuttaa myös kipua. Rintakyhmy tutkitaan kuvantaen ja kyhmystä otetaan neulanäyte. Kuvantamistutkimuksina käytetään mammografiaa ja rintojen ultraäänitutkimusta. Näitä tutkimuksia voidaan täydentää magneettikuvauksella. Jos neulanäytteestä ei saada varmuutta kyhmy luonteesta, poistetaan koko kyhmy näytteeksi. Rintasyövän seulonta 50–69-vuotiailta naisilta mammografiatutkimuksen avulla kahden vuoden välein kuuluu seulonnoista annetussa valtioneuvoston asetuksessa (339/2011) säädettyyn seulontaohjelmaan. Rintasyövän ensisijainen hoito on leikkaus. Rintasyövän uusiutumisen riskiä voidaan pienentää antamalla leikkauksen jälkeen lääkehoitoa ja sädehoitoa.

## 4.2 Käypä hoito –suositus

Rintasyövän Käypä hoito -suositus on vuodelta 2014. Käypä hoito -suositusta ei ole päivitetty sen jälkeen, vaan Käypä hoito viittaa Suomen rintasyöpätyöryhmän (SRSR) laatimaan Rintasyövän valtakunnallinen diagnostikka- ja hoitosuositukseen (2019, päivitetty kesäkuussa 2021), jota noudatetaan valtakunnallisesti (ks kappale 4.3).

## 4.3 Muut kotimaiset suositukset

SRSR:n Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2019 (päivitetty 6/2021) toteaa, että perinnöllisen rintasyövän seurannasta ei ole juurikaan näyttöön perustuvaa tietoa, mutta suosittaa kuitenkin tehostettua seurantaa johtuen suuresta kumulatiivisesta syöpäriskistä. Seurantaa suositellaan pääsääntöisesti vuosittain. Menetelmiksi suositellaan tilanteesta riippuen mammografiaa, rintojen magneettikuvausta ja ultraäänitutkimusta.

Rintadiagnostiikan opas (4.painos, Sudah 2020) on Suomen rintaradiologit ry:n julkaisu, joka perustuu kansallisiin ja kansainvälisiin suosituksiin ja joka on kuvantamisdiagnostiikan suhteen edellistä yksityiskohtaisempi, laajempi ja hiukan tuoreempi. Suomessa käytettävässä luokituksessa korkea riski on suurempi kuin 40 prosentin elinaikainen riski. Ensisijaisena tutkimusmenetelmänä korkean riskin omaaville henkilöille suositellaan rintojen magneettikuvausta 69 ikävuoteen asti, yli 30-vuotiailla yhdistettynä mammografiaan (taulukko 1). Geneettisen syöpäriskin lisäksi mainitaan potilaat, jotka ovat saaneet rintakehän alueen sädehoitoa ennen 30 ikävuotta

Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisu 'Yhtenäiset kiireettömän hoidon perusteet 2019' ei käsittele syöpätauteja eikä mammografiaa.

Taulukko 1. Joidenkin yliopistollisten sairaaloiden nykyiset kuvantamiskäytännöt.

Ikä	Matala riski <20 %	Kohtalainen 20-40 %	Korkea riski >40 %
20–24			Magneettikuvaus vuosittain #
25–29			Magneettikuvaus vuosittain
30–34		Mammografia ± ultraääni <sup>1</sup> vuosittain*	Magneettikuvaus vuosittain
35–39		Mammografia ± ultraääni <sup>1</sup> vuosittain*	Magneettikuvaus vuosittain BRCA2: Magneettikuvaus ja mammografia vuosittain
40–49		Mammografia ± ultraääni <sup>1</sup> vuosittain	Magneettikuvaus ja mammografia vuosittain
50–59	Seulonta mammografia	Mammografia ± ultraääni <sup>2</sup> vuosittain	Magneettikuvaus ja mammografia vuosittain
60–69	Seulonta mammografia	Seulonta mammografia	Mammografia ± magneettikuvaus <sup>2</sup> vuosittain
>69			Mammografia 1–2 vuoden välein muu terveydentila huomioiden

\*Jos sukutaustan perusteella aiheellista

# jos suvussa alle 25-vuotiaana sairastunut

1 jos tiiviys BiRADS 2–4

2 jos tiiviys BiRADS 3–4 tai radiologin harkinnan mukaan

Huom. TP53-geenivirheen kantajalle ei tehdä mammografiaa säteilyaltistuksen välttämiseksi.

#### 4.4 Arvio tosiasiallisesta toteutumisesta

Korkea rintasyöpäriski aiheutuu geneettisestä virheestä kromosomissa 17 (BRCA1) ja kromosomissa 13 (BRCA2) ja kromosomissa 16 (PALB2). Lisäksi korkea rintasyöpäriski aiheutuu harvinaisista geenimutaatioista, joihin liittyy Li-Fraumeni-, Peutz-Jeghers- tai Cowdenin oireyhtymä. Jos naiselta löytyy BRCA1- tai BRCA2-geenivirhe, hänellä on 60–80 prosentin riski sairastua rintasyöpään elämänsä aikana (Oivanen ja Holli 2005). Rintasyöpäriski on PALB2-kantajilla suuressa määrin riippuvainen suvun syöpätaustasta,

ja potilailla joiden ensimmäisen asteen sukulaisilla on todettu rintasyöpä, riski on 58 prosenttia (Antoniou ym. 2014).

Kohtalaisen rintasyöpäriskin (elinaikainen riski 20–40 prosenttia) aiheuttavia geenejä on enemmän ja niitä löytyy koko ajan lisää.

Väestötason tutkimuksia BCRA1:n ja BRCA2:n esiintymisestä Suomen väestössä ei ole tehty. Helsingissä tehdyn selvityksen (Koskenvuo ym. 2013) mukaan geenien kantajista noin 40 prosentille tehdään riskiä vähentävä mastektomia, mikä voi tarkoittaa rintojen poistoa ennen syöpää tai toisen rinnan poistoa toisen puolen syövän jälkeen.

Korkean rintasyöpäriskin omaavien henkilöiden seuranta tehdään yliopistollisissa sairaaloissa ja keskussairaloissa. Henkilöt tulevat seurannan piiriin joko todetun rintasyövän jälkeen tai syöpäpotilaan suvun kartoituksen yhteydessä. Seuranta on yhdenmukaista koko Suomessa. Tyypillisesti seurannan järjestävä taho on joko rintarauhaskirurgian tai plastiikkakirurgian yksikkö.

#### **4.5 Ulkomaiset suositukset ja käytännöt**

Tässä muistiossa on käsitelty seuraavia kansainvälisiä suosituksia: NICE 2019 (National Institute of Health and Excellence, GB), ASBrS 2017 (American Society of Breast Surgeons, USA), ACR 2018 (American College of Radiologists, USA), NCCN 2021 (National Comprehensive Cancer Network, USA), ESMO 2016 (European Society of Medical Oncology), EUSOMA 2010 (European Society of Breast Cancer Specialists).

Useimmat kansainväliset geneettisesti korkean rintasyöpäriskin (elinaikainen riski suurempi kuin 30 prosenttia) omaavien henkilöiden kuvantamissuosituksukset sisältävät seurannan sekä mammografia- että magneettikuvauksella. Ultraäänitutkimusta suositellaan yleensä vain, jos mammografia tai magneettikuvauksen tulos jää epävarmaksi tai jos magneettikuvaus ei ole mahdollinen. Korkean rintasyöpäriskin aiheuttavan

geenimutaation (esimerkiksi BRCA1, BRCA2 ja TP53) kantajat kuuluvat riskiperusteiseen kuvantamisseurantaan kaikissa julkaistuissa suosituksissa, vaikka kuvantamisen aloitus- ja lopetusiässä on eroja. Selvästi laajempaa vaihtelua on siinä, millaista kuvantamisseurantaa kohtalaiseksi arvioidun riskin (elinaikainen riski 17–30 prosenttia) omaaville henkilöille suositellaan eri suosituksissa.

Mammografiaan liittyvän säteilyaltistuksen vuoksi vuosittainen mammografiakuvaukseen perustuva seuranta aloitetaan useimmissa suosituksissa vasta 30 ikävuodesta (NICE, ACR, NCCN, ESMO), mutta magneettikuvaukseen perustuva seuranta jo 25-vuotiaana. Poikkeuksena on Li-Fraumenin syndrooma, johon liitetään tavallista suurempi herkkyys säteilylle eikä mammografiaa suositella sen vuoksi lainkaan. SRSR:n ja eurooppalaisen EUSOMAn suosituksessa mammografia aloitetaan vasta 35-vuotiaille, ja toisaalta amerikkalaisen rintasyöpäkirurgien (AsBrS) suosituksessa jo 25-vuotiaille. Iso-Britanniassa NICE-suosituksen mukaan myös magneettikuvaukseen perustuva seuranta aloitetaan vasta 30 ikävuodesta (ellei lähisukulaisella ole todettu rintasyöpää alle 30-vuotiaana), muissa suosituksissa jo 25 ikävuodesta. Suomessa suositellaan magneettikuvausta seurannassa yli 60-vuotiaille vain radiologin suosituksesta (tiivis rinta), samoin Iso-Britanniassa yli 50-vuotiaille. Mammografiakuvausta suositellaan jatkettavaksi seurannassa yleensä ilman määriteltyä yläikärajaa, poikkeuksena amerikkalainen NCCN, jossa mainitaan 75 vuoden yläikäraja.

## **5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi**

Kirjallisuuskatsaus tehtiin liitteen 1 mukaisella hakustrategialla. Haun tuloksena oli kolme monikeskustutkimusta, joista esitetään kuvaukset luvuissa 5.1–5.3.

### **5.1 Mammografia ja magneettikuvaus vai pelkkä mammografia**

Hollantilaisessa satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa (Saadatmand ym. 2019) oli yhteensä 1355 30–55-vuotiasta naista, joilla oli suvuittain esiintyvä (familiaal) yli 20



prosentin elinikäinen rintasyöpäriski. Osallistujat oli arvottu kahteen ryhmään: 1) vuosittaisen magneettikuvauksen ja joka toinen vuosi tehtävän mammografiakuvausten ryhmään ja 2) vuosittaisen mammografiakuvausten ryhmään. Tutkimukset tehtiin vuosina 2011–2017 ja tutkimuskertoja oli keskimäärin 4,3 kutakin osallistujaa kohti.

Ensimmäisellä kuvauskierroksella todettiin magneettikuvaukseen osallistuvassa ryhmässä selvästi enemmän syöpiä kuin pelkän mammografian ryhmässä, mutta ero tasoittui myöhemmillä kuvauskierroksilla, eikä menetelmien herkkyysien ero lopulta ollut tilastollisesti merkitsevä (Liite 2).

Tutkimuksen laatu on hyvä. Tulos ei ole suoraan sovellettavissa Suomeen, sillä potilasryhmänä olivat sukuanamneesin perusteella perinnöllisesti kohtalaisen tai korkean rintasyöpäriskin potilaat, joilla ei kuitenkaan ollut varmistettua geenimutaatiota. Tieteellisen näytön aste tutkimuksen perusteella on B (Näytön aste: Käypä hoito).

## **5.2 Mammografia ja magneettikuvaus vai pelkkä magneettikuvaus**

Hollantilaisessa monikeskustutkimuksessa (Obdeijn ym. 2020) selvitettiin retrospektiivisesti mammografian merkitystä magneettitutkimuksen lisänä oireettomien BRCA2-kantajien seurannassa vuosina 2003–2019. Kvantamis seurantana oli vuosittainen magneettikuvaus 25–60 vuotiaille, jonka lisäksi mammografia 30 ikävuodesta alkaen, ja yli 60-vuotiaille pelkkä vuosittainen mammografia.

Magneettikuvauksen herkkyys oli kaikissa ikäryhmissä parempi kuin mammografian, mutta yli 50-vuotiailla mammografian vaikutus kuvantamis seurannan herkkyteen oli merkittävä (Liite 3). Tutkimuksen laatu on hyvä, ja vaikka potilaina oli vain BRCA 2-mutaation kantajia, sen sovellettavuutta suomalaiseen korkean rintasyöpäriskin väestöön voi pitää hyvänä. Tieteellisen näytön aste tutkimuksen perusteella on B (Näytön aste: Käypä hoito).



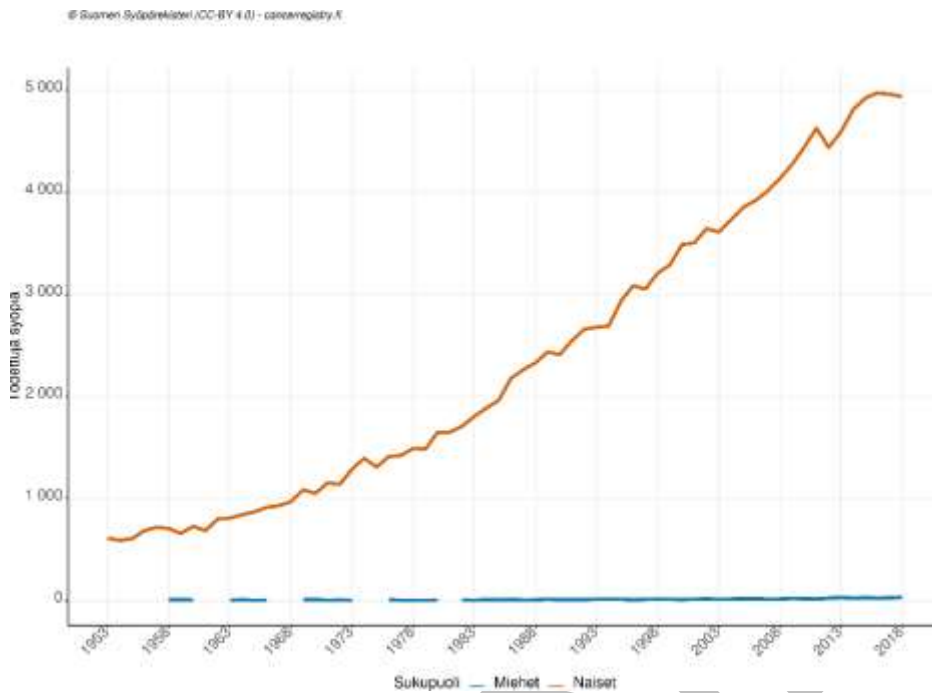
### 5.3 Magneettikuvauksen ja mammografian yhdistäminen

Vuonna 2018 julkaistussa meta-analyysissä (Warner ym. 2018) käsiteltiin BRCA1- ja BRCA2-geenimuunnoksen kantajien kuvantamisseurantaa. Magneetti- ja mammografiakuvausten todettiin olevan toisiaan täydentäviä (Liite 4). Mammografiaan liittyvästä säteilyn aiheuttamasta lisäriskistä alle 30-vuotiaille henkilöille todettiin, että tutkimustulokset ovat jossain määrin ristiriitaisia. Sen sijaan ainakin yli 50-vuotiailla potilailla mammografian lisääminen magneettikuvauksen rinnalle lisäsi kuvantamisen herkkyyttä. Mammografian herkkyys on yleensä suurempi yli 50-vuotiailla, mutta tässäkin ikäryhmässä todettiin magneettikuvauksen yhdistämisen seurantaan lisäävän herkkyyttä ainakin BRCA-geenimutaation kantajilla. Tutkimuksessa (Saadatmand ym. 2014) on todettu yli 60-vuotiailla BRCA-kantajilla 2,5-kertainen määrä seurantatutkimusten välillä ilmaantuneita syöpiä, kun kansallisen suosituksen mukaisesti mammografiaseurannan väli oli kaksi vuotta verrattuna siihen, että mammografia oli tehty vuosittain. Kirjoittajat pohtivat myös yhdistetyn magneetti- ja mammografiatutkimuksen vaikutusta kuolleisuuteen pitkällä aikavälillä, mutta aiheesta on vielä vähänlaisesti tutkimustuloksia.

Meta-analyysi on asiantunteva ja tuo laajalti esille BRCA1- ja BRCA2-kantajien kuvantamisseurantaan liittyviä tutkimuksia. Jossain määrin kirjoittajien analyysiä voinee yleistää myös koskemaan muita korkean rintasyöpäriskin aiheuttavien geenimutaatioiden kantajia. Tieteellisen näytön aste tutkimuksen perusteella on B (Näytön aste: Käypä hoito).

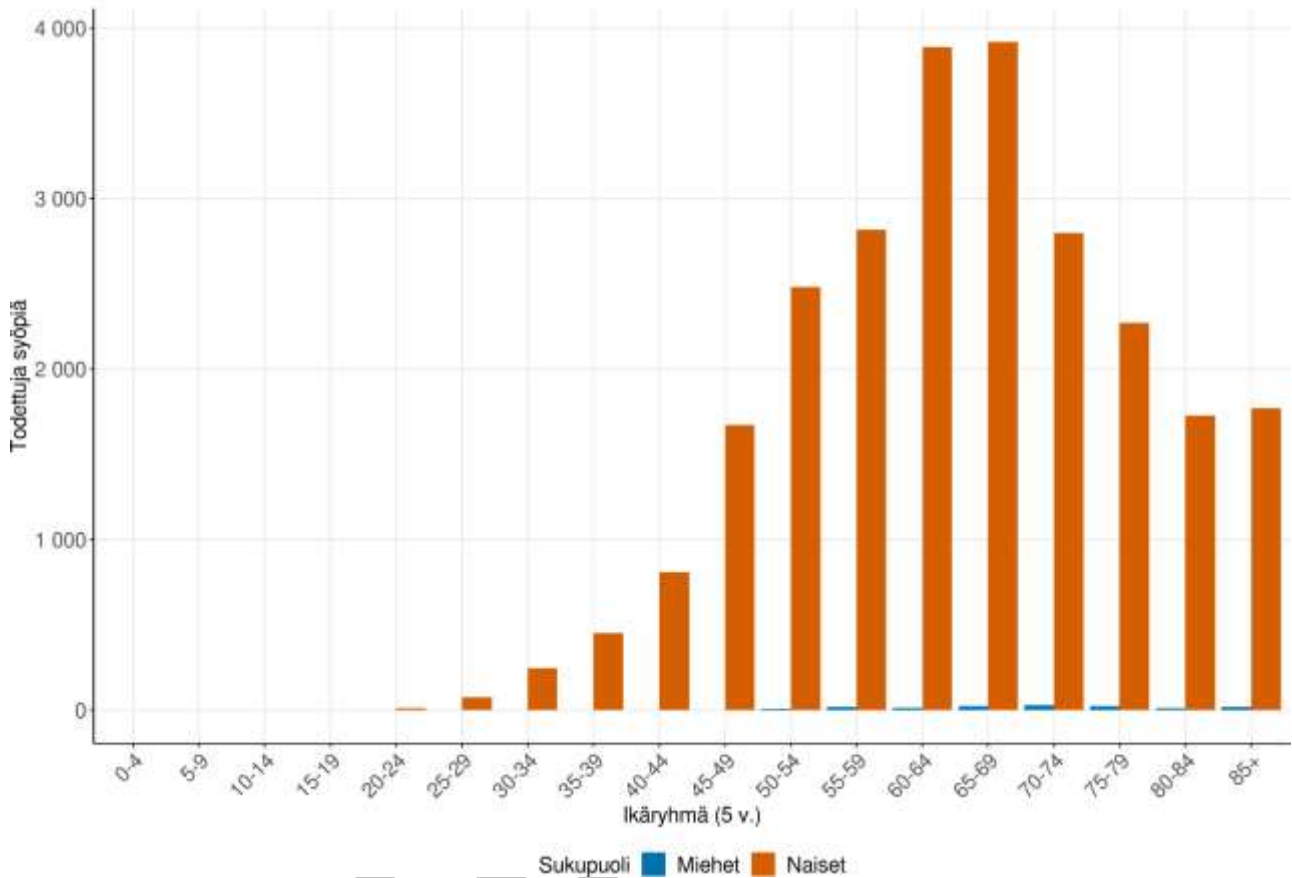
## 6 Tilastotiedot

### 6.1 Potilasmäärät

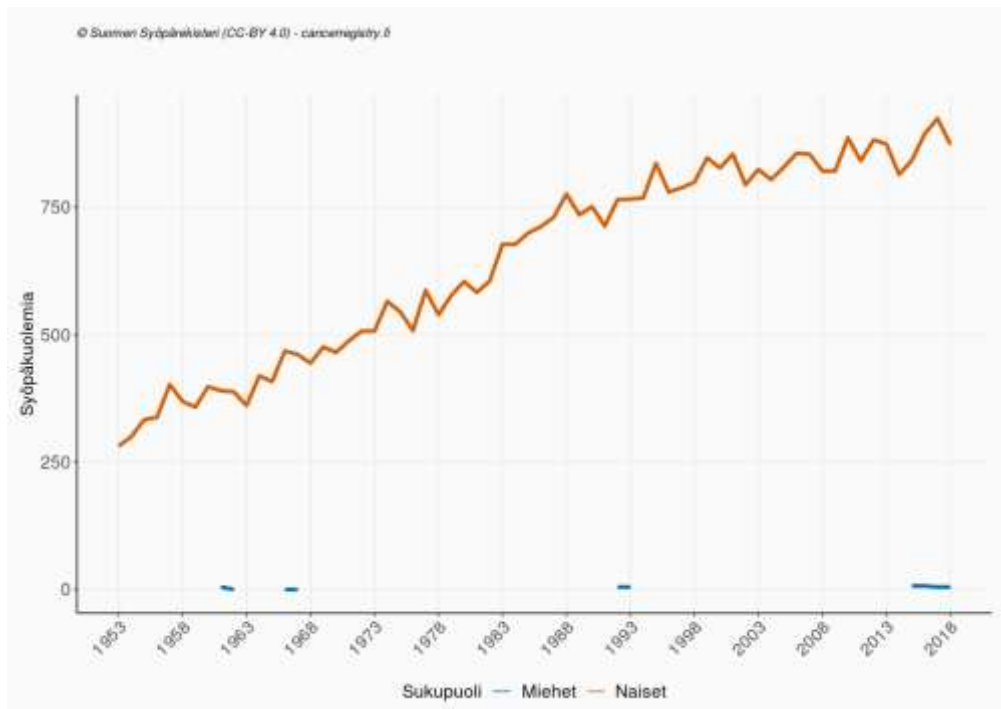


Kuva 1. Todetut rintasyövät Suomessa 1953-2018 (Suomen syöperekisteri 2021)

© Suomen Syöpärekisteri (CC-BY 4.0) - cancerregistry.fi



Kuva 2. Todetut rintasyöpätapaukset ikäryhmittäin Suomessa vuosina 2015-2019 (Suomen Syöpärekisteri 2021).

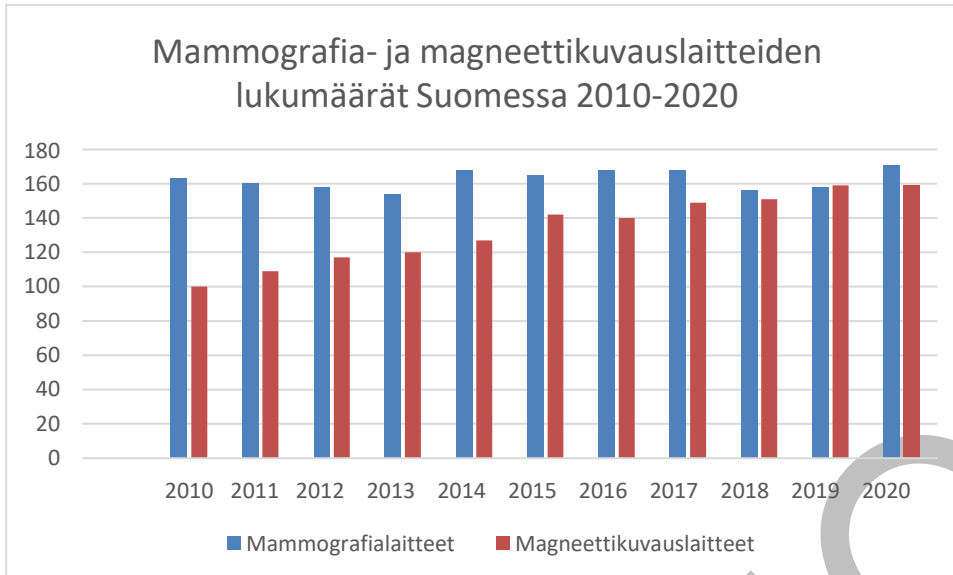


Kuva 3. Rintasyöpäkuolleisuus Suomessa 1953-2018 (Suomen syöpärekisteri 2021).

## 6.2 Toimenpidemäärät, hoitokaudet, käynnit

## 6.3 Terveydenhuollon kustannukset

Mammografiakuvauksen hinta on noin 74–111 euroa ja rintojen magneettikuvauksen 259–440 euroa. Mammografia- ja magneettikuvauslaitteiden lukumäärät on esitetty kuvassa 4. Rintojen magneettikuvausta varten tarvitaan lisälaitte (rintakela), joita Suomessa on vain pienessä osassa magneettikuvauslaitteita.



Kuva 4. Mammografia- ja magneettikuvauslaitteiden lukumäärät vuosina 2010–2020 (tiedot Säteilyturvakeskuksesta). Rintojen magneettikuvausta varten tarvitaan lisälaitte (rintakela), joita on tällä hetkellä vain osassa magneettikuvauslaitteita.

Lisätutkimuksena tehtävät rintamuutoksen neulanäyte ultraääniohjauksessa ja rintamuutoksen neulanäyte mammografiaohjauksessa maksavat vastaavasti 104–181 euroa ja 121–315 euroa yliopistollisissa sairaaloissa.

## 7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Perimän aiheuttamasta riskistä sairastua rintasyöpään saadaan todennäköisesti tulevien vuosien aikana lisää tutkimustietoa. Tutkimustieto tarkentuu riskin suuruuden ja riskitekijöiden osalta.

## Hyötyjen ja haittojen suhde

Oireettoman henkilön mammografiatutkimuksella pyritään löytämään rintasyöpä niin varhaisessa vaiheessa, että potilaan elinajanennuste ja hänen tarvitsemansa hoidot olisivat vähäisemmät. Kun tutkitaan oireettomia henkilöitä, kaikki tutkittavat altistuvat säteilylle, mutta vain pieneltä osalta heistä todetaan poikkeavia löydöksiä.

Säteilylle ei lain mukaan tulisi altistaa ilman lääketieteellistä perustelua. Turvallista säteilyannosta ole olemassa. Jokainen elinikäinen mammografiatutkimus lisää kuvatun alueen saamaa säteilyannosta ja lisää henkilön riskiä säteilyn aiheuttamille haitoille, kuten syöpäriskille.

Mammografiassa todetaan myös sellaisia löydöksiä, joiden takia tarvitaan lisätutkimuksia ja joihin liittyy lisäriskkejä, eikä näissä kuitenkaan todeta syöpää tai muuta hoitoa tarvitsevaa tilaa. Turhat tutkimukset aiheuttavat tutkittavalle huolta ja lisäävät terveydenhuollon kustannuksia ilman vastaavaa terveyshyötyä.

Normaaliksi lausuttu mammografia voi antaa virheellisen luottamuksen tunteen siitä, että rintasyöpää ei olisi; mammografialla ei pystytä toteamaan kaikkia pahanlaatuisia kasvaimia eikä se poissulje tutkimuksen jälkeen ilmaantuvaa rintasyöpää.

Magneettitutkimus löytää syöpäkasvaimia jonkin verran herkemmin kuin mammografia, mutta se lisää myös erilaisten hyvänlaatuisten löydöksien määrää, jotka aiheuttavat resurssia kuluttavia terveyshyötyä tuottamattomia lisätutkimuksia.

Tietoisuus lisääntyneestä sairastumisriskistä aiheuttaa ahdistusta. Ahdistuksen määrä ja sen vaikutus henkilön elämänlaatuun on yksilöllistä. Toistuva tarve tehdä kuvantamistutkimuksia tai laboratoriotutkimuksia voi aiheuttaa jatkuvaa pelkoa syövän löytymisestä

## **Autonomia eli itsemääräämisoikeus**

Terveydenhuollon tehtävänä on tunnistaa väestön terveysriskejä, kuten esimerkiksi perinnöllisen rintasyövän riski. Oireettoman henkilön tutkiminen mammografialla voi merkitä sitä, että poikkeava löydös johtaa jatkotutkimuksiin tai että normaali löydös ei poissulje rintasyövän mahdollisuutta. Autonomian kannalta keskeistä on, että henkilö ymmärtää mammografiatutkimustulokseen liittyvän epävarmuuden ja tutkimuksiin liittyvät haitat, jotta hän voi tehdä tietoisin päätöksen tutkimukseen osallistumisesta.

## **Ihmisen kunnioittaminen**

Perinnöllisen rintasyövän riskiä arvioitaessa henkilö voi kokea riskiarvion uhkaavana ja kuormittavana. Oireettomalle henkilölle tehtävä tutkimus voi aiheuttaa hänelle ahdistusta ja sitoo hänen ajankäyttöään. Ihmiset ymmärtävät riskin käsitteen ja riskitasot hyvin eri tavalla. Tutkimiseen tulee liittyä henkilön tukeminen ja hänen pystyvyyden kokemuksensa vahvistaminen ja henkilökohtainen neuvonta.

Jaetun päätöksenteon malleissa lähdetään siitä, että ensin terveydenhuollon ammattilainen selvittää potilaan tahdon ja kyvyn osallistua päätösprosessiin ja saada siihen liittyvää tietoa. Tavoite on, että jokainen potilas osallistetaan merkittäviin itseään koskeviin tutkimus- ja hoitopäätöksiin hänen itsensä toivomalla tavalla. Siten tutkimus- ja hoitopäätös oletettavasti muodostuu sellaiseksi, että potilaan sitoutuminen päätökseen paranee ja päätöksen synnyttämät tunnereaktiot muodostuvat yksilölle siedettäviksi (DuBenske ym. 2018).

## **Oikeudenmukaisuus ja yhdenvertaisuus**

Terveydenhuollon tehtävänä on tarjota oikea-aikaisia keinoja sairauden estämiseksi ja sen hoitamiseksi. Terveydenhuollon resurssien käytön näkökulmasta on kiinnitettävä huomiota

erityisesti siihen, että toiminnalla saadaan aikaan paras mahdollinen terveyshyöty. Kuvantamiskapasiteettia tulee käyttää niin, että ensisijaisesti tunnistetaan oireiden syy tai seurataan hoidon tulosta tai hoidon aiheuttaman haitan seurauksia. Jokaiselle kuvantamistutkimukselle tulee olla lääketieteellinen peruste.

## **8 Kansalaisnäkökulma ja potilaskokemus**

## **9 Valmistelun vaiheet**

- 18.2.2021 Kuvantamistutkimusten jaoston 1. kokous
- 3.3. pienryhmäpalaveri
- 26.3. Kuvantamistutkimusten jaoston 2. kokous
- 14.4. pienryhmäpalaveri
- 21.4. Kuvantamistutkimusten jaoston 3. kokous
- 3.5. pienryhmäpalaveri
- 18.5. pienryhmäpalaveri
- 19.5 Kuvantamistutkimusten jaoston 4. kokous
- 28.5. pienryhmäpalaveri
- 7.6. pienryhmäpalaveri
- 15.6. Kuvantamistutkimusten jaoston 5. kokous
- 17.8. Kuvantamistutkimusten jaoston 6. kokous
- 10.9. pienryhmäpalaveri
- 20.9. Kuvantamistutkimusten jaoston 7. kokous
- 21.10. Kuvantamistutkimusten jaoston 8. kokous

## **10 Kriteerien valmisteluun ja hyväksymiseen osallistuneet**

### **Kriteerien valmistelu**



Kuvantamistutkimusten jaosto:

- Puheenjohtaja 18.2.2021–1.3.2021: Minna Kaila, Helsingin yliopisto
- Puheenjohtaja 24.3.2021 alkaen: Jarmo J Koski, ESSOTE
- Teuvo Antikainen, KSKS
- Merja Auero, STM 18.2.2021–6.10.2021
- Marja Ekholm, Turun yliopisto 18.2.2021–5.5.2021
- Sirkku Jyrkkiö, STM, TYKS
- Juha Peltonen, HUS
- Sanna Seppänen, Peruskuntayhtymä Karviainen 6.10.2021–
- Raija Seuri, HUS
- Annina Sipola, Oulun yliopisto 6.10.2021–
- Joonas Sirola, KYS
- Tero Soukka, TYKS 6.10.2021–

Sihteeristöstä:

- Ilona Autti-Rämö, pääsihteeri
- Ritva Bly, erityisasiantuntija
- Reima Palonen, erityisasiantuntija
- Laura Sandström, asiantuntija

## 11 Lisätiedot

### 11.1 Röntgensäteily

Röntgenkuvauksessa käytettävä säteily on luonteeltaan sähkömagneettista säteilyä, jonka energia riittää aiheuttamaan muutoksia biologisessa kudoksessa. Säteilyn suorat vuorovaikutukset kudoksen kanssa ovat hyvin pieniä, eikä sitä voi esimerkiksi havaita ihmisen aistein. Säteilyn energia riittää kuitenkin pilkkomaan vesimolekyylejä, jonka

hajoamistuotteet voivat edelleen reagoida DNA-molekyylien kanssa aiheuttaen muutoksia solujen perimään. Tilastollisesti nämä vaikutukset voivat pitkän ajan kuluessa kertautua muiden solumuutosten kanssa johtaen syövän kehittymiseen.

Säteilyn haittavaikutuksia voidaan arvioimalla painottamalla tunnettua fysikaalista säteilyannosta kyseessä olevan säteilyn painotuskertoimella sekä säteilyn jakautumista eli elinten välille kuvaavalla kudospainotuskertoimella. Yleisesti ottaen sellaiset elimet ovat herkimpiä säteilylle, joissa tapahtuu paljon solujen jakautumista. Säteilyn haittavaikutuksia kuvaavana tilastollisena suureena käytetään efektiivistä annosta, jonka yksikkö on sievert (Sv).

Suomalaisen keskimääräinen säteilyannos vuonna 2018 oli 5,9 millisievertiä (Siiskonen 2018), josta ylivoimaisesti suurin osa aiheutuu altistumisesta radonille. Vastaavasti ulkoilmassa havaitun taustasäteilyn annosnopeus on tyypillisesti noin 0,1–0,2 mikrosievertiä tunnissa riippuen paikkakunnasta. Maapallon ilmakehä suodattaa voimakkaasti avaruudesta tulevaa kosmista säteilyä ja säteilyn annosnopeus saattaa kansainvälisellä lennolla olla jopa yli satakertainen verrattuna maan pinnan tasoon.

Lääketieteellisten röntgentutkimusten säteilyannokset vaihtelevat merkittävästi riippuen tutkimuksen laajuudesta ja vaativuudesta. Tyypillisestä keuhkoröntgenkuvasta aiheutuva efektiivinen annos noin 0,03 millisievertiä ja lannerangan röntgenkuvauksesta noin 0,8 millisievertiä. Kehittyneemmissä tekniikoissa, kuten tietokonetomografiassa, tutkimuksesta aiheutuva säteilyaltistus voi olla korkeampi ja riippuu voimakkaasti potilaan koosta ja halutun kuvan tarkkuudesta. Tietokonetomografiatutkimuksesta aiheutuva säteilyaltistus on tyypillisesti 1–9 millisievertiä (<https://www.stuk.fi/aiheet/sateily-terveydenhuollossa/rontgentutkimukset/rontgentutkimusten-sateilyannoksia>).

Yleisesti lääketieteellisen röntgenkuvauksen säteilyaltistukset aiheuttavat vähän biologisia vaikutuksia soluun suhteessa kaikkiin solussa tapahtuviin muutoksiin. Täten

röntgenkuvauksen laskennalliset riskit eivät ikinä ole sovellettavissa yksilön haittavaikutusten riskiin vaan arvioinnin voi kohdistaa ainoastaan suurempaan joukkoon, johon tutkimuksista aiheutuva säteily kohdistuu.

## 12 Yhteenveto

Joulukuussa 2018 voimaan tulleen säteilylain (859/2018) 111 §:n perusteella lääketieteellisen säteilyaltistuksen oikeutuksesta on laadittava kyseistä henkilöä koskeva erityinen kirjallinen perustelu silloin, kun oireettomaan henkilöön kohdistuva taudin varhaista toteamista varten tarvittava säteilyaltistus ei ole osa seulontaohjelmaa. Perustelun laatimisessa on noudatettava palveluvalikoimaneuvoston laatimia tutkimukseen pääsyn kriteerejä, mikä vaatimus koskee myös yksityisestä terveydenhuollosta annetussa laissa tarkoitettuja terveydenhuollon palveluja.

Kriteerit koskevat oireettomalle geneettisesti varmistetun korkean rintasyöpäriskin omaavalle henkilölle rintasyövän varhaista toteamista varten tehtävän mammografiatutkimuksen oikeutusta. Vertailututkimuksena on magneettikuvaus, joka ei altista ionisoivalle säteilylle eikä sille näin ollen voida antaa säteilylain (859/2018) nojalla kriteerejä. Säännöllisellä kuvantamisseurannalla pyritään toteamaan syöpä varhaisessa vaiheessa ja siten vähentämään rintasyöpäkuolleisuutta korkean riskin omaavilla henkilöillä.

Rintasyöpä on naisten yleisin syöpä Suomessa ja 5–10 prosentilla sairastuneista on korkean riskin periytyvää alttiutta. Ainakin BRCA1-, BRCA2 ja PALB2-geenimutaatiot aiheuttavat korkean riskin sairastua rintasyöpään: elinikäinen riski on noin 50–80 prosenttia. Li-Fraumenin syndroomaan liittyy tavallista suurempi herkkyys säteilylle, minkä vuoksi näille henkilöille ei käytetä seurannassa mammografiaa.

Mammografia on ionisoivalle säteilylle altistava tutkimus. Säteilylle ei lain mukaan tulisi altistaa ilman lääketieteellistä perustelua. Turvallista säteilyannosta ole olemassa. Jokainen elinaikainen mammografiatutkimus lisää kuvatun alueen saamaa säteilyannosta ja lisää henkilön riskiä säteilyn aiheuttamille haitoille, kuten syöpäriskille. Säteilystä aiheutuvan kuolemaan johtavan rintasyövän riskikertoimena voidaan käyttää 0,7 prosenttia yhtä sievertiä kohti, kun tutkittavista iso osa olisi 30–50-vuotiaita naisia. Jos 2000–5000:lle oireettomalle henkilölle tehtäisiin vuosittain molempien rintojen mammografiatutkimus, voidaan tilastollisesti arvioida, että säteilyaltistus aiheuttaisi tällöin 0–1 henkilölle kuolemaan johtavan syövän.

Verrattaessa pelkällä mammografialla toteutettua seuranta mammografialla ja magneettikuvauksella toteutettuun seurantaan todettiin kirjallisuudessa molempia menetelmiä käyttävässä ryhmässä selvästi enemmän syöpiä kuin mammografiaryhmässä, mutta ero tasoittui myöhemmillä kuvauskierroksilla, eikä magneettikuvauksen parempi herkkyys ollut lopulta tilastollisesti merkitsevä.

Verrattaessa pelkällä magneettikuvauksella toteutettua seuranta mammografialla ja magneettikuvauksella toteutettuun seurantaan BRCA2-mutaation kantajilla, magneettikuvauksen herkkyys oli kaikissa ikäryhmissä parempi kuin mammografian, mutta yli 50-vuotiailla mammografian vaikutus kuvantamisseurannan herkkyyteen oli merkittävä.

BRCA1- ja BRCA2-geenimuunnoksen kantajien kuvantamisseurannasta on kirjallisuudessa todettu, että magneetti- ja mammografiakuvaukset täydentävät toisiaan. Ainakin yli 50-vuotiailla potilailla mammografian lisääminen magneettikuvauksen rinnalle näyttää lisäävän kuvantamisen herkkyyttä. Yli 50-vuotiailla magneettikuvauksen yhdistäminen seurantaan näyttäisi lisäävän herkkyyttä ainakin BRCA-geenimutaation kantajilla. Yli 60-vuotiailla BRCA-kantajilla on todettu 2,5-kertainen määrä seurantatutkimusten välillä ilmaantuneita syöpiä, kun kansallisen suosituksen mukaisesti

mammografiaseurannan väli oli kaksi vuotta verrattuna siihen, että mammografia oli tehty vuosittain.

BRCA1- ja BRCA2-geenimuunnoksen kantajien seurannassa käytetyn yhdistetyn magneetti- ja mammografiatutkimuksen vaikutuksesta kuolleisuuden pitkällä aikavälillä on vielä liian vähän tutkimustuloksia johtopäätösten tekemiseksi.

LUONNOS

## Lähdeviitteet

Aittomäki K, Moilanen J ja Perola M (toim.): Lääketieteellinen genetiikka. Duodecim, 2016.

Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, ym: Breast cancer risk in families with mutations in PALB2. NEJM 2014; 371 (6): 497–506.

Bae MS, Moon WK, Chang JM ym.: Breast cancer detected with screening US: reasons for nondetection at mammography. Radiology. 2014 Feb;270(2):369–77.

Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, ym.: Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. JAMA 2012 Apr 4;307(13):1394–404.

DuBenske LL, Schrager SB, Hitchcock ME ym.: Key Elements of Mammography Shared Decision-Making: a Scoping Review of the Literature. J Gen Intern Med 2018 Oct; 33(10):1805–1814.

Koskenvuo L, Svarvar C, Suominen S ym.: The frequency and outcome of breast cancer risk-reducing surgery in Finnish BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Scandinavian Journal of Surgery 2013;103: 34–40.

Lord SJ, Lei W, Craft P, ym. A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. Eur J Cancer 2007;43: 1905–1917

Medeiros LR, Duarte CS, Rosa DD ym.: Accuracy of magnetic resonance in suspicious breast lesions: a systematic quantitative review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2011; 126:273–85

National Research Council: Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. Washington, DC: The National Academies Press, 2006.

Nevanlinna H & Kallioniemi O-P. 1999. Perinnöllisen rintasyövän alttiusgeenit Suomessa. Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim 115(21), 2365–2374.

Obdeijn IM, Loo CCE, Rijnsburger AJ ym.: Assessment of false-negative cases of breast MR imaging in women with a familial or genetic predisposition. Breast Cancer Res Treat (2010) 119:399–407.

Obdeijn IM, Mann RM, Loo CCE, ym.: The supplemental value of mammographic screening over breast MRI alone in BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Res Treat. 2020 Jun; 181(3):581–588.

Oivanen T ja Holli K: Periytyvä rintasyöpäalttius – voidaanko riskiryhmien ennustetta parantaa? Suomen Lääkärilehti 2005; 60: 2997–3001.

Perola M, Marjonen H, Marttila M ym.: P5-lääketiede jalkautuu Suomeen. Duodecim 2019;135(10):979–85.

Saadatmand S, Geutsinge HA, Rutgers HJT ym.: MRI versus mammography for breast cancer screening in women with familial risk (FaMRisk): a multicentre, randomised, controlled trial. Lancet Oncol 2019; 20(8):1136–47

Saadatmand S, Vos JR, Hooning MJ ym.: Relevance and efficacy of breast cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers above 60 years: A national cohort study. Int. J. Cancer 2014,135: 2940–2949.

Sardanelli F, Cozzi A, Trimboli RM, Schiaffino S: Magneettikuvauksella tehtävän seulonnan ja Gadolinium-varjoaineen suhteesta: Gadolinium retention and breast MRI screening: more harm than good?. American Journal of Roentgenology. 2020 Feb;214(2):324–7.

Siiskonen T (toim.), Bly R, Isaksson R, Kaijaluoto S, Kiuru A, Kojo K, Kurttio P, Lahtinen J, Lehtinen M, Muikku M, Peltonen T, Ruonala V: Suomalaisten keskimääräinen efektiivinen annos vuonna 2018. STUK-A-263/Huhtikuu 2020.

Sosiaali- ja terveysministeriö. Yhtenäiset kiireettömän hoidon perusteet 2019. Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisuja 2019:2

SRSR (Suomen rintasyöpäyöryhmä ry). Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2021 (Päivitysversio 6/2021).

Suomen rintaradiologit. Rintadiagnostiikan opas. 4. painos. 2019.

Syrjäkoski K, Vahteristo P, Eerola H ym.: Population-based study of BRCA1 and BRCA2 mutations in 1035 unselected Finnish breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 2000; 92(18): 1529–31.

van Seijen M, Lips EH, Thompson AM ym.: Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. Br J Cancer 121, 285–292 (2019).

Warner E, Zhu S, Plewes DB ym. Screening BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers for breast cancer. Cancers (Basel). 2018 Dec; 10(12): 477.



Liite 1. Hakustrategia

Hakupäivä 7.4.2021

**PubMed**

#1 BRCA1[tw] OR "BRCA 1"[tw] OR BRCA2[tw] OR "BRCA 2"[tw] OR PALB2[tw] OR "PALB 2"[tw] OR "breast cancer gene 1"[tw] OR "breast cancer gene 2"[tw]

#2 "Breast/diagnostic imaging"[mh] OR "Breast Neoplasms/diagnostic imaging"[mh] OR Mammography[mh] OR "Ultrasonography, Mammary"[mh] OR mammogra\*[tw]

#3 ("Magnetic Resonance Imaging"[mh] OR radiogra\*[tw] OR ultrasound[tw] OR ultrason\*[tw] OR "magnetic resonance imag\*" [tw] OR MRI[tw] OR MRIs[tw]) AND (breast\*[tw] OR mammary[tw])

#4 "Mass Screening"[mh] OR "Diagnostic Screening Programs"[mh] OR "Early Detection of Cancer"[mh] OR screen\*[tw] OR "early detection"[tw] OR "early diagnosis"[tw]

#5 #1 AND (#2 OR #3) AND #4 AND (finnish[la] OR swedish[la] OR english[la]) 460 viitettä

#6 "Li Fraumeni"[tw] OR LiFraumeni\*[tw] OR "Peutz Jaegers"[tw] OR "Peutz Jaghers"[tw] OR "Peutz Jeghers"[tw] OR LFS[tw] OR PJS[tw] OR "Hamartoma Syndrome, Multiple"[mh] OR "Cowden disease"[tw] OR "Cowden syndrome"[tw] OR "Cowden's disease"[tw] OR "Cowden's syndrome"[tw] OR "Ataxia Telangiectasia"[mh] OR "ataxia telangiectasia"[tw] OR "louis bar syndrome"[tw] OR CHEK2[tw] OR TP53[tw] OR STK11[tw] OR "CHEK 2"[tw] OR "TP 53"[tw] OR "STK 11"[tw] OR PTEN[tw] OR preldediction[tw] OR predilection[tw]

#7 #6 AND (#2 OR #3) AND #4 AND (finnish[la] OR swedish[la] OR english[la])

#8 #7 NOT #5 54 viitettä

## Scopus

#1 TITLE-ABS(BRCA1 OR "BRCA 1" OR BRCA2 OR "BRCA 2" OR PALB2 OR "PALB 2" OR "breast cancer gene 1" OR "breast cancer gene 2")

#2 TITLE-ABS((breast\* W/2 imag\*) OR mammogra\*)

#3 TITLE-ABS(radiogra\* OR ultrasound OR ultrason\* OR "magnetic resonance imag\*" OR MRI OR MRIs) AND TITLE-ABS(breast\* OR mammary)

#4 TITLE-ABS(screen\* OR "early detection" OR "early diagnosis")

#5 #1 AND (#2 OR #3) AND #4 AND LANGUAGE(finnish OR swedish OR english) 353 viitettä

#6 TITLE-ABS("Li Fraumeni\*" OR LiFraumeni\* OR "Peutz Jaegers" OR "Peutz Jaghers" OR "Peutz Jeghers" OR LFS OR PJS OR (hamartoma\* W/2 multiple) OR "Cowden disease" OR "Cowden syndrome" OR "Cowden's disease" OR "Cowden's syndrome" OR "ataxia telangiectasia" OR "louis bar syndrome" OR CHEK2 OR TP53 OR STK11 OR "CHEK 2" OR "TP 53" OR "STK 11" OR PTEN OR preldetection OR predilection)

#7 #6 AND (#2 OR #3) AND #4 AND LANGUAGE(finnish OR swedish OR english)

#8 #7 AND NOT #5 43 viitettä

## CINAHL (EBSCO)

S1 BRCA1 OR "BRCA 1" OR BRCA2 OR "BRCA 2" OR PALB2 OR "PALB 2" OR "breast cancer gene 1" OR "breast cancer gene 2"

S2 (breast\* N2 imag\*) OR mammogra\*

S3 (radiogra\* OR ultrasound OR ultrason\* OR "magnetic resonance imag\*" OR MRI OR MRIs) AND (breast\* OR mammary)

S4 screen\* OR "early detection" OR "early diagnosis"

S5 S1 AND (S2 OR S3) AND S4 114 viitettä

S6 "Li Fraumeni\*" OR LiFraumeni\* OR "Peutz Jaegers" OR "Peutz Jaghers" OR "Peutz Jeghers" OR LFS OR PJS OR (hamartoma\* N2 multiple) OR "Cowden disease" OR "Cowden syndrome" OR "Cowden's disease" OR "Cowden's syndrome" OR "ataxia telangiectasia" OR "louis bar syndrome" OR CHEK2 OR TP53 OR STK11 OR "CHEK 2" OR "TP 53" OR "STK 11" OR PTEN OR prelidecton OR predilection

S7 S6 AND (S2 OR S3) AND S4

S8 S7 NOT S5 13 viitettä

## Liite 2

Hollantilaisessa monikeskustutkimuksessa (1) vuodelta 2019 oli yhteensä 1355 30–55-vuotiasta naista, joilla oli perinnöllisesti esiintyvä (familiaal) yli 20 prosentin elinikäinen rintayöpäriski. Osallistujat oli arvottu joko vuosittaiseen MRI-kuvaukseen ja joka toinen vuosi tehtävään mammografiakuvaan (MRI-ryhmä, 674 naista), tai vuosittaiseen mammografiakuvaan (mammografiaryhmä, 680 naista). Tutkimusaika oli 2011–2017 ja keskimäärin kukin potilas kävi läpi 4,3 tutkimuskertaa.

Syövän tyyppin lisäksi määritettiin muun muassa kasvaimen koko, levinneisyys imusolmukkeisiin sekä myös rauhaskudoksen tiiviys. Aiemmin on todettu, että suuri tiiviys vaikeuttaa mammografiakuvan tulkintaa. Molemmille kuvausmenetelmille laskettiin herkkyys, tarkkuus ja ennustearvo, erikseen myös ottaen huomioon rauhaskudoksen tiivyyden. MRI-ryhmässä löydettiin tutkimusaikana yhteensä 24 (4 %) invasiivista syöpää ja 16 (2 %) syövän esiasetta (intraduktaalinen karsinooma, DCIS), mammografiaryhmässä 8 (1 %) invasiivista ja 7 (1 %) syövän esiasetta. MRI-ryhmässä todetut kasvaimet olivat pienempiä kuin mammografiaryhmässä todetut (keskikoko vastaavasti 9 mm ja 17 mm), ja niissä todettiin harvemmin levinneisyyttä vartijaimusolmukkeisiin (vastaavasti 4/24 ja 5/8). MRI-ryhmässä todetuista syöivistä 14/23 (61 %) oli nähtävissä vain MRI-kuvauksessa ja 3/23 (17 %) vain mammografiassa. MRI-kuvauksen herkkyys oli 97,5 % ja mammografian 86,7 %, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevää, kuten ei myöskään ennustearvojen ero. Rauhaskudoksen tiivydellä ei tässä tutkimuksessa todettu merkitsevää vaikutusta kummankaan menetelmän herkkyteen. MRI-kuvauksen tarkkuus oli 83,8 % ja mammografian 91 %, ja väärin positiivisten osuus on aemminkin todettu MRI-kuvauksen heikkoudeksi. Tässä tutkimuksessa MRI-ryhmässä todetuista 449 väärästä positiivisesta löydöksestä vain 22 % oli todettu mammografiassa. Mammografiassa myös löydettiin kolme (12 %) alle 1 cm:n läpimittaista kasvainta, jotka eivät olleet MRI-kuvauksella nähtävissä.

Kyseessä on satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa on verrattu kahta eri kuvantamisseurantaa. Tutkimuksen laatu on hyvä. Ensimmäisellä kuvauskierroksella todettiin MRI-ryhmässä selvästi enemmän syöpiä kuin mammografiaryhmässä, mutta ero tasoittui myöhemmillä kuvauskierroksilla, eikä sensitiivisyyden ero lopulta ollut tilastollisesti merkitsevä. Tulos ei ole suoraan sovellettavissa Suomeen, sillä potilasryhmänä olivat sukuanamneesin perusteella perinnöllisesti kohtalaisen tai korkean rintasyöpäriskin potilaat, joilla ei kuitenkaan ollut varmistettua geenimutaatiota.

LUONNOS

### Liite 3

Hollantilaisessa monikeskustutkimuksessa (2) selvitettiin retrospektiivisesti mammografian merkitystä MRI-tutkimuksen lisänä oireettomien BRCA2 –kantajien seurannassa. Kuvasseurantana oli vuosittainen MRI 25–60 vuotiaille, lisänä mammografia 30 ikävuodesta alkaen, ja yli 60-vuotiaalle pelkkä vuosittainen mammografia. Tutkittavista 83:lla oli vuosien 2003-2019 vuosittaisen kuvantamisseurannan aikana todettu rintasyöpä, joko seurantakuvausissa tai kuvausten välillä. Tänä aikana todettiin yhteensä 62 invasiivista rintasyöpää ja 23 syövän esiasetetta (DCIS). Potilaiden keski-ikä diagnoosivaiheessa oli 49,3 vuotta, ja 17 (20 %) syöivistä todettiin alle 40-vuotiailla. Syöivistä 68,2 % todettiin aikaisessa vaiheessa, jolloin syövän läpimitta oli enintään 10 mm, mutta toisaalta 12 potilaalla todettiin levinneisyyttä vartijaimusolmukkeisiin. Neljällä potilaalla syöpä todettiin tutkimusten välisenä aikana, tosin kaksi näistä oli jälkikäteen havaittavissa MRI-kuvissa. MRI-kuvauksen herkkyys tässä tutkimuksessa oli 85,8 % ja mammografian 49,9 %. Syöivistä 39 (45,8 %) oli todettavissa vain MRI-kuvauksessa ja kahdeksan (9,4 %) vain mammografiassa. Jälkimmäisistä vain kaksi oli invasiivisia syöpiä. Ainoastaan yksi vain mammografiassa todetuista muutoksista löydettiin alle 40-vuotiaalta naiselta, sekin oli jälkikäteen nähtävissä MRI-kuvassa. Muut seitsemän vain mammografiassa todettua syöpää löydettiin yli 50-vuotialta. Tässä ikäryhmässä oli 42 naista, joilla todettiin yhteensä 44 rintasyöpää, joista 35 oli nähtävissä MRI-kuvauksessa. MRI:n herkkyys tässä ikäryhmässä oli siis 79,5 %, mutta mammografiaan yhdistettynä herkkyys nousi 95,5 %:iin.

Tutkimuksen aineistona oli vain BRCA2-mutaation kantajia, jotka osallistuivat kansalliseen kuvantamisseurantaan ja joilla todettiin rintasyöpä vuosina 2003–2011. MRI-kuvauksen herkkyys oli kaikissa ikäryhmissä parempi kuin mammografian, mutta yli 50-vuotiailla mammografian vaikutus kuvantamisseurannan herkkyyteen oli merkittävä. Tutkimuksen laatu on hyvä ja vaikka potilaina oli vain BRCA2-mutaation kantajia, sen sovellettavuutta suomalaiseen korkean rintasyöpäriskin väestöön voi pitää hyvänä.

#### Liite 4

Vuonna 2018 julkaistussa meta-analyysissä (3) käsiteltiin BRCA1- ja BRCA2-geenimuunnoksen kantajien kuvantamisseurantaa. Aiemmassa Warner ym. tekemässä meta-analyysissä vuodelta 2008 oli todettu, että magneettikuvauksen (MRI) herkkyys rintasyövän toteamisessa näillä korkean riskin potilailla oli 77 % (vaihtelu 68–100%) ja mammografian 39 % (vaihtelu 25%-59%). MRI- ja mammografiakuvauksen yhdistäminen nosti kuitenkin herkkyuden 94 %:iin, joten MRI- ja mammografiakuvaukset ovat toisiaan täydentäviä. Samassa meta-analyysissä oli väärin positiivisten osuudeksi MRI-tutkimuksella todettu 13,7% ja mammografialla 5,3%. Kirjoittaja pohtii mammografiaan liittyvän säteilyn aiheuttamaa lisäriskiä alle 30-vuotiailla potilailla, mutta toteaa että tutkimustulokset ovat jossain määrin ristiriitaisia. Sen sijaan ainakin yli 50-vuotiailla potilailla mammografian lisääminen MRI:n rinnalle näyttää lisäävän kuvantamisen herkkyyttä. Ultraäänien todetaan olevan täydentävä menetelmä MRI-kuvauksella tai mammografialla todetun muutoksen lisäselvittelyssä ja biopsiaan ohjaamisessa. Kirjoittaja toteaa, että useiden tutkimusten perusteella näillä korkean rintasyöpäriskin potilailla MRI-seuranta on syytä aloittaa 25- tai 30-vuotiaana. Joissakin tutkimuksissa on alle 50-vuotiaille BRCA1-kantajille suositeltu MRI-tutkimusta puolivuositain rintasyövän muuta väestöä nopeamman kasvutaipumuksen vuoksi. Vaikka mammografian sensitiivisyys yleensä on suurempi yli 50-vuotiailla, näyttäisi tässäkin ikäryhmässä MRI:n yhdistäminen seurantaan lisäävän herkkyyttä ainakin BRCA-geenimutaation kantajilla. Näyttö MRI:n merkityksestä vanhemmilla ikäryhmillä on jossain määrin ristiriitaista, kuten myös sen mukaisesti eri suositukset, milloin MRI-seuranta voidaan geneettisesti korkean riskin potilailla lopettaa. Myös mammografiaseurannan lopettamisissä on vaihtelua. Hollantilaisessa tutkimuksessa vuodelta 2014 oli yli 60-vuotiailla BRCA-kantajilla todettu 2,5-kertainen määrä seurantatutkimusten välillä ilmaantuneita syöpiä, kun kansallisen suosituksen mukaisesti mammografiaseurannan väli oli kaksi vuotta verrattuna siihen, että mammografia oli tehty vuosittain.

Kirjoittajat pohtivat myös yhdistetyn MRI- ja mammografiatutkimuksen vaikututusta kuolleisuuteen pitkällä aikavälillä, mutta aiheesta on vielä vähänlaisesti tutkimusta. Meta-analyysi on asiantunteva ja tuo laajalti esille BRCA1- ja BRCA2-kantajien kuvantamisseurantaan liittyviä tutkimuksia. Jossain määrin kirjoittajien analyysiä voinee yleistää myös koskemaan muita korkean rintasyöpäriskin aiheuttavien geenimutaatioiden kantajia.

LUONNOS