

**Päivitetty: 4.10.2019**

## **RINTASYÖVÄN PRIMÄÄRIREKONSTRUKTIOT OYS:SSA VUOSINA 2015-2017**

Ghaderi, Negin

Syventävien opintojen tutkielma

Lääketieteen tutkinto-ohjelma

Lääketieteellinen tiedekunta

Oulun yliopisto

10/2019

Outi Kaarela, Eija Suorsa ja Henna

Jaurila

OULUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Lääketieteen tutkinto-ohjelma

## TIIVISTELMÄ

Ghaderi, Negin: Rintasyövän primäärirekonstruktiot OYS:ssa vuosina 2015-2017

Syventävien opintojen tutkielma:

---

Välittömien rinnankorjausten määrät ovat kasvaneet maailmanlaajuisesti. Samaten myös onkoplastisten sekä symmetrisoivien toimenpiteiden määrät ovat olleet selkeässä kasvussa. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää OYS:ssa tehtyjä primäärirekonstruktioiden eli välittömien rinnan korjaustoimenpiteiden määrää onkoplastisella tekniikalla. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää miten OYS:ssa kyseisiä toimenpiteitä tehtiin vuosina 2015-17. Ensisijaisena tavoitteena oli tarkastella laaduntarkkailumielessä OYS:n plastiikkakirurgian klinikalla hoidettujen rintasyöpäpotilaiden hoitoa. Lisäksi myös kiinnitettiin huomiota hoitopääsyn keston ja tähän vaikuttavien tekijöiden. Tällä tavoin voidaan tällä tutkimuksella myös kehittää plastiikkakirurgian klinikan toimintatapoja rintasyöpäpotilaiden hoidossa.

Tutkimukseen otettiin mukaan vain naispotilaat, joille tehtiin välittömät rekonstruktiot onkoplastisella tekniikalla yhdistettynä symmetrisoiviin toimenpiteisiin. Potilaat voitiin jakaa rintasyöpäpotilaisiin sekä rintasyövän riskipotilaisiin. Kyseiset potilastiedot haettiin Esko-potilastietojärjestelmän kautta. Otannaksi saatiin yhteensä 30 potilasta poiminta-ajon toistamisesta huolimatta. Näistä 17 oli rintasyöpäpotilaita ja loput riskipotilaita, joille tehtiin ennaltaehkäiseviä rinnanpoistoja. Rintasyöpäpotilaille hoitopääsyn kesto oli 7 viikkoa. Tarkasteltavina korjausmenetelminä olivat silikoni rintaproteesit,-kielekkeet sekä rinnan reduktioplastiatekniikat. Yleisimmin käytetyt korjausmenetelmät olivat omakudoskielekkeet, joista LD (latissimus dorsi)- lihaskieleke oli ylivoimaisesti suosituin vaihtoehto.

Avainsanat: välitön rintarekonstruktio, primäärirekonstruktio, säästävä rintakirurgia, rintasyöpä

## Sisälllys

<b>JOHDANTO</b> .....	4
<b>1. DIAGNOSTIIKKA</b> .....	5
<b>1.1. Kliininen tutkiminen</b> .....	5
<b>1.2. Radiologinen kuvantaminen</b> .....	5
<b>1.3. Histopatologiset tutkimukset</b> .....	6
<b>2. PERINNÖLLINEN RINTASYÖPÄ</b> .....	7
<b>3. LEVINNEISYYSELVITTELYT</b> .....	7
<b>3.1. Kuvantamistutkimukset</b> .....	7
<b>3.2. TNM-luokitus</b> .....	8
<b>4. ENNUSTETEKIJÄT</b> .....	9
<b>5. KIRURGINEN HOITO</b> .....	10
<b>5.1. Rinnan osapoisto</b> .....	10
<b>5.2. Rinnanpoisto</b> .....	11
<b>5.3. Kainalotoimenpiteet</b> .....	12
5.3.1. Preoperatiivinen selvittely.....	12
5.3.2. Vartijaimusolmukkeet.....	13
5.3.3. Kainaloevakuaatio.....	13
<b>6. RINNAN REKONSTRUKTIO</b> .....	14
<b>6.1. Rekonstruktio menetelmät</b> .....	14
6.1.1. Proteesit.....	15
6.1.2. Kudostenvenyttimet.....	15
6.1.3. Kielekkeet.....	16
6.1.4. Rasvansiirto.....	16
6.1.5. Muut korjaavat toimenpiteet.....	17
<b>6.2. Välitön rekonstruktio</b> .....	17
<b>6.3. Viivästetty rekonstruktio</b> .....	18
<b>7. LIITÄNNÄISHOIDOT</b> .....	18
<b>8. TUTKIMUKSEN TARKOITUS</b> .....	19
<b>9. MENETELMÄT JA AINEISTO</b> .....	20
<b>10. TUTKIMUSTULOKSET</b> .....	21
<b>LÄHTEET: (viittaustyyli Vancouver)</b> .....	26

## JOHDANTO

Suomessa rintasyövän esiintyvyys on yksi korkeimmista maailmassa. Suomalaisen Syöpä 2016-raportin mukaan vuonna 2016 rintasyöpään sairastui yhteensä 4961 naista. Varhaisen diagnostiikan ja kehittyneiden hoitomuotojen ansiosta Suomessa rintasyöpäpotilaan ennuste on Euroopan kärkitasoa. Nykyään rintasyöpään sairastuneiden naisten 5-vuotiselossaoloennuste Suomessa on yli 90%. (Nordcan, IARC-tietokanta). Tästä huolimatta rintasyöpään menehtyy edelleen vuosittain yli 800 naista Suomessa. Pohjois-Pohjanmaan alueella rintasyövän ilmaantuvuus on kasvanut naisilla 5,4-kertaiseksi viimeisen 50 vuoden aikana. (Suomen Syöpärekisteri, ikävakioitu).

Rintasyöpäriskin taustalla on todettu olevan mm. iäkkyys, varhainen kuukautisten alkaminen, lapsettomuus, ensisynnytys myöhäisellä iällä, myöhäinen menopausi, rinnan alueen sädehoito, tiivis rintakudos sekä yksittäiset geenimutaatiot, kuten esimerkiksi BRCA1-, BRCA2-, PALB2- mutaatiot. Hormonaalisista lääkkeistä ehkäisyssä käytettävät yhdistelmävalmisteet saattavat myös nostaa hieman rintasyöpään sairastumisen riskiä. (McPherson ym, 2000). Hormonikorvaushoidon on myös todettu nostavan rintasyövän riskiä, tämä on kuitenkin vain yhdistelmävalmisteissa olevan progesteronin eli keltarauhashormonin vaikutuksen vuoksi. Estrogeeni itsessään ei näytä nostavan rintasyövän riskiä. (de Villiers ym, 2013).

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tarkastella Pohjois-Pohjanmaan alueella tehtyjä rintarekonstruktioita rintasyövän kirurgisen hoidon yhteydessä. Kyseistä aihetta ei ole tarkasteltu aiemmin Pohjois-Pohjanmaan alueella ja näin ollen tutkimus antaa tietoa siitä, mitkä tekijät ovat vaikuttaneet välittömien rintarekonstruktioiden tarjoamiseen vuosien 2015-2017 välisenä aikana.

Tarkastelemme nimenomaan rekonstruktioleikkauksia rinnan osa- ja kokopoistojen yhteydessä, minkä vuoksi potilasaineistoon on otettu mukaan vain naispotilaita. Laaduntarkkailuna ja vertailututkimuksena muihin vastaaviin Suomessa tehtyihin tutkimuksiin verrattuna, tämä tutkimus voi tuoda hyödyllistä tietoa OYS:n plastiikkakirurgian klinikassa hoidettavien rintasyöpäpotilaiden hoidon kehittämistarkoituksessa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on lisäksi tutkia mahdollisia viiveitä hoitopäätöksessä ja tähän vaikuttavia tekijöitä.

## **1. DIAGNOSTIIKKA**

Diagnostiikan kannalta kolme tärkeintä tutkimuskeinoa ovat: 1) inspektio ja rinnan palpaatio, 2) kuvantamistutkimukset sekä 3) histopatologiset tutkimukset. Muutos poistetaan kirurgisesti, mikäli yksikin näistä tutkimuksista viittaa pahanlaatuisuuteen tai ovat ristiriidassa keskenään. Näin ollen puhutaan kolmoisdiagnostiikasta. (Rintasyövän valtakunnallinen hoitosuositus, päivitetty 6/2019).

### **1.1. Kliininen tutkiminen**

Rintojen kliininen tutkimus on yleensä ensisijainen tutkimuskeino, joka kokeneen klinikon tekemänä voi olla hyvinkin sensitiivinen tutkimus. Tutkimuksen sensitiivisyyttä eli herkkyyttä lisäävät etenkin yli 3 minuutin palpaatio yhtä rintaa kohti sekä useiden palpaatiotekniikoiden käyttö. (Barton ym, 1999). Tällaista 3 minuutin palpaatiota ei kuitenkaan yleisesti ole käytössä Suomessa. Eräässä ranskalaisessa tutkimuksessa tarkasteltiin kliinisen tutkimuksen luotettavuutta rintasyövän epäilyissä. Tutkimuksessa tarkasteltiin yli 3200 potilasta, jossa kliinisen tutkimuksen keskimääräinen spesifisyys jäi 36 prosenttiin. Tutkimuksen spesifisyys eli tarkkuus oli kuitenkin 78 prosenttia. Merkittävin maligniteettiin viittaava yksittäinen kliininen löydös oli nännierite, joka oli itsessään kuitenkin harvinainen löydös (vain 0,5%:lla). (Malmartel ym, 2019).

### **1.2. Radiologinen kuvantaminen**

Jo useita vuosia kuvantamisen kultaisena standardina toiminut on mammografia, joka on edelleenkin ensisijainen tutkimuskeino yli 30-vuotiailla, ei-imettävillä naisilla. Nuorilla, imettävillä ja raskaana olevilla taas suositaan ultraäänitutkimusta ensisijaisena kuvantamisena. (Ojala ym, 2016).

Uusissa rintasyöpäepäilyissä tulisi ensisijaisesti tehdä kiireellinen lähete rintojen mammografia- ja ultraäänitutkimukseen jatkoselvittelyä varten. Tämä voidaan tehdä myös ei-kiireellisenä, mikäli löydöksenä on ei-imettävän rintatulehdus, yli 1kk:n kestänyt fokaalinen rintakipu tai epäspesifi kyhmyisyys, joka kestää seuraavaan kuukautiskiertoon saakka. Mammografian kiireellisen lähetteen indikaatioita ovat uusi tai muuttunut kyhmy rinnassa tai kainalossa (mikäli samanaikainen epäily rintasyövästä), nännin tai ihon vetäytyminen sekä spontaani erityis rinnasta. (Fornage, 2012)

Mammografialausunnossa tulisi käydä ilmi tuumorin koko, fokaalisuus, kainalon imusolmukestatus sekä ns. terveen rinnan mahdolliset patologiset muutokset. Lisäksi siinä tulisi ilmoittaa tuumorin etäisyys nännistä, sekä sijainti rintaan nähden. (D’orsi ym, 2013).

Magneettitutkimusta eli MRI:tä käytetään diagnostiikassa täydentävänä tutkimuksena tietyin indikaatioin. Näihin kuuluvat sellaiset tilanteet, joissa löydökset ensisijaisissa tutkimuksissa ovat ristiriitaiset keskenään. MRI:tä voidaan hyödyntää hankalasti tulkittavissa löydöksissä sekä kainalometastaasiepäilyissä, joissa primäärituumori on tuntematon. (Houssami ym, 2013). Eräässä laajassa meta-analyysissä tarkasteltiin magneettikuvantamisen vaikutusta rinnan kokopoiston valintaan ja todettiin tämän lisäävän paikallisen rintasyövän liiallista hoitoa. Teoreettisesti MRI tutkimuksena on herkempi kuin mammografia ja siten auttaa havaitsemaan mm. multifokaaliset pesäkkeet paremmin. Useassa meta-analyysissä kuitenkin todettiin tämän usein johtavan turhiin rinnan kokopoistoihin. Siksi sitä suositellaankin täydentävänä tutkimuksena mammografian ja UÄ:n rinnalla myös suomalaisen hoitosuosituksen mukaan. (Houssami ym, 2013; Fancellu ym, 2015).

### **1.3. Histopatologiset tutkimukset**

Mammografiaa voidaan täydentää ultraäänitutkimuksella sekä paksu- eli karkeaneulanäytteellä vielä tarvittaessa, mikäli mammografiassa todetaan poikkeava löydös. Kaikista epäilyttävistä löydöksistä tulisi ottaa UÄ-ohjauksessa paksuneulabiopsiat lopullista diagnoosia ja kirurgista hoidonsuunnittelua varten. Otetusta paksunäytebiopsiasta eli PNB:stä määritetään patologisesti kasvaimen histologia, tuumorigradus eli erilaistumisaste, estrogeeni- ja progesteronireseptoreiden sekä HER2-pitoisuudet sekä profiilaatio immunohistokemiallisella värjäyksellä. (D’Orsi ym, 2013).

Paksuneulabiopsialla on huono sensitiivisyys mikrokalkkimuutosten histologisessa luokittelussa, minkä vuoksi mikrokalkkimuutosten näytteenotossa suositaan vakuumbiopsiaa paksuneulabiopsian sijaan. Kyseinen biopsiamenetelmä otetaan mammografia- tai magneettiohjatusti (Park & Kim, 2011).

## **2. PERINNÖLLINEN RINTASYÖPÄ**

Perinnöllistä rintasyöpää voidaan epäillä, mikäli potilaan lähisuvussa on ollut a) vähintään kolme rinta- ja/tai munasarjasyöpätapausta, joista vähintään yksi on tullut alle 50-vuotiaana, b) kaksi rintasyöpätapausta lähisuvussa, jotka molemmat ilmaantuneet alle 50-vuotiaana, c) kaksi munasarjasyöpätapausta suvussa sekä d) myös muita syöpiä nuorella iällä. Lähisuvuksi katsotaan 1. ja 2. asteen sukulaiset. Sen sijaan potilaasta riippuvia tekijöitä ovat: a) rintasyöpä ilmaantunut alle 40-vuotiaana, b) rinta- ja munasarjasyöpä samalla potilaalla, c) bilateraalin rintasyöpä alle 50-vuotiaalla, d) kolmoisnegatiivinen/medullaarinen rintasyöpä alle 60-vuotiaalla. Perinnöllistä rintasyöpää epäiltäessä tehdään lähete perinnöllisyyslääketieteen poliklinikalle jatkoselvittelyjä varten. (Francken ym, 2013; Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus, 2019).

## **3. LEVINNEISYYSSELVITTELYT**

Rintasyövän hoidossa pyritään poistamaan kasvain riittävästi terve kudospäästä ja samalla estää taudin uusiutumista. Kokonaihoitoon kuuluu myös levinneisyyselvitteilyt, joilla kartoitetaan, onko tauti levinnyt rintakudoksen ulkopuolelle. Levinneen rintasyövän ennuste eloonjäämisen kannalta on merkittävä ja vaikuttaa siten myös hoidonlinjaukseen ja rinnankorjauksen ajoittamiseen.

### **3.1. Kuvantamistutkimukset**

Imusolmukemetastaasin löytyessä tehdään täydentävänä tutkimuksena yleensä vartalon TT eli tietokonetomografia. Sen sijaan voidaan myös ottaa keuhkokuvaus ja ylävatsan UÄ eli ultraäänitutkimus. (Hamaoka ym, 2014).

Yleisin rintasyövän metastointikohde on luusto. Luustokartan eli luuston gammakuvauksen avulla nähdään hyvin kokonaisvaltaisesti sekä osteolyttiset että osteoblastiset prosessit. Myös vartalo-TT:ssä näkyy tarkasti luumetastaasit melko hyvällä sensitiivisyydellä. Vartalon TT:n etuna on myöskin se, että aikaiset luumetastasoinnit saattavat näkyä jo hyvin alkuvaiheessa, kun tauti lähtee etenemään luuytimeen. (Hamaoka ym, 2004).

### 3.2. TNM-luokitus

Rintasyövän levinneisyys luokitellaan WHO:n kehittämän TNM-luokitusjärjestelmän mukaisesti. Kyseistä järjestelmää käytetään laajalti myös muiden kiinteiden, pahanlaatuisten kasvainten levinneisyyden luokitteluun. Tässä luokituksessa otetaan huomioon T=primaarikasvain, N=paikalliset imusolmukkeet ja M=etäpesäkkeet paikallisten imusolmukkeiden ulkopuolella. (Lakhani ym, 2012). Stage-luokitus on taas kliinisesti suuntaa antava ennusteen kannalta, tosin siinä otetaan huomioon vain anatomiset tekijät. (Taulukko 1).

Nykyään otetaan myös huomioon tärkeimmät biomarkerit (ER, HER-2, PR) rintasyövän luokituksessa ja ennusteen arvioinnissa (Orucevic ym, 2015). Rintakudoksessa saattaa olla kasvainsoluille otollista reseptorien liiallista esiintymistä, jolloin puhutaan reseptoripositiivisuudesta. Rintasyövän kannalta merkittävimmät reseptoripositiivisuudet ovat ER (estrogeenireseptori), PR (progesteronireseptori) sekä HER-2 (eng.human epidermal growth factor 2 receptor, eli ihmisen epidermaalinen kasvutekijä 2- reseptori). Nämä reseptoripositiivisuudet määritetään mikroskooppisesti immuhistokemiallisin keinoin. Luokittelun avulla voidaan suunnata rintasyövän liitännäishoitoa taudin tyypin mukaan (Winer ym, 2005).



		Stage	Primary tumour (T)*	Regional lymph node status (L)	Distant metastasis (M)
<b>T- Tumour</b>		<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>T1</b>	Tumour ≤ 2 cm	<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>T2</b>	Tumour ≥ 2 cm but ≥ 5 cm		T0	N1	M0
<b>T3</b>	Tumour ≥ 5 cm	<b>IIA</b>	T1	N1	M0
<b>T4</b>	Tumour of any size with direct extension to chest wall or skin		T2	N0	M0
<b>N- Lymph node</b>		<b>IIB</b>	T2	N1	M0
<b>N0</b>	No cancer in regional node		T3	N0	M0
<b>N1</b>	Regional movable metastasis	<b>III A</b>	T0	N2	M0
<b>N2</b>	Non-movable regional metastases		T1	N2	M0
<b>N3</b>	Cancer in the internal mammary lymph nodes		T2	N2	M0
<b>M- Metastasis</b>			T3	N1/N2	M0
<b>M0</b>	No distant metastases	<b>III B</b>	T4	Any N	M0
<b>M1</b>	Distant metastases	<b>III C</b>	Any T	N3	M0
		<b>IV</b>	Any T	Any N	M1

Criteria for staging breast tumours according to the UICC ICD-10 TNM classification.

\*Size measurements are for the tumour's greatest dimension.

Taulukko 1. WHO:n laatima rintasyövän TNM-luokitus ja stage-luokitus.

#### 4. ENNUSTETEKIJÄT

Tärkeimmät rintasyövästä selviytymistä arvioivat ennustetekijät ovat tuumorikoko ja -gradeeraus, imusolmukestatus sekä proliferaatio eli Ki-67 (Stovgaard ym, 2017).

Kainaloimusolmukkeiden metastasointia 10-vuoden eloonjäämisosuus on jopa 90%, kun taas metasaituneissa tapauksissa kuolemariski kasvaa jopa kahdeksankertaiseksi. Yksittäisten kasvainsolujen (eng. isolated tumor cells) metastasointi kainaloimusolmukkeisiin eivät kuitenkaan vaikuta elossaoloennusteeseen (Nottegar ym, 2016). Kainalon UÄ tehdään leikkausta edeltävästi. Mikäli tässä todetaan epäilyttävä löydös, niin siitä otetaan vielä ohutneulabiopsia.

Viime vuosina on myös tutkittu molekyylibiologisten tekijöiden merkitystä ennusteeseen. Ki-67:n lisäksi on todettu muitakin biomarkkereita mahdollisiksi ennustekijöiksi rintasyövistä selviytymisen kannalta. Näihin lukeutuvat mm. ER, HER-2, PR sekä Cyclin-D1-geenien liialliset ilmentymät. (Weigel & Dowsett, 2010).

## **5. KIRURGINEN HOITO**

Rintasyövän ensisijainen hoitomuoto on leikkaushoito. Leikkaushoidon tavoitteena on poistaa tuumorialue ja mahdollisesti metastasoituneet imusolmukkeet. Primäärileikkauksen yhteydessä tehdään myös vartijaimusolmuketutkimus ja tarvittaessa evakuoidaan metastaattinen imusolmukealue. (Goldhirsch ym, 2013). Rintasyövän hoito perustuu kirurgiseen poistoon. Rinta voidaan poistaa joko osittain tai kokonaan.

### **5.1. Rinnan osapoisto**

Rinnan säästävissä kirurgisessa hoidossa eli osapoistossa poistetaan kasvain riittävin terve kudospäänteen, mahdollisimman paljon rinnan omaa muotoa säästämällä. Rintakudosta säästävän kirurgisen hoidon yhteydessä potilas tulee saamaan yleensä aina sädehoidon. Tämän tarkoituksena on vähentää paikallisten uusiutumien riskiä jäljelle jääneessä rintakudoksessa. Yhdistämällä säästävää leikkausta ja sädehoitoa päästään yhtä hyvään eloonjäämisennusteeseen kuin pelkän kokopoiston avulla. (Niinikoski ym, 2019). Vuonna 2011 tehdyssä laajassa brittiläisessä meta-analyysitutkimuksessa tarkasteltiin yhteensä yli 10800 rintasyöpäpotilasta 17 randomisoidussa tutkimuksessa, jossa yhtenä ryhmänä oli säästävää leikkausta ja leikkauksen jälkeinen sädehoito ja toisena ryhmänä taas säästävää leikkausta ilman sädehoitoa. 10 vuoden seuranta tutkimuksessa todettiin sädehoidon laskevan uusiutumisen riskiä 35 prosentista 19 prosenttiin verrattuna pelkkään leikkaushoitoon. (Darby ym, 2011). Viimeaikaiset tutkimukset ovat vahvistaneet, että osapoisto yhdessä sädehoidon kanssa on yhtä turvallinen kuin rinnanpoisto. (Niinikoski ym, 2019).

Vuonna 2010 julkaistussa suomalaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa tarkasteltiin HUS:ssa tehtyjä rintasyöpäleikkauksia, jossa tarkasteltiin yhteensä 1306 potilaan rintakirurgista hoitoa. Kyseisessä tutkimuksessa 664 potilaalle tehtiin osapoisto, eli vain noin puolet soveltuivat säästävään leikkaushoitoon. (Ojala ym, 2016).

Viime vuosina suosiota on lisännyt onkoplastinen rintakirurgia. Tässä käytetään erilaisia rinnanpienennystekniikoita, jonka lisäksi tarvittaessa paikallisia kielekkeitä käyttäen muokataan rintaa. Usein tähän kuuluvat myös terveen rinnan symmetrisoivat toimenpiteet. Onkoplastisen rintakirurgian tavoitteena on poistaa kasvain siten, että esteettinen lopputulos ei kuitenkaan kärsisi. Rinnanpienennystekniikka on yksi käytetyimmistä poistomenetelmistä. Se soveltuu erityisesti isokokoisille, ptoottisille eli laskeutuneille rinnoille, joissa laajakin poisto voidaan tehdä vaarantamatta esteettistä lopputulosta. (Franceschini ym, 2012).

Eräässä suomalaisessa tutkimuksessa tarkasteltiin onkoplastista säästävää rintakirurgiaa, jossa käytettiin erinäisiä plastiikkakirurgisia tekniikoita tuumorin poistamiseen. Tällä tavoin saavutettiin esteettisesti hyvä lopputulos, tinkimättä maligniteetin poistomarginaaleista. (Niinikoski ym, 2019). Ojalan ja kumppaneiden vuonna 2016 tekemässä tutkimukseen otettiin mukaan neljää HUS:n aluesairaala, joissa tehtiin rintasyöpäleikkauksia ja näiden yhteydessä tehtyjä primäärirekonstruktioita. Tutkimuksessa todettiin onkoplastisten rintaleikkausten kattavan 21% kaikista säästävistä leikkauksista.

## **5.2. Rinnanpoisto**

Mastektomia eli koko rinnanpoisto on indisoitu, mikäli osapoistolla ei saada riittäviä tervekudsmarginaaleja tuumorin kookkuuden tai taudin laajuuden vuoksi. Esteettinen lopputulos voi kärsiä rinnan osapoistossa, mikäli tuumorialue on kookas. Tuolloin koko rinnanpoisto on parempi ratkaisu. (Rutgers, 2013). Erään hollantilaisen tutkimuksen arvion mukaan koko rinnanpoistojen osuus on n. 20% kaikista rinnanpoistojen määristä. (Nijenhuis & Rutgers, 2013). Koko rinnanpoistojen osuus saattaa lähteestä riippuen olla 30-40% kaikista tehdyistä rinnanpoistoista. (Mogal et al, 2017; Landercasper et al, 2017).

Rinnanpoistoa tarjotaan myös, mikäli sädehoito on vasta-aiheinen (Nijenhuis & Rutgers, 2013) tai potilas kuuluu korkean uusiutumISRISKIN ryhmään (Domchek, 2010).

Rinnanpoisto voidaan suorittaa erilaisilla tekniikoilla. Siinä voidaan erikseen pyrkiä joko säästämään ihoa tai vastaavasti voidaan myös poistaa ihoa. Ihoa säästävä rinnanpoisto (eng. skin sparing mastectomy) on suotuisa menetelmä välittömässä rekonstruktiossa, sillä säästetty iho mahdollistaa rinnan luonnollisen muodon säilyttämisen. (Agrawal ym, 2013). Subkutaanimastektomia eli ihonalainen rinnanpoisto voidaan tehdä myös nänniä säästäten. Kyseinen menetelmä ei lisää uusiutumISRISKIÄ, ja on siten turvallinen. Vuonna 2018 julkaistussa katsausartikkelissa tarkasteltiin yli 1200 nänniä säästävää rinnanpoistoa. Yhdessäkään tapauksessa ei todettu nännialueella uutta tuumorilöydystä 5

vuoden seurannassa. (Smith & Coopey,2018). Nänniä säästävää rinnanpoistoa harkittaessa tulisi toki ottaa huomioon tuumorin sijainti ja koko. Yleisenä ohjeistuksena suositellaan yli 2 cm etäisyyttä tuumorin sijainnista nännialueelle (Galimberti ym, 2017).

Rinta voidaan poistaa profylaktisesti eli ennaltaehkäisevästi, mikäli potilas on joko a) rintasyövälle altistavan geenimutaation kantaja, b) nuori ja lähisuvussa on runsaasti rintasyöpää c) rinnassa on aiemmin todettuja viitteitä kasvaneesta rintasyövän riskistä d) rinnan kudusrakenne vaikeuttaa seurantamahdollisuutta kuvantamismenetelmillä. (Sakorafas, 2000).

Rinnanpoistolla saattaa olla vaikutusta myös potilaan psyykkiseen hyvinvointiin, mikä tulee huomioida keskustellessa poisto- ja rekonstruktioimenetelmistä potilaan kanssa. Eräessä kyselytutkimuksessa verrattiin potilastyytyväisyyttä postoperatiivisesti eli leikkauksenjälkeisesti, joille oli tehty joko osapoisto, rinnanpoisto tai rinnanpoisto yhdistettynä rekonstruktioon. Tässä havaittiin pelkän rinnanpoiston yhteydessä esiintyvän eniten tyytymättömyyttä esteettiseen lopputulokseen sekä negatiivista ruumiinkuvaa. (Al-Ghazal ym, 2000).

### **5.3. Kainaloimenpiteet**

Kainaloimusolmukkeisiin levinneisyys on rintasyövän elossaoloennusteen kannalta yksi tärkeimmistä ennustekijöistä. Se määrittää samalla myös leikkauksenjälkeistä liitännäishoitojen tarvetta, mikäli imusolmukkeissa on metastasointia. Levinneisyyden selvittämiseksi tulisi sekä leikkausta edeltävästi että leikkauksen aikana ottaa asianmukaiset imusolmukenäytteet. Mikäli ohutneulabiopsiassa ei todeta metastasointia, niin jatkotoimena riittää rinnanpoiston yhteydessä otettava vartijaimusolmukebiopsia. Tällä tavoin vältetään laajalta imusolmukkeiden poistolta eli kainaloevakuaatiolta.

#### **5.3.1. Preoperatiivinen selvittely**

Kainalon imusolmukkeisiin metastasointi tulisi arvioida leikkausta edeltävästi. Kainalon UÄ:ssä otetaan ohutneulabiopsia imusolmukkeesta, mikäli kuvantamisen perusteella kyseessä on T1-T2- tason primaarikasvain (taulukko 1), rintasyövän puoleisen

kainaloimusolmukkeessa on paksuuntumaa, tai yhden imusolmukkeen morfologia on epäilyttävä. (Galimberti ym, 2013)

### 5.3.2. Vartijaimusolmukkeet

Rintasyövän ajatellaan leviävän vartijaimusolmukkeiden kautta.. Primääri rintasyöpäleikkauksen yhteydessä tehdyllä vartijaimusolmuketutkimuksella (eng. sentinel needle biopsy, SNB) kartoitetaan mahdollista rintasyövän levinneisyyttä kainalon alueen imusolmukkeisiin, mikäli potilaalla ei ole todettu rintasyövän imusolmukemetastasoita leikkausta edeltävästi (Agarwal ym,2016). Mikäli SNB:ssä ei todeta metastasoita, välttyy potilas kainaloimusolmukkeiden evakuaatiolta (Veronesi ym, 2003), jossa käytännössä poistetaan kaikki imusolmukkeet pieneen rintalihakseen saakka.

Vartijaimusolmukebiopsian hyötynä on se, että potilaalle ei tarvitse tehdä kainaloevakuaatiota, jolloin potilas välttyy evakuaation aiheuttamilta komplikaatioita, kuten raajan turvotukselta. Tällöin myös säästetään potilas kainaloevakuaation aiheuttamilta jälkikomplikaatioilta. (Bertozzi ym, 2017; Veronesi ym, 2003. Vahvana poikkeuksena toimii inflammatorinen rintasyöpä. Mikäli potilaalla todetaan inflammatorinen rintasyöpä, tehdään potilaalle tuolloin yleensä kainaloevakuaatio ilman SNB-tutkimusta. (Maughan ym, 2010).

### 5.3.3. Kainaloevakuaatio

Kainaloimusolmukkeisiin levinneisyys on rintasyövän elossaoloennusteen kannalta yksi tärkeimmistä ennustekijöistä. Se määrittää samalla myös leikkauksenjälkeistä liitännäishoitojen tarvetta, mikäli imusolmukkeissa on metastasoita. Levinneisyyden selvittämiseksi tulisi sekä leikkausta edeltävästi että leikkauksen aikana ottaa asianmukaiset imusolmukenäytteet. Mikäli ohutneulabiopsiassa ei todeta metastasoita, niin jatkotoimena riittää rinnanpoiston yhteydessä otettava vartijaimusolmukebiopsia. Tällä tavoin vältetään laajalta imusolmukkeiden poistolta eli kainaloevakuaatiolta. Paikallisissa taudeissa kainaloimusolmukkeiden poistolla ei saada minkäänlaista lisähyötyä hoidon ennusteen kannalta (Canavese ym, 2016). Kainaloimusolmukkeiden tyhjennys on indisoitu, jos preoperatiivisesti todetaan imusolmukemetastasoita, potilaalla on inflammatorinen rintasyöpä tai jostain syystä imsolmukebiopsian otto ei onnistu (Lyman ym, 2016).

## 6. RINNAN REKONSTRUKTIO

Rintarekonstruktion eli rinnan korjauksen tavoitteena on tarjota potilaalle rinnan välitön korjaus syöpäleikkauksen yhteydessä, jolloin potilas välttyy myös ulkoisen rintaproteesin käytöstä- Rintasyöpäpotilailla pyritään säilyttämään rinnan estetiikkaa, siten ettei se kuitenkaan estää rintasyövän liittämissä hoitojen saamista. Rintarekonstruktioita tulisi tarjota jokaiselle potilaalle, jolle suunnitellaan rinnan kokopoistoa. Korjaustoimenpiteen ajoituksesta ja käytettävistä menetelmistä tulisi keskustella potilaan kanssa jo ennen syöpähoitojen aloitusta. (Thiessen ym, 2018)

Rintarekonstruktio voidaan tehdä primääristi eli välittömästi tai sekundäärästi eli viivästetysti, riippuen potilaan rintasyövän luonteesta sekä tietenkin rekonstruktiohalukkuudesta. Rintarekonstruktioita ylipäätään voidaan tehdä joko yksivaiheisesti tai kaksivaiheisesti. Tämä riippuu sädehoidon tarpeesta, sillä nämä voivat huonontaa leikkauksen esteettistä tulosta. (Chevray, 2008). Yksivaiheisella leikkauksella tarkoitetaan rinnanpoiston tai osapoiston yhteydessä tehtävää korjausta. Kaksivaiheisessa leikkauksessa rinnan poiston yhteydessä asetetaan kudoksenvenytin ja toisessa vaiheessa tehdään lopullinen rinnan korjaus pysyvällä proteesilla tai omalla kudoksella. (Grieco ym, 2019).

Meretojan ja Suomisen tekemässä kyselytutkimuksessa tarkasteltiin primäärirekonstruktiohalukkuutta koko rinnanpoiston yhteydessä. Tämän todettiin olevan lähemmäs 30% (n=111). Nuoremmissa ikäluokissa rinnankorjaukseen halukkaiden osuus oli selkeästi suurempi. (Meretoja & Suominen, 2015). Ojalan ja kumppaneiden tekemässä tutkimuksessa todettiin välittömien rintarekonstruktioiden olevan yleisempiä suurimmissa HUS:n sairaaloissa, joissa kyseisiä leikkauksia myös tehtiin rutiininomaisesti. Siten myös hoidon keskittämällä todettiin olevan merkittävä tekijä välittömien rintarekonstruktioiden tarjoamiseen. Toki tutkimuksessa tarkasteltiin kaikkia ikäluokkia, jossa mediaani-ikä oli 62 vuotiaat (vaihteluväli 22-100 vuotiaat). (Ojala ym, 2016).

### 6.1. Rekonstruktioimenetelmät

Rintarekonstruktio on toimenpide, jonka avulla pyritään palauttamaan rinnanmuoto rinnanpoiston jälkeen. Rintarekonstruktioita voidaan tehdä proteeseilla, ekspandereilla eli kudoksenvenyttimillä, omakudoksilla eli kielekkeillä, rasvansiirroilla. Terveeseen rintaan voidaan samassa yhteydessä tehdä symmetrisiä toimenpiteitä. Tavoitteena on saada mahdollisimman luonnollinen lopputulos molempiin rintoihin.

Rekonstruktioimenetelmän valinnassa huomioidaan potilaan toiveet, rintasyövän tyyppi, ennustetekijät, mahdolliset liitännäishoidot. Omakudosrekonstruktion yhteydessä menetelmän valintaan vaikuttaa potilaan ruumiinrakenne, mahdolliset aiemmat leikkausarvet ja potilaan ammatti. Omakudosrekonstruktioita harkittaessa arvioidaan haavan parantumiseen vaikuttavia tekijöitä, joihin kuuluvat mm. potilaan ikä, painoindeksi, perussairaudet sekä lääkitykset. Näiden tekijöiden avulla arvioidaan jokaisen potilaan leikkauriskia ja mahdollisia paranemista hidastavia tekijöitä. (Petit ym, 2011)

### 6.1.1. Proteesit

Rinnankorjaukseen voidaan käyttää proteesia tuomaan muotoa ja kokoa rintaan. Proteesirinnan lopputulos saattaa olla hieman epäluonnollisempi verrattuna omakudoksiin vähäisen liikkuvuuden vuoksi. Proteesileikkauksen etuna on kuitenkin se, että ihoa säästävän leikkauksen yhteydessä voidaan laittaa proteesi paikoilleen helposti ja leikkausaikataulu on selkeästi lyhyempi kuin esim. omakudoksella tehdyillä leikkauksilla. (Grieco ym, 2017). Proteesirekonstruktioiden huonona puolena on se, että ne eivät muovaudu elämän kaaren mukana tuomiin ikääntymismuutoksiin, toisin kuin leikkaamaton rinta. (Albino ym, 2014).

Rintaproteesien käyttöön on todettu liittyvän suurentunut BIA-ALCL (breast implant associated anaplastic large cell lymphoma) -riski. Suurentunut ALCL –riski näyttää tällä hetkellä liittyvän karhennettuihin rintaproteeseihin. 1/2019 HUS:n julkaisemassa potilastiedotteessa ilmoitettiin ALCL-riskin ilmaantuvuuden olevan 1:1000-1:100000 välillä. (Dixon & Clemens, 2018).

### 6.1.2. Kudosvenyttimet

Väliaikaista kudosvenytintä eli ekspanderia voidaan käyttää rintarekonstruktiossa, kyseessä on kaksivaiheinen leikkaus. Ensimmäisessä leikkauksessa asetetaan proteesia muistuttava kudosvenytin, joka täytetään keittoliuoksella. Toisessa vaiheessa laitetaan pysyvä rintaproteesi kudosvenyttimen tilalle. Kudosvenyttimen väliaikainen käyttö soveltuu erityisesti potilaille, joille ei ole tietoa sädehoidon tarpeesta leikkaushetkellä. Mikäli sädehoidolle ei ole tarvetta, niin toimenpiteen toisessa vaiheessa voidaan suorittaa rinnankorjaus pysyvällä proteesilla tai kielekkeellä. Kudosvenytin korvataan muutaman

kuukauden jälkeen pysyvällä proteesilla tai rekonstruoidaan uusi rinta omakudoksella, jos sädehoito tarvitaan. Kudosvenyttimen asettaminen etenkin ennen proteesien laittamista on osoittautunut tarjoavan hyvän lopputuloksen, jos leikkauksen jälkeen potilas saa vielä sädehoitoa. (Grieco ym, 2018).

### 6.1.3. Kielekkeet

Kielekkeet ovat omakudoksia, jotka ovat potilaasta otettavia, verisuonitettuja kudossiirteitä. Kielekkeen avulla voidaan rakentaa poistetun rinnan tilalle rekonstruoitu rinta. Kielekkeet voidaan jakaa paikallisiin ja etäkielekkeisiin. Paikallisissa kielekkeissä ei katkaista verisuonia ja kielekkeen tunneloidaan kudospuutos alueelle. Paikallisia kielekkeitä ovat mm. LD (latissimus dorsi), TDAP (thoracodorsal artery perforator) sekä LICAP (lateral intercostal artery perforator). Edellä mainituista, ensimmäinen on lihaskieleke ihonalaiskudoksineen ja kaksi viimeistä taas ovat pelkästään ihoa ja ihonalaista kudosta. (Thiessen ym, 2018).

Etäkielekkeissä kudoksen verisuonet katkaistaan ja liitetään vastaanottaviin suoniin. Etäkielekkeitä ovat mm. DIEP, PAP, TMG ja SGAP. Nykyään käytetyin etäkieleke on DIEP (deep inferior epigastric perforator), joka on vatsalta otettavaa ihoa ja ihonalaista rasvakudosta. Aiemmin yleisessä käytössä ollut TRAM:ia (transverse rectus abdominis myocutaneous), ei enää suosita, koska kyseisessä kielekkeessä joudutaan katkaisemaan vatsan lihaksia lisäten tyräkomplikaation riskiä. (Knox ym, 2016). Etäkielekkeiden käyttö vaatii mikrokirurgista osaamista, jotta siirtokudos saadaan jälleen verisuonitettua uudelleen. Siten on myös luonnollista, että parhaimmat leikkaustulokset saavutetaan niissä sairaaloissa, joissa kyseisiä toimenpiteitä tehdään säännöllisesti (Ojala ym, 2016). Omakudosten käyttö vaatii toki potilaan osalta kyseisen kudoksen riittävyyttä, jotta siirrettävällä kudoksella saadaan haluttu tulos siten, ettei ottokohtaan muodostu merkittävää epämuodostumaa.

### 6.1.4. Rasvansiirto

Rasvansiirto on hyvä vaihtoehto pienirakenteisen rinnan muovaamiseen. Rasvan avulla voidaan tuoda rintaan lisää kokoa ilman proteesia tai mikäli proteesin päälle halutaan vielä rasvakudosta tuomaan luonnollista lopputulosta rintaan. Toki rasvansiirto myös



edellyttää sitä, että potilaalla olisi riittävästi kehorasvaa toimenpidettä varten. (Petit ym, 2011).

#### 6.1.5. Muut korjaavat toimenpiteet

Mikäli terve rinta jää kookkaammaksi kuin onkoplastisin menetelmin leikattu kontrapuolen rinta, voidaan samassa yhteydessä tehdä terveeseen rintaan reduktioplastia eli pienennysleikkaus symmetrisoivana toimenpiteenä. Tällä tavoin saadaan luonnollisen näköiset rinnat, johon potilas voi olla tyytyväinen.

### 6.2. Välitön rekonstruktio

Primäärirekonstruktio eli välitön rekonstruktio eli tehdään rinnanpoiston yhteydessä, jolloin potilas säästyy yleensä uusintaleikkauksilta. Tällöin potilaan ei tarvitse olla toistuvilla sairauspoissaoloilla, ja poliklinikkakäyntien tarve on yleensä vähäisempi. Tosin välittömällä rekonstruktioilla on todettu olevan enemmän leikkauksenjälkeisiä komplikaatioita kuin viivästetyillä korjausleikkauksilla. Eräässä tutkimuksessa tarkasteltiin sekä omakudoksilla että proteeseilla tehtyjä rekonstruktioita, ja todettiin etenkin omakudoksilla tehtyjen välittömien rekonstruktioiden olevan alttiimpia leikkauksenjälkeisille komplikaatioille. (Yoon ym, 2018).

Välittömän rinnankorjauksen lopputulokseen vaikuttaa myös leikkauksen jälkeen potilaan mahdollisesti saama sädehoito. Mikäli potilas saa sädehoidon korjausleikkauksen jälkeen, ei rinnan korjaus pelkällä proteesilla yleensä ole ensisijainen vaihtoehto suurentuneen kapselikontraktuurariskin vuoksi, ja tästä aiheutuu yleensä myös paikallista kipua rinnan korjausalueelle (Whitfield ym, 2009). Tällöin saatetaan jopa joutua suorittamaan uusintaleikkaus (Kronowitz, 2004). Omakudoksella rekonstruktoidun rinnan on todettu sietävän paremmin sädehoitoa. Leikkauksen jälkeiset mahdolliset ongelmat, kuten infektiot ja haavojen parantumisen ongelmat voivat sen sijaan siirtää mahdollisesti annettavaa sädehoitoa. (Barry & Kell, 2011).

Välitöntä rekonstruktioita ei yleensä suositella, mikäli potilaalla on yli 4 metastasoitunutta imusolmuketta, inflammatorinen rintasyöpä tai metastasointia imusolmukkeiden ulkopuolelle. Välittömän rekonstruktion suhteen on ollut aiemmin epäilyä

paikallisen uusiutumisen riskin vuoksi, koska välitöntä rekonstruktiota tehtäessä pyritään säästämään ihoa enemmän kuin tavanomaisessa rinnanpoistossa. Välitön rekonstruktio on kuitenkin todistettu toistuvasti yhtä turvalliseksi kuolleisuuden kannalta kuin viivästetty rekonstruktio. Näiden välillä ei ole todettu olevan eroa eloonjäämisennusteen kannalta. (Zhang ym, 2017).

### **6.3. Viivästetty rekonstruktio**

Sekundärirekonstruktio eli viivästetty rekonstruktio voidaan tehdä aikaisintaan 6-12 kk liitännäishoitojen päätyttyä, jolloin kudokset ovat ehtineet toipua. Seuranta-ajassa on toki sairaalakohtaisia eroja, mutta samaa aikaväliä käytetään myös OYS:ssa. Korkean uusiutumisen riskin potilaille pystytään tarjoamaan rinnankorjausleikkausta aikaisintaan 2-3v vuoden kuluttua hoitojen päättymisestä. Ennen rekonstruktioimenpidettä varmistetaan myös, ettei rintasyöpä ole ehtinyt uusia.

Viivästetyn rekonstruktion todettu hyvä puoli on pienempi komplikaatoriski (Yoon ym, 2018). Jokaisen rintasyöpäpotilaan kanssa tulisi keskustella jo heti ennen ensimmäistä leikkausta rinnan korjausmenetelmistä ja nämä tulisi kirjata potilaspapereihin. Potilaan kanssa tulee keskustella rinnan korjausleikkaukseen liittyvistä mahdollisista leikkaus- ja komplikaatoriskeistä. Jokaiselle potilaalle tarjotaan hänelle sopiva leikkausmenetelmä ja lopullinen päätös tehdään yhteisymmärryksessä potilaan ja lääkärin kanssa.

## **7. LIITÄNNÄISHOIDOT**

Rintasyövän yleistymisestä huolimatta taudin kuolleisuutta on onnistuttu vähentämään maailmanlaajuisesti. Osittain tämä on vuosien mittaan kehittyneiden liitännäishoitojen eli adjuvanttihoitojen ansiota. Liitännäishoitojen tavoitteena on vähentää uusiutumisen riskiä sekä samalla parantaa eloonjäämisosuutta. (Flatley & Dodwell, 2019).

Yli puolet rintasyövästä on estrogeenireseptori eli ER-positiivisia, mikä tarkoittaa sitä, että ne ovat estrogeeniriippuvaisia (Flatley & Dodwell, 2019). Hormonireseptoriposiitivisissa tautimuodoissa voidaan hyödyntää hormonaalisia lääkehoitoja osana liitännäishoitoja.

Tamoksifeeni on jo vuosien ajan ollut ensisijaisena lääkehoitona premenopausaalisilla naisilla, jolla on ER-positiivinen rintasyöpä. Kyseessä on antiestrogeeni, joka sitoutuu estrogeenireseptoriin ja siten estää estrogeenin vaikutuksen (Flatley & Dodwell, 2019).

Aromataasi-inhibiittoreita voidaan käyttää postmenopausaalisilla naisilla, joilla on hormonireseptoripositivinen rintasyöpä. Tämän on todettu vähentävän kasvaimen uusiutumiseriskiä. Hoidon kesto on yleensä 5 vuotta tai enemmän korkean uusiutumiseriskin omaaville potilaille (Winer ym, 2005).

Kaikista rintasyövistä HER2-positiivisia on n. 20-30%. HER2-positiivisissa rintasyövissä liitännäishoitona käytetään yleensä trastutsumabia. Trastutsumabia käytetään leikkaushoidon jälkeen vuoden ajan sytostaattihoidon rinnalla (Zardavas, 2015). Sytostaattihoidoa annetaan lähinnä levinneessä rintasyövässä tai uusiutuneessa taudissa. Siitä on todettu olevan erityisesti hyötyä reseptorinegatiivisissa rintasyövissä (Maughan ym, 2010).

## **8. TUTKIMUKSEN TARKOITUS**

Välitöntä rintarekonstruktiota voidaan tarjota potilaille, joilla on paikallinen rintasyöpä ja leikkauksen jälkeisen sädehoidon riski on pieni, tai joille tehdään suuren rintasyöpäriskin vuoksi ennaltaehkäisevä rinnanpoisto (Bertozzi ym, 2017). Mahdollisesta rinnankorjauksesta on keskusteltava potilaan kanssa yhteisymmärryksessä jo ennen leikkausta. Potilaan oma asenne ja ennakkoluulot voivat tietysti erikseen vaikuttaa kyseisen toimenpiteen valitsemiseen, mutta siihen vaikuttavat monet muutkin tekijät, kuten esimerkiksi leikkauksenjälkeiset liitännäishoidot sekä potilaan yleiskunto. Nämä tekijät lopulta määräävät miten hoito toteutuu käytännössä. Esimerkiksi eräässä Iso-Britanniassa tehdyssä tutkimuksessa havaittiin onkologien ja plastiikkakirurgien yhteismeetingien kasvattavan välittömien rekonstruktioiden määrää yhteensä n.15%:lla.

Vuonna 2016 tehdyssä tutkimuksessa selviteltiin HUS:in alueella rintasyöpäpotilaiden hoitoonpääsyyn liittyviä preoperatiivisia eli leikkausta edeltäviä viiveitä. Mediaaniodotusaika lähetteen teosta primääriin rintasyöpäleikkaukseen oli 24 vrk. Tutkimuksessa todettiin lisätutkimusten, kuten biopsioiden ja MRI-tutkimusten, viivästyttävän leikkaushoitoon pääsyä. (Ojala ym,2016). Tässä tutkimuksessa on myös tarkoitus tarkastella OYS:n rintasyöpäpotilaiden hoitoonpääsyn kestoa ja mahdollisia leikkausta edeltäviä viiveitä, ja verrata tätä Ojalan ja kumppaneiden tekemään tutkimukseen.

Välittömät rintakorjaukset ja onkoplastiset toimenpiteet ovat yleistyneet vuosien saatossa. Toki näiden yleistymisen myötä herää samalla kiinnostus tutkia välittömien rintakorjausten sekä symmetrisoivien toimenpiteiden tarjoamista rintasyöpöpotilaille OYS:ssa. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää miten ja miten paljon välittömiä rinnankorjauksia ja onkoplastisia ja symmetrisoivia toimenpiteitä on tehty OYSsissa 2015-2017. Tutkimus voi tuoda OYS:ssa toimiville plastiikkakirurgeille yleistä lisätietoa, jota voidaan jatkossa hyödyntää kliinisessä työssä.

## **9. MENETELMÄT JA AINEISTO**

Tämän tutkimuksen aineisto koostuu OYS:ssa hoidetuista rintasyöpöpotilaista vuosien 2015-2017 välisenä aikana. Tutkimukseen otettiin mukaan OYS:n plastiikkakirurgian yksikössä leikatut rintasyöpöpotilaat tuona aikana. Potilastiedot kerättiin ESKO-potilastietojärjestelmästä. Miessukupuoli toimi poissulkukriteerinä. Toimenpidekoodeina olivat rinnanpoistot (HAC10, 15 ja 20) sekä osapoistot (HAB), joiden yhteyksissä tehtiin myös korjaavat toimenpiteet.

Rekonstruktioimenetelmiin lukeutuivat omakudoksella, proteesilla, reduktioplastialla eli rinnan pienennyksillä ja mastopeksialla eli rinnan kohotuksella tehdyt korjaukset. Näiden hakemista varten toimenpidekoodeiksi valittiin HAE00,05 sekä 10 ja HAB + HAD30/40. Tarkasteltavina parametreina toimivat rinnanpoistomenetelmä, rekonstruktioimenetelmä, ikä, BMI, ennaltaehkäisevä rinnanpoisto, TNM-luokitus, rintasyövän esiintyvyys suvussa, HRT-hoito, tupakointi, asuinpaikka, perussairaudet, hoitopääsyn kesto, lähettävä yksikkö, leikkausarvion pkl-pitäjä, välittömän rekonstruktion tarjoaminen sekä halukkuus, kieleketyyppi (mikäli sellaista käytettiin) sekä mahdollisia geenimutaatioita, jotka olisivat voineet altistaa rintasyöväälle. Lisäksi myös tarkasteltiin leikkausta edeltäviä tutkimuksia ja löydöksiä, joihin kuuluivat PNB-luokitus, tuumorin koko, kuvantamismenetelmät sekä kainalostatus sekä fokaalisuus. Leikkauksen jälkeen tutkittiin jälleen PNB:tä, jonka avulla määriteltiin lopullinen TNM-luokitus. Tämän lisäksi tarkasteltiin myös mahdollisia metastaaseja sekä leikkauksenjälkeisiä komplikaatioita. Poiminta-ajo pyydettiin OYS:n arkistotiimiltä, yllämainituin yhdistelmin.

## 10. TUTKIMUSTULOKSET

Suorittamassamme haussa saimme yhteensä 30 potilasta, joille tehtiin välittömät rinnankorjaukset. Tähän ryhmään kuuluvat sekä rintasyöpäpotilaat että rintasyövän riskipotilaat. Rintasyöpäpotilaita oli kuitenkin vain 17. Näistä 13 potilaalle todettiin in situ- löydös, 4 näytteessä invasiivista kasvua. Viidellä potilaalla todettiin multifokaaliset kasvainpesäkkeet. Vain yhdellä potilaalla todettiin metastasointia, kahdella potilaalla puolestaan oli vartijaimusolmukkeissa löydökset.

Rintasyöpäpotilaiden hoitopääsyt kestot olivat keskimäärin 7 viikkoa eli selkeästi vähemmän kuin rintasyövän riskipotilailla, joilla keskimääräinen hoitopääsyt kesto oli 33 viikkoa (vaihteluväli 12 - 40 viikkoa). Ainoana poikkeuksena oli yksi rintasyöpäpotilastapaus, jossa hoitopääsyt kesto oli 92 viikkoa eli poikkeuksellisen pitkä aika (Kaavio 1). Kävi ilmi, että ensimmäisessä histopatologisessa vastauksessa todettiin fibroadenooma. Tämä kontrolloitiin mammografiolla 6kk:n jälkeen, joka 1 vuoden jälkeen kontrolloitiin seuraavan kerran. Viimeisimmässä mammografiassa löydös oli kasvanut ja tästä otettiin uusi PNB, jossa todettiin DCIS gradus 2.

Jäljelle jääneelle 13 potilaalle tehtiin ennaltaehkäisevä rinnanpoisto rintasyöväälle altistavan geenimutaation vuoksi (Taulukot 2 ja 3). Geenitutkimuksia tehtiin selektiivisesti anamneesin ja kliinisen epäilyn perusteella. Kaikista 30 potilaista viidellä potilaalla todettiin joko BRCA1 tai BRCA2- geenimutaatio, neljällä potilaalla taas muu altistava mutaatio ja viidellä potilaalla ei todettu selittäviä mutaatioita.

Kaikki kielekeleikkaukset, yhtä lukuunottamatta, tehtiin joko pelkällä LD- tai ELD-kielekkeellä. Ainoa poikkeus oli sellainen missä oikeaan rintaan tehtiin ennaltaehkäisevä koko rinnanpoisto ja samalla vasemmalle osapoisto. Tähän tarvittiin LD:n lisäksi myös etäkielekkeeksi DIEP yhteen rintaan ja toiseen rintaan asetettiin vielä proteesi.

Rinnan poistomenetelmät ja määrät	
Tmp	Määrä
HAB50	2
HAC10	1
HAC15	24
HAC20	3
Yht.	30

Taulukko 2. Tehdyt rinnan poistot menetelmien mukaan ja näiden määrät.

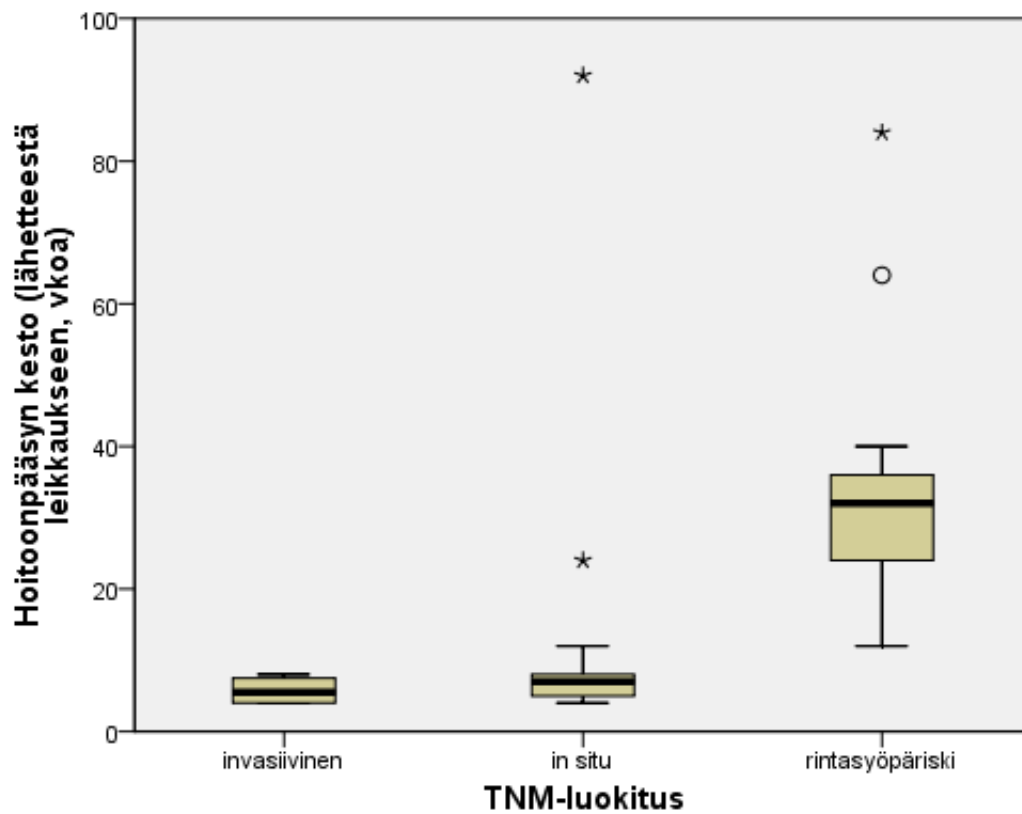
HAB50=osapoisto yhdistettynä korjaustoimenpiteeseen (potilastapauksissa pelkäästään mastopeksioita), HAC10=nänniä säästävä ihonalainen rinnanpoisto, HAC15= ihonalainen rinnanpoisto (nänni mukaan lukien) ja HAC20=rinnanpoisto (iho poistaen).

Rinnan korjausmenetelmät ja määrät	
Tmp	Määrä
HAD40	2
HAE00	12
HAE05	11
HAE10	5
Yht.	30

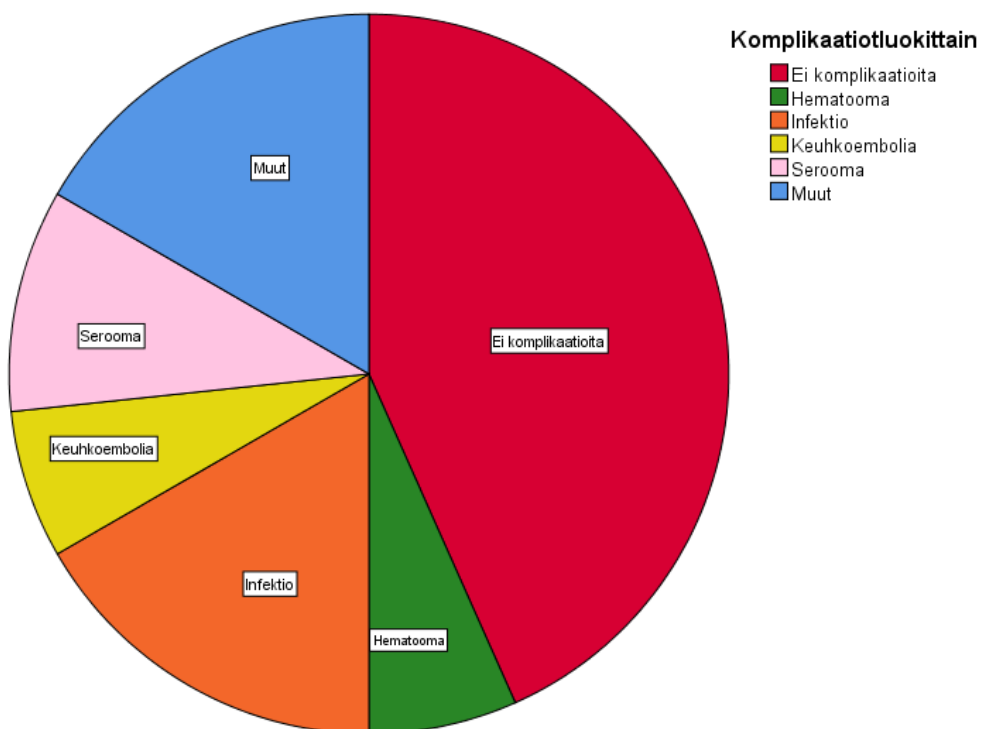
Taulukko 3. Tehdyt rinnan poisto- ja korjaustoimenpiteet sekä niiden määrät. HAD40= rinnan kohotusleikkaus, HAE00= proteesi, HAE05= omakudos liitettyä proteesiin ja HAE10=omakudos.

	Ikä (leikkaushetkellä)	BMI	Hoitoonpääsyn kesto (vkoa) N=30	Hoitoonpääsyn kesto (vkoa) rintasyöpöpotilailla. N=17
Keskiarvo	49,8	26,0	22,0	7,6
SD	10,8	4,0	23,1	4,7
Min.	29	20,3	4	4
Max.	68	33,5	92	92

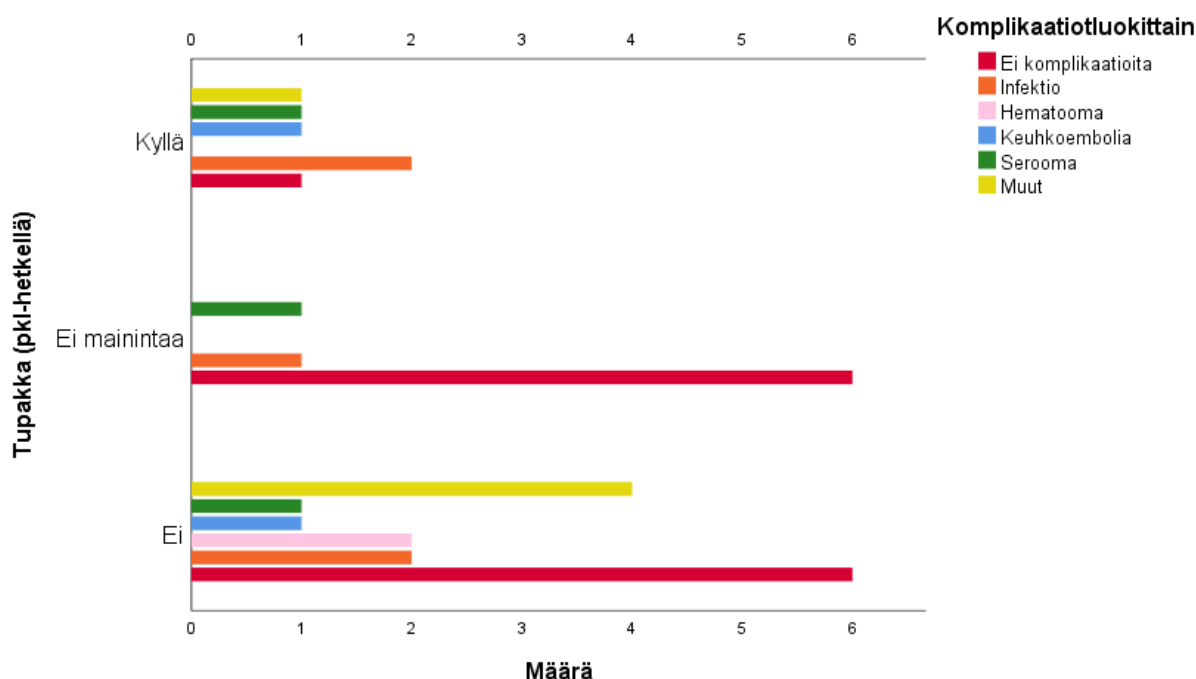
Taulukko 4. Ikään, BMI:hin ja hoitoonpääsyn kestoon liittyvät tunnusluvut.



Kaavio 1. Hoitoonpääsyn kesto viikkoina TNM-luokitukseen verraten. Hoitoonpääsyn kesto käsitti aikaa läheteestä leikkaukseen. \* ja °-merkityt kuvaavat ääriarvoja, jotka ovat selkeästi keskihajonnan ulkopuolella.



Kaavio 2. Leikkauksenjälkeiset komplikaatiot luokittain yleisyyden mukaan.



Kaavio 3. Leikkauksenjälkeiset komplikaatiot suhteessa tupakointiin (kyllä/ei tupakoi/ei mainintaa).

## 11. POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET

Ensimmäisessä poiminta-ajossa saatiin väärä tuloksia, kun ajopyyntö tulkittiin väärin arkistossa. Tämän vuoksi saatiin sekä rinnanpoistojen että rekonstruktioiden toimenpidekoodit yhdistettynä liitännäissairauksiin. Syntyi liian suuri data, jossa yhden potilaan kohdalla oli useampi toimenpide pyydetyillä koodeilla- sekä myös ICD-10- koodit, riippuen siitä oliko potilaalla liitännäissairauksia. Seuraavaksi tehtiin uusi ajo, jota ennen myöskin selitettiin asia vielä erikseen arkistosuunnittelijalta. Tällä ajolla saatiin taas hyvin niukka data, jossa vain 30 potilasta. Näistä 17 olivat rintasyöpäpotilaita. Loput 13 potilasta taas olivat rintasyövän riskipotilaita, joille tehtiin ennaltaehkäisevästi rinnanpoistot ilman todettua rintasyöpää.

Ajotulos varmistettiin vielä pyytämällä uusi ajo ja täsmentämällä hakua, mutta silti saatiin sama tulos. Otanta jäi siis hyvin niukaksi, mikä myöskin vaikutti tutkimuksen



luonteeseen. Tutkimuksessa kirjallisuuskatsaus sai siten suuremman roolin, koska kokonaisuutena (N=30) jäi yllättävän pieneksi (Taulukot 2 ja 3).

Tutkimusta varten kiinnosti erityisesti invasiiviset rintasyövät sekä in situ-muutokset sekä luonnollisesti myös näiden leikkaushoidot. Hoitopääsyn kesto oli hyvin verrattavissa Ojala ym tekemään tutkimukseen, jossa tarkasteltiin HUS:ssa hoidettuja rintasyöpäpotilaiden primäärileikkausta. HUS:ssa mediaaniodotusaika lähetteen teosta leikkaukseen oli n. 24 viikkoa, kun taas tämän tutkimuksen osalta vastaava aika oli n. 7 viikkoa (Taulukko 4).

Nämä ajat koskevat siis ainoastaan rintasyöpäpotilaita. Toki pieni otantakin tulisi ottaa tässä huomioon, joten pelkästään tämän tutkimuksen pohjalta ei voida päätellä hoitopääsyn ajan olevan lyhyempi OYS:ssa kuin HUS:n sairaaloissa.

Kokonaisuudessaan keskimääräinen ikä oli 49 vuotta, + SD± 10 vuotta. Keskimääräinen BMI oli 26. (Taulukko 4). Ylivoimaisesti käytetyin poistomenetelmä oli HAC15 eli ihonalainen koko rinnanpoisto (nänni mukaan lukien). Yleisimmät rinnankorjausmenetelmät taas olivat HAE00 eli proteesi ja HAE05 eli omakudos liitettynä proteesiin.

Rintasyöpäriskissä olevat potilaat otettiin tutkimukseen. Heillä ei joko todettu malignia löydöstä histopatologisissa näytteissä tai näytettä ei otettu, koska kuvantamisen perusteella ei ollut maligniepäilyä. Riskipotilaille kuitenkin tehtiin ennaltaehkäisevä rinnanpoisto, jonka yhteydessä tehtiin myös rinnankorjaus. Tällöin hoitopääsyyn meni keskimäärin kauemmin kuin rintasyöpäpotilailla, koska kyseisten potilaiden kohdalla leikkaus ei ole yhtä kiireinen.

Noin puolet leikkauksista olivat ilman mitään komplikaatioita. Infektiot olivat yleisimpiä komplikaatioita. Muut harvinaisemmat komplikaatiot olivat mm. dreenin irtoaminen, seroomat sekä nekroosit. (Kaavio 2). Tutkimuksen mukaan myöskään tupakointiin ei liittynyt lisääntyntä komplikaatoriskiä. Tämä on tosin epäluotettava, koska otanta sekä tupakoitsijoiden määrä jäivät hyvin pieniksi. (Kaavio 3).

Tutkimuksen selkeänä rajoitteena on datan niukkuus (N=30), jolle ei puolestaan löytynyt lopulta selitystä. Ensisijaisena syynä on voinut olla tietojenkeruuvirhe, sillä arvioitu määrä vaikuttaisi olevan suurempi kuin ajossa saatu tulos. Niukka potilasmäärä ei täysin selity toimenpidekoodien virheellisellä merkinnällä luultavasti, kun kyseessä merkittävä hajonta arvioitujen ja saatujen tulosten välillä. On myös mahdollista, että Pohjois-

Pohjanmaalla olevat pitkät välimatkat vaikuttavat potilaiden halukkuuteen läpikäydä säästävä leikkaus, jossa leikkauksen jälkeisesti tulisi vielä käydä sädehoidossa 5 viikon ajan. Korjaustoimenpiteiden tarve voi olla myös vähäisempi Pohjois-Pohjanmaalla, ulkonäölliset syyt saattavat olla vähemmän tärkeitä.

Arkistolta pyydettiin vielä kokonaisvaltainen potilasmäärä vuosilta 2015-2017, joilla oli rintasyöpädiagnoosi (ICD-10 -koodeina C50 eli rintasyöpä ja D05.1 eli tiehyensisäinen rintasyöpä), ja joille tehtiin joko osittainen tai koko rinnanpoisto (toimenpidekoodeina HAC10, HAC15, HAC20 tai HAB50). Tämän ajon mukaan OYS:ssa tehtiin vuosina 2015-2017 koko rinnanpoistoja (HAC10,15 ja 20) yhteensä 558 rintasyöpäpotilaalle sekä korjaavia osapoistoja (HAB50) yhteensä 181 rintasyöpäpotilaalle. Tämän perusteella saadut ajotulokset tutkimuksessamme eivät voi pitää paikkansa. Pienelle osalle näistä eli 28 potilaalle jouduttiin tekemään uusintaleikkaukset, mutta yhteensä leikattiin 711 eri rintasyöpäpotilasta. Poiminta-ajossa saadun tuloksen perustella välittömien rinnankorjausten määrä olisi vain 2,4%, mikä on melko epätodennäköinen osuus. Luultavasti saadut tulokset aiemmasta poiminta-ajosta olivat virheellisiä eikä kaikkia potilastapauksia saatu kiinni.

Välittömän rinnankorjauksen yleistyessä koko Suomessa, olisi suotavaa tarkastella OYS:ssa tehtyjen välittömien rinnankorjausten määrää verrattuna muihin yliopistollisiin sairaaloihin. Tämä koskee sekä rinnankorjauksia että onkoplastisia toimenpiteitä. Mikäli näiden määrät ovat tosiaan vähäisiä, niin mahdollisia syitä tulisi jatkossa tutkia lisää. Mahdollisia syitä olisi tärkeä tutkia lisää, jotta näitä toimenpiteitä voitaisiin tarjota aktiivisemmin sellaisille potilaille, joille se on hoidon kannalta myös turvallista.

#### **LÄHTEET:** (viittaustyyli Vancouver)

(1) Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017 Feb 10,;35(5):561-564.

(2) Canavese G, Bruzzi P, Catturich A, Tomei D, Carli F, Garrone E, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy Versus Axillary Dissection in Node-Negative Early-Stage Breast Cancer: 15-

Year Follow-Up Update of a Randomized Clinical Trial. *Ann Surg Oncol* 2016 08;23(8):2494-2500.

(3) Franceschini G, Terribile D, Magno S, Fabbri C, Accetta C, Di Leone A, et al. Update on oncoplastic breast surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012 Oct;16(11):1530-1540.

(5) Lin KY, Johns FR, Gibson J, Long M, Drake DB, Moore MM. An outcome study of breast reconstruction: presurgical identification of risk factors for complications. *Ann Surg Oncol* 2001 Aug;8(7):586-591.

(6) Petit JY, Lohsiriwat V, Clough KB, Sarfati I, Ihrai T, Rietjens M, et al. The oncologic outcome and immediate surgical complications of lipofilling in breast cancer patients: a multicenter study--Milan-Paris-Lyon experience of 646 lipofilling procedures. *Plast Reconstr Surg* 2011 Aug;128(2):341-346.

(7) Knox ADC, Ho AL, Leung L, Tashakkor AY, Lennox PA, Van Laeken N, et al. Comparison of Outcomes following Autologous Breast Reconstruction Using the DIEP and Pedicled TRAM Flaps: A 12-Year Clinical Retrospective Study and Literature Review. *Plast Reconstr Surg* 2016 Jul;138(1):16-28.

(8) Gill PS, Hunt JP, Guerra AB, Dellacroce FJ, Sullivan SK, Boraski J, et al. A 10-year retrospective review of 758 DIEP flaps for breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2004 Apr 01;113(4):1153-1160.

(9) Thiessen Filip, Tjalma Wiebren, Tondu Thierry. Breast reconstruction after breast conservation therapy for breast cancer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2018 /11/01;230:233-238.

(10) Sood R, Easow JM, Konopka G, Panthaki ZJ. Latissimus Dorsi Flap in Breast Reconstruction: Recent Innovations in the Workhorse Flap. *Cancer Control* 2018 Jan-Mar;25(1):1073274817744638.

(11) de Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2013 Apr;16(2):203-204.

(12) Malmartel A, Tron A, Caulliez S. Accuracy of clinical breast examination's abnormalities for breast cancer screening: cross-sectional study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019 Jun;237:1-6.

(13) Galimberti V, Vicini E, Corso G, Morigi C, Fontana S, Sacchini V, et al. Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: Review of aims, oncological safety and contraindications. *Breast* 2017 Aug;34 Suppl 1:S82-S84.

(14) Fancellu A, Turner RM, Dixon JM, Pinna A, Cottu P, Houssami N. Meta-analysis of the effect of preoperative breast MRI on the surgical management of ductal carcinoma in situ. *Br J Surg* 2015 Jul;102(8):883-893.

(15) Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative Magnetic Resonance Imaging in Breast Cancer: Meta-Analysis of Surgical Outcomes. *Annals of Surgery* 2013 February;257(2):249.

(16) Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017 09 12;;318(10):918-926.

(17) Weigel MT, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. *Endocr Relat Cancer* 2010 Dec;17(4):245.

(18) Nottegar A, Veronese N, Senthil M, Roumen RM, Stubbs B, Choi AH, et al. Extra-nodal extension of sentinel lymph node metastasis is a marker of poor prognosis in breast cancer patients: A systematic review and an exploratory meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2016 Jul;42(7):919-925.

(19) Barton MB, Harris R, Fletcher SW. Does This Patient Have Breast Cancer?: The Screening Clinical Breast Examination: Should It Be Done? How? *JAMA* 1999 /10/06;282(13):1270-1280.

(20) Francken AB, Schouten PC, Bleiker E, Linn SC, Rutgers EJ. Breast cancer in women at high risk: The role of rapid genetic testing for BRCA1 and -2 mutations and the consequences for treatment strategies. *The Breast* 2013 /10/01;22(5):561-568.

- (21) McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000 Sep;321(7261):624-628.
- (22) Meretoja T, Suominen E. Demand for plastic surgical operations after primary breast cancer surgery. *Scand J Surg* 2015 Sep 1;94(3):211-215.
- (23) Zardavas D, Fouad TM, Piccart M. Optimal adjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer in 2015. *Breast* 2015 Nov;24 Suppl 2:143.
- (24) Chesney TR, Yin JX, Rajaei N, Tricco AC, Fyles AW, Acuna SA, et al. Tamoxifen with radiotherapy compared with Tamoxifen alone in elderly women with early-stage breast cancer treated with breast conserving surgery: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2017 04;123(1):1-9.
- (25) MJ Flatley, DJ Dodwell. Adjuvant treatment for breast cancer. *Surgery (Oxford)* 2019 /03/01;37(3):176-180.
- (26) Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004 Jul 15;22(14):2942-2953.
- (27) Park H, Kim LS. The Current Role of Vacuum Assisted Breast Biopsy System in Breast Disease. *Journal of Breast Cancer* 2011 Mar 1;14(1):1-7.
- (28) Fornage BD. The role of sonography in staging invasive breast cancer. *European Journal of Radiology* 2012 /09/01;81:S41-S44.
- (29) Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005 Jan 20;23(3):619-629.
- (30) Bertozzi N, Pesce M, Santi P, Rapisio E. One-Stage Immediate Breast Reconstruction: A Concise Review. *BioMed Research International* 2017 Oct 2;2017:1-12.

(31) Galimberti V, Cole BF, Zurrída S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013 Apr;14(4):297-305.

(32) Grieco MP, Simonacci F, Bertozzi N, Grignaffini E, Raposio E. Breast reconstruction with breast implants. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis* 2019 Jan 15;;89(4):457-462.

(33) Whitfield GA, Horan G, Irwin MS, Malata CM, Wishart GC, Wilson CB. Incidence of severe capsular contracture following implant-based immediate breast reconstruction with or without postoperative chest wall radiotherapy using 40 Gray in 15 fractions. *Radiotherapy and Oncology* 2009 January 1;;90(1):141-147.

(34) Barry M, Kell M. Radiotherapy and breast reconstruction: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2011 May;127(1):15-22.

(35) Lindford A, Meretoja T, von Smitten K, Jahkola T. Skin-Sparing Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction in the Management of Locally Recurrent Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2010 Jun;17(6):1669-1674.

(36) Zhang P, Li C-, Wu C-, Jiao G-, Yan F, Zhu H-, et al. Comparison of immediate breast reconstruction after mastectomy and mastectomy alone for breast cancer: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2017 Feb;43(2):285-293.

(37) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrída S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003 Aug 07;;349(6):546-553.

(38) Maughan, Karen L., MD|Lutterbie, Mark A., MD|Ham, Peter S., MD. Treatment of Breast Cancer. *American Family Physician* 2010 Jun 1;;81(11):1339-1346.

(39) Agarwal G, Rajan S, Gambhir S, Lal P, Krishnani N, Kheruka S. A Comparative Validation of Primary Surgical Versus Post-neo-adjuvant Chemotherapy Sentinel Lymph Node Biopsy for Stage III Breast Cancers. *World J Surg* 2016 Jul;40(7):1583-1589.

(40) Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *The Lancet* 2011 Oct 11,;378(9804):1707-1716.

(41) Sakorafas GH, Tsiotou AG. Prophylactic mastectomy; evolving perspectives. *European Journal of Cancer* 2000 /03/01;36(5):567-578.

(42) Smith BL, Coopey SB. Nipple-Sparing Mastectomy. *Advances in Surgery* 2018 /09/01;52(1):113-126.

(43) Agrawal A, Sibbering DM, Courtney C-. Skin sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: A review. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2013 Apr;39(4):320-328.

(44) Domchek SM, Friebel TM, Rebbeck TR. Association of Risk-Reducing Surgery With Cancer Risks and Mortality in BRCA Mutation Carriers—Reply. *JAMA* 2010 Dec 22,;304(24):2695-2696.

(45) Khan F, Amatya B, Pallant JF, Rajapaksa I. Factors associated with long-term functional outcomes and psychological sequelae in women after breast cancer. *The Breast* 2012 June 1,;21(3):314-320.

(46) Dantas de Oliveira, Nayara Priscila, Guedes TSR, Holanda AM, Reis MA, da Silva CP, Rocha e Silva, Barbara Layse, et al. Functional Disability in Women Submitted to Breast Cancer Treatment. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2017 May 1,;18(5):1207-1214.

(47) Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013 /09/01;24(9):2206-2223.

(48) Nijenhuis MV, Rutgers EJ. Who should not undergo breast conservation? *The Breast* 2013 /08/01;22:S110-S114.

(49) Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, Bethke KP, Rademaker AW, Ko CY, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009 Jun 20;;27(18):2946-2953.

(50) Stovgaard ES, Nielsen D, Hogdall E, Balslev E. Triple negative breast cancer – prognostic role of immune-related factors: a systematic review. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden) 2018 Jan;57(1):74-82.

(51) Orucevic A, Chen J, McLoughlin JM, Heidel RE, Panella T, Bell J. Is the TNM Staging System for Breast Cancer Still Relevant in the Era of Biomarkers and Emerging Personalized Medicine for Breast Cancer – An Institution's 10-year Experience. *The Breast Journal* 2015 Jan 20;;21(2):147-154.

(52) Plichta JK, Campbell BM, Mittendorf EA, Hwang ES. Anatomy and Breast Cancer Staging: Is It Still Relevant? *Surg Oncol Clin N Am* 2018 01;27(1):51-67.

(53) Kronowitz SJ, Hunt KK, Kuerer HM, Babiera G, McNeese MD, Buchholz TA, et al. Delayed-immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2004 May;113(6):1617-1628.

(54) de Jong D, Vasmel WLE, Paul de Boer J, Verhave G, Barbé E, Casparie MK, et al. Anaplastic Large-Cell Lymphoma in Women With Breast Implants. *JAMA* 2008 Nov 5;;300(17):2030-2035.

(55) Yoon AP, Qi J, Brown DL, Kim HM, Hamill JB, Erdmann-Sager J, et al. Outcomes of immediate versus delayed breast reconstruction: Results of a multicenter prospective study. *The Breast* 2018 /02/01;37:72-79.

(56) Gougoutas AJ, Anderson BO. One-stage versus two-stage breast reconstruction: prudence in surgical decision-making. *The Lancet Oncology* 2017 /02/01;18(2):166-167.

(57) Albino FP, Patel KM, Smith JR, Nahabedian MY. Delayed versus Delayed-Immediate Autologous Breast Reconstruction: A Blinded Evaluation of Aesthetic Outcomes. *Arch Plast Surg* 2014 May;41(3):264-270.



(58) Niinikoski L, Leidenius MHK, Vaara P, Voynov A, Heikkilä P, Mattson J, et al. Resection margins and local recurrences in breast cancer: Comparison between conventional and oncoplastic breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol* 2019 Feb 11,;45(6):976-982.

(59) Chevray PM. Timing of breast reconstruction: immediate versus delayed. *Cancer J* 2008 Jul-Aug;14(4):223-229.

(60) Al-Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey RW. Comparison of psychological aspects and patient satisfaction following breast conserving surgery, simple mastectomy and breast reconstruction. *European Journal of Cancer* 2000 October 1,;36(15):1938-1943.

(61) Ojala K, Meretoja TJ, Mattson J, Salminen-Peltola P, Leutola S, Berggren M, et al. The quality of preoperative diagnostics and surgery and their impact on delays in breast cancer treatment – A population based study. *The Breast* 2016 /04/01;26(April 2016):80-86.

(62) Mogal H, Clark C, Dodson R, Fino N, Howard-McNatt M. Outcomes After Mastectomy and Lumpectomy in Elderly Patients with Early-Stage Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2016;24(1):100-107.

(63) Landercasper J, Ramirez L, Borgert A, Ahmad H, Parsons B, Dietrich L et al. A Reappraisal of the Comparative Effectiveness of Lumpectomy Versus Mastectomy on Breast Cancer Survival: A Propensity Score–Matched Update From the National Cancer Data Base (NCDB). *Clinical Breast Cancer*. 19. 10.1016/j.clbc.2019.02.006.