

Johanna Mattson ja Leena Vehmanen

Miehen rintasyöpä

Rintasyöpä on miehillä harvinainen. Sairauden diagnoosi saattaa viivästyä, koska lääkäri tai potilas eivät osaa sitä epäillä. Käytettävissä oleva tieto perustuu taudin harvinaisuuden vuoksi pieniin takautuviin aineistoihin. Miesten rintasyöpää hoidetaan pääosin samoin periaattein kuin naisten rintasyöpää, mutta muutamia erityispiirteitä on hyvä tietää. Rintasyöpään sairastunut mies tulisi aina ohjata perinnöllisyyselvityksiin, koska syöpäriskiä lisäävät periytyvät mutaatiot ovat tavallisempia kuin naisten rintasyövässä. Valtaosa miesten rintasyövästä on hormonireseptoriposiitiivisia. Hormonihoidoista paras teho sekä varhaisvaiheen että edenneissä tapauksissa on antiestrogeeni tamoksifeenilla.

Miesten rintasyöpiä on vain 0,5–1 % kaikista uusista rintasyöpätapauksista. Rintasyövän esiintyvyys lisääntyy kuitenkin miehilläkin. Vuonna 2013 Suomessa todettiin 33 miesten ja 4 808 naisten rintasyöpää. Rintasyöpä todetaan miehillä keskimäärin 5–10 vuotta vanhempana kuin naisilla. Useimmat rintasyöpään sairastuvista miehistä ovat yli 60-vuotiaita, mutta tautia tavataan jopa alle 35-vuotiailla (1). Miehen rintasyövän ennuste on aktiivisten hoitojen myötä parantunut ja on nykyään samanlainen kuin vastaavan levinneisyysasteen ja alatyypin rintasyöpään sairastuneilla naisilla.

Riskitekijät

Valtaosalla rintasyöpään sairastuneista miehistä ei ole todettavissa mitään selittäviä taustatekijöitä, mutta joitakin riskitekijöitä tunnetaan (2). Autosomissa vallitsevasti periytyvät mutaatiot *BRCA1*- ja erityisesti *BRCA2*-geenissä moninkertaistavat miehen riskin sairastua rintasyöpään. Miehen elinikäinen rintasyöpäriski on 1,8 % *BRCA1*-mutaation ja 8,3 % *BRCA2*-geenimutaation kantajalla (3). *BRCA2*-mutaatiota kantaa suomalaisista rintasyöpää sairastavista miespotilaista 8 %, ja jos sukuhistoria viittaa periytyvään rinta- tai munasarjasyöpäriskiin, jopa 44 % (4). Kaikki rintasyöpään sairastuneet miehet tulisivat ohjata perinnöllisyyslääkärin konsultaatioon.

Suurentunut elimistön estrogeeni-androgeenisuhde on miesten rintasyövän tunnettu riskitekijä. Estrogeeniylimäärä voi syntyä ylipainon, runsaan alkoholin käytön ja maksakirroosin sekä joskus lääkkeiden (estrogeeni, finasteridi) käytön myötä. Klinefelterin oireyhtymässä miehellä on ylimääräinen X-kromosomi (47, XXY). Oireyhtymään voi liittyä kivesatrofiaa, hedelmättömyyttä ja gynekomastiaa. Kohonneiden estrogeenipitoisuuksien myötä Klinefelterin oireyhtymä lisää myös miehen riskiä sairastua rintasyöpään (5). Jotkin kivessairaudet kuten kivistulehdus ja laskeutumattomat kivekset saattavat myös lisätä rintasyöpäriskiä.

Aiempi rintakehän sädehoito lisää riskiä sairastua rintasyöpään. Erityisesti lapsuuden tai nuoruuden syövä yhteydessä alle 30 vuoden iässä annettu sädehoito lisää rintasyöpäriskiä.

Oireet, diagnostiikka ja levinneisyys

Kyhmy rinnassa on yleensä ensioire (6). Myös sisäänvetäytynyt nänni, rinnan kipu, nännierite tai haavauma ja joskus kainalon imusolmuke-suurentuma saattavat johtaa diagnoosiin. Miehen rintasyöpä saa alkunsa rintarauhasen sentraalisista tiehyistä, joten kasvaimen tavallisin sijainti on retroareolaarinen. Hyvänlaatuisista erotusdiagnostisista syistä tavallisimpia ovat gynekomastia eli tyypillisesti molemminpuolinen rintarauhasen liikkakasvu, märkäpesäke, lipooma tai muu hyvänlaatuinen kasvain. Mie-

Ydinasiat

- ▶ Miesten rintasyöpiä on 0,5–1 % kaikista rintasyöpätapauksista.
- ▶ Suomalaisista miespuolisista rintasyöpäpotilasta 8 % kantaa *BRCA2*-geenin mutaatiota.
- ▶ Lähes kaikki miesten rintasyövät ovat hormonireseptoripositiivisia.
- ▶ Miehillä antiestrogeni tamoksifeenia käytetään sekä varhaisvaiheen että edenneen rintasyövän hoidossa.

hen rintarauhasessa tavataan harvinaisina myös pahanlaatuisia pehmytkudoskasvaimia (7).

Kyhmy miehen rinnassa pitää aina tutkia. Rinnan kaikukuvas ja paksuneulabiopsia ovat ensisijaiset tutkimukset. Mammografialöydös on poikkeava jopa 90 %:lla rintasyöpää sairastavista miehistä, ja mammografia on hyödyllinen esimerkiksi gynekomastian ja syövän erotusdiagnostiikassa. Levinneisyys luokitellaan samoin kuin naistenkin rintasyövässä TNM-luokitusta (tumor, nodes, metastasis) käyttämällä. Metastasoinnin varalta tutkitaan verestä kasvainmerkkiaineet ja tehdään vartalon tietokonetomografia sekä tarvittaessa luustokartta potilaille, joilla on etäpesäkkeisiin viittaavia oireita tai joiden rintasyöpä on yli 5 cm:n kokoinen tai kainaloimusolmukkeisiin levinnyt.

Miehen rintasyövän diagnoosi voi viivästyä, koska tautia ei osata epäillä. Tuoreessa yli 800 miespuolista rintasyöpäpotilasta käsittäneessä raportissa kuitenkin yli puolet tapauksista todettiin paikallisina ilman levinneisyyttä alueelisiin imusolmukkeisiin (8).

Patologia

Miehen rintasyöpä on solukuvaltaan yleensä duktaalinen. Rintakudoksen rakenteen vuoksi lobulaarinen rintasyöpä on miehillä harvinaisempi kuin naisilla (9).

Valtaosa, eri aineistojen mukaan 82–99 %, miesten rintasyövästä on hormonireseptoripositiivisia eli ne ilmentävät joko estrogeeni-

reseptoria, progesteronireseptoria tai molempia. Suurin osa miesten rintasyövästä ilmentää vahvasti myös androgeenireseptoreita. *HER2*-kasvutekijägeenin monistumista esiintyy miespotilailla harvemmin (7–15 %) kuin naispotilailla (15 %). Niin sanottuja kolmoisnegatiivisia syöpiä, jotka eivät ilmennä kumpaakaan hormonireseptoria eivätkä ole *HER2*-monistuneita, on 1–4 % miesten ja 10–20 % naisten rintasyövästä (8,10).

Leikkaushoito

Rintasyövän leikkaushoidon päämääränä on poistaa rinnasta kasvain riittävin tervekkudosmarginaalein ja kainalosta mahdolliset imusolmuke-etäpesäkkeet. Leikkauksella pyritään minimoimaan kasvaimen uusiutumiskasvaimen laajuus rinnassa ja taudin levinneisyys imusolmukkeisiin.

Miehen rintasyövän tavallisin leikkausmuoto on muunneltu radikaali mastektomia eli rintarauhasen täydellinen poisto (11). Rintakudosta säästävä leikkaus tulee harvoin kyseeseen kasvaimen sentraalisen sijainnin ja rintarauhasen pienen koon vuoksi.

Mikäli kainalossa ei ole leikkausta edeltävissä tutkimuksissa todettu etäpesäkkeitä, voidaan imusolmuketilanne selvittää vartijaimusolmuketutkimuksella (12). Satunnaistettuja tutkimuksia vartijaimusolmukebiopsian riittävydestä miehen rintasyövässä ei ole tehty, mutta naisten rintasyövässä näyttö tämän toimenpiteen luotettavuudesta on vahva.

Vartijasolmukebiopsian jälkeen yläraajaturvotusta, kipua ja liikerajoituksia esiintyy vähemmän kuin kainaloevakuaation yhteydessä. Mikäli vartijaimusolmukkeet ovat terveet, laajempaa kainaloleikkausta ei tarvita. Jos vartijaimusolmukkeista löytyy etäpesäkkeitä, edetään yleensä kainaloevakuaatioon naisten rintasyövän leikkaushoidon periaatteita noudattaen.

Liitännäishoito

Sädehoidon on osoitettu vähentävän rintasyövän paikallisia uusiutumia, pidentävän taudintonta elinaikaa ja vähentävän rintasyöpäkuol-

leisuutta naisilla. Miesten rintasyövän sädehoidosta ei ole tehty satunnaistettuja tutkimuksia, mutta hoito suunnitellaan ja toteutetaan samojen periaatteiden mukaan kuin naisilla. Leikkauksenjälkeistä sädehoitoa suositellaan säästävän rintaresektion jälkeen sekä alueellisten imusolmuke-etäpesäkkeiden ja kookkaiden iholle tai rintakehälle edenneiden kasvainten yhteydessä (11).

Liitännäislääkehoito vähentää rintasyövän uusiutumiskäyttöä ja rintasyöpäkuolleisuutta. Rintasyöpää sairastavien miespotilaiden lääkehoidon tarve arvioidaan levinneisyyden ja kasvaimen biologisten ominaisuuksien mukaan kuten naispotilaidenkin. Tärkeimmät uusiutumisvaaraa ennustavat tekijät ovat kasvaimen levinneisyys imusolmukkeisiin ja suuri koko.

Miehen hormonireseptori-positiivisen kasvaimen liitännäishoito on antiestrogeeni tamoksifeeni viiden vuoden ajan (13). Kuten naisillakin, suuren uusiutumiskäyttöön rintasyövässä hormonihoidon jatkamista voidaan harkita jopa kymmenen vuoden ajaksi. Tamoksifeenista voi aiheutua miehelle haittavaikutuksina libidon heikkene- mistä, impotenssia, kuumia aaltoja, mielialan vaihtelua, lihomista ja väsymystä (TAULUKKO). Tamoksifeeni lisää laskimotukosten riskiä. Vähintään 20 % miehistä keskeyttää tamoksifeenihoitoon haittojen vuoksi (14). Takautuvassa selvityksessä tamoksifeenin lopettaminen enenaikaisesti lyhensi rintasyöpää sairastavien miesten tauditonta ja kokonaiselossaoloaika (15).

Mikäli tamoksifeeni on vasta-aiheinen, harkitaan aromataasinestäjän käyttöä yhdistettynä kemialliseen kastratioon LHRH-analogilla. Tämän yhdistelmähoitoon tavallisimpia haittoja ovat impotenssi, hikoilu, nivel- ja lihasvaivat sekä luuntiheyden pieneneminen. Miehillä aromataasinestäjä ei yleensä käytetä yksinään, koska 20 % estrogeenista muodostuu kivessä aromataasientsyymistä riippumatta (16). Aromataasinestäjät ovat miesten rintasyövän liitännäishoidossa toistaiseksi kokeellista hoitoa, ja niiden teho vaikuttaa tamoksifeenia heikommalta (17).

Jokainen rintasyöpään sairastunut miespotilas tulee lähettää geneet- tisiin tutkimuksiin.

Solunsalpaajahoidon käyttöaiheet ja toteutus ovat miehillä samanlaiset kuin naisilla (13). Suomessa käytetään tavallisimmin kolmen do- setakselihoidon ja kolmen CEF-hoidon (syklo- fosfamidi, epirubisiini ja fluorourasiili) yhdis- telmää. HER2-positiivisten kasvainten hoitoon liitetään vasta-aine trastutsumabi. Potilaan ikä, muut sairaudet ja yleiskunto voivat rajoittaa näiden raskaampien liitännäishoitosten käyttöä.

Seuranta ja kuntoutus

Miehen rintasyövän ennuste on aktiivisten hoi- tojen myötä parantunut ja samanlainen kuin vastaavan levinneisyysasteen ja alatyypin rinta- syöpään sairastuneilla naisilla (18). Seuranta- kin suunnitellaan samojen periaatteiden mukaisesti kuin naisilla. Kuvantamistut- kimuksina käytetään mam- mografiaa ja kaikukuvausta.

Paikallishoitosten jälkeen voi esiintyä leikkausalueen ja

yläraajan turvotusta tai heikkoutta, joiden hoi- toon voidaan tarvita fysioterapiaa, lymfahoitoa ja apuvälineitä (tukihäiriö ja tukihansikas).

Miehen rintasyöpä on harvinainen sairaus, eikä vertaistukea välttämättä ole saatavilla. Rintasyöpään sairastuminen, mastektomiaan liittyvät muutokset ruumiinkuvassa sekä hor- monihoidon haittavaikutukset voivat aiheuttaa miehillekin merkittävää kuormitusta ja psyyk- kisen tuen tarvetta.

TAULUKKO. Tamoksifeenin haittavaikutuksia miehillä.

Mielialaoireet
Ärtyisyys, masennus
Sukupuolielämän ongelmat
Libidon heikkeneminen
Erektiohäiriö
Painonnousu
Hikoilu ja kuumat aallot
Uupumus
Unettomuus
Lihaskäykät
Kognitiiviset oireet
Laskimotukokset

Levinneen rintasyövän lääkehoito

Levinnyttä rintasyöpää sairastavan miehen hoito suunnitellaan yksilöllisesti. Hoidon valintaan vaikuttavat potilaan ikä ja yleiskunto, mahdolliset liitännäislääkehoidot, levinneeseen syöpään liittyvä tautitaakka ja syövän etenemisnopeus. Hoidolla saavutetaan parhaimmillaan syövän etenemisen pysähtyminen kuukausiksi tai vuosiksi, etäpesäkkeiden kutistuminen, sairaudesta aiheutuvien oireiden väheneminen, elämänlaadun koheneminen ja potilaan elinajan pidentyminen (19).

Solunsalpaajahoitoja ja HER2-positiivisen syövän täsmälääkkeitä käytetään samoin periaattein kuin naisten levinneessä rintasyövässä. Tamoksifeeni on miehen hormonireseptori-positiivisen rintasyövän ensisijainen hormonihoito levinneessäkin taudissa. Mikäli syöpä on edennyt tamoksifeenihoidon aikana, hormonaalisia hoitovaihtoehtoja ovat LHRH-analogi, sen ja antiandrogenin tai aromataasinestäjän yhdistelmä, antiestrogeeni fulvestrantti ja progestiinit (13,16,20).

Potilastapauksia

Potilas 1 on reumaa sairastava mies, joka sairastui rintasyöpään 62-vuotiaana. Tuumori oli alle 20 mm:n kokoinen, hormonireseptori-positiivinen ja HER2-negatiivinen. Mastektomian ja sädehoidon jälkeen aloitettiin LHRH-analogi- ja letrotsolilääkitykset, jotka keskeytyivät pian haittavaikutusten vuoksi. Kahdeksan vuoden kuluttua primaarihoidosta todettiin ruokatorvioireiden tutkimuksissa etäpesäkkeitä ruokatorven limakalvolla sekä luustossa. Potilas sai hyvän vasteen ruokatorvietäpesäkkeiden sädehoitoon sekä muutaman kuukauden paklitaksisolunsalpaajahoitoon. Suotuisa hoitovaste jatkui kolme vuotta tamoksifeenilääkityksen ajan. Sittemmin potilas on saanut hormonihoitona aromataasinestäjän ja LHRH-analogin yhdistelmää ja solunsalpaajahoitoina doksorubisiinia sekä kapesitabiinia. Paras hoitovaste on saatu hormonihoitoihin, ja nykyinen potilaan hyvin siedämä ja stabiloivan hoitovasteen tuottanut fulvestrantti on ollut käytössä vuoden ajan. Yksi potilaan sisarista sairastui 50-vuotiaana rintasyöpään. Potilaan aikanaan keskeytyneet perinnöllisyys selvitykset on käynnistetty uudelleen.

Potilas 2 on vuonna 1963 syntynyt aiemmin varsin terve mies. Alkuvuodesta 2011 hän huomasi oikeassa rinnassaan kyhmyä ja hakeutui tutkimuksiin. Kyhmy osoittautui rintasyöväksi, joten edettiin mastektomiaan ja kainaloevakuatioon. Kasvain oli 20 mm:n kokoinen, hormonireseptori-positiivinen sekä HER2-negatiivinen, ja kainalosta löytyi etäpesäkkeitä kuudessa imusolmukkeessa. Liitännäishoitona potilas sai solunsalpaaja- ja sädehoidon, ja tamoksifeeni aloitettiin suunnitelmalla vähintään viiden vuoden hoitajakso. Tamoksifeenista on seurannut haittavaikutuksina mielialan laskua, ärtyisyyttä ja väsymystä, joihin venlafaksiini on auttanut. Suvussa ei ole tiedossa rinta- tai munasarjasyöpää, eikä geenitesteissä ole löytynyt selittävää mutaatiota.

Potilas 3 on aiemmin terve mies, jonka vasemmassa rinnassa esiintyi 28-vuotiaana ajoittaista kipua. Sittemmin nännin alle ilmaantui kyhmy ja potilas hakeutui tutkimuksiin. Kaikukuvauksessa näkyi niukkakaikuisen muutos, josta paksuneulabiopsiassa löytyi duktaalista karsinoomaa sekä karsinooman esiastetta. Tehtiin mastektomia ja vartijaimusolmukebiopsia, ja rinnasta löytyi 9 mm:n ja 7 mm:n kokoiset, niukasti hormonireseptori-positiiviset ja HER2-negatiiviset syöpäpesäkkeet. Vartijaimusolmukkeet olivat terveet. Liitännäishoidoksi annettiin solunsalpaajia, ja niiden jälkeen aloitettiin tamoksifeeni. Tamoksifeenista koitui haittavaikutuksena lyhykestoinen mielialan lasku, joka ei edellyttänyt hoitoa. Suvussa isänäiti oli sairastunut rintasyöpään 48-vuotiaana ja äidinäiti mahakarsinoomaan noin 60-vuotiaana. Potilas kieltäytyi perinnöllisyys selvityksistä.

Lopuksi

Miehen rintasyöpä on harvinainen sairaus, jota tulee kuitenkin osata epäillä yhtenä erotusdiagnostisena vaihtoehtona miehen rintakyhmyä selvittelyssä. Miehen rintasyöpää hoidetaan pääosin samoin periaattein kuin naisten rintasyöpää. Suurimpana erona naisten hoitokäytäntöihin on aromataasinestäjien vähäisempi käyttö. Aromataasinestäjät ovat miesten liitännäishoidossa kokeellista hoitoa, ja ne pitää sairauden kaikissa vaiheissa yhdistää kemialliseen kastraatioon. Hoitosuositusten mukaisten hoitojen myötä miesten rintasyövän ennuste on parantunut yhtä hyväksi kuin naisten. Jokainen rintasyöpään sairastunut miespotilas tulee lähettää geneettisiin tutkimuksiin. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Suomen syöpärekisteri [verkkosivu]. <http://www.cancer.fi/syoparekisteri/>.
2. Brinton LA, Richesson DA, Gierach GL, ym. Prospective evaluation of risk factors for male breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1477–81.
3. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1811–4.
4. Syrjäkoski K, Kuukasjärvi T, Waltering K, ym. BRCA2 mutations in 154 Finnish male breast cancer patients. *Neoplasia* 2004;6:541–5.
5. Brinton LA. Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr* 2011;100:814–8.
6. Liukkonen S, Saarto T, Mäenpää H, Sjöström-Mattson J. Male breast cancer: a survey at the Helsinki University Central Hospital during 1981–2006. *Acta Oncol* 2010;49:322–7.
7. Lattin GE Jr, Jesinger RA, Mattu R, Glassman LM. From the radiologic pathology archives: diseases of the male breast: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2013;33:461–89.
8. Cardoso F, Bartlett J, Slaets L, ym. Characterization of male breast cancer: first results of the EORTC10085/TBCRC/BIG/NABCG international male BC program. San Antonio: Breast Cancer Symposium (SABCS) 2014.
9. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004;101:51–7.
10. Chavez-Macgregor M, Clarke CA, Lichtensztajn D, Hortobagyi GN, Giordano SH. Male breast cancer according to tumor subtype and race: a population-based study. *Cancer* 2013;119:1611–7.
11. Cutuli B, Le-Nir CC, Serin D, ym. Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73:246–54.
12. Maráz R, Boross G, Pap-Szekeres J, ym. The role of sentinel node biopsy in male breast cancer. *Breast Cancer* 2016;23:85–91.
13. Ottini L, Palli D, Rizzo S, Federico M, Bazan V, Russo A. Male breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73:141–55.
14. Pemmaraju N, Munsell MF, Hortobagyi GN, Giordano SH. Retrospective review of male breast cancer patients: analysis of tamoxifen-related side-effects. *Ann Oncol* 2012;23:1471–4.
15. Xu S, Yang Y, Tao W, ym. Tamoxifen adherence and its relationship to mortality in 116 men with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136:495–502.
16. Zagouri F, Sergentanis TN, Azim HA Jr, Chrysikos D, Dimopoulos MA, Psaltopoulou T. Aromatase inhibitors in male breast cancer: a pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;151:141–7.
17. Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, ym. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:465–70.
18. Marchal F, Salou M, Marchal C, Lesur A, Desandes E. Men with breast cancer have same disease-specific and event-free survival as women. *Ann Surg Oncol* 2009;16:972–8.
19. Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n työryhmä. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2013. Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2013. <http://rintasyoparyhma.yhdistysavain.fi/hoitosuositus/>.
20. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Dimopoulos MA, Psaltopoulou T. Fulvestrant and male breast cancer: a pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149:269–75.

JOHANNA MATTSON, dosentti, ylläkäri

LEENA VEHMANEN, LT, erikoislääkäri

HYKS Syöpäkeskus

SIDONNAISUUDET

Johanna Mattson: Asiantuntijapalkkio (Amgen, Bayer, Roche, Teva Group), luentopalkkio (Astra Zeneca, Novartis, Roche), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (GSK, Novartis, Otsuka Pharma, Pierre Fabre, Roche)
Leena Vehmanen: Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Pfizer, Astellas, Roche)

SUMMARY

Male breast cancer

Breast cancer is rare in men. Diagnosis of the illness may be delayed due to the fact that the doctor and the patient fail to suspect it. Male breast cancer is treated mainly on the same principles as female breast cancer. A man affected with breast cancer should always be directed to genetic testing, as inherited mutations increasing the risk of developing cancer are more common than in female breast cancer. Most breast cancers in men are hormone receptor positive. Among hormone treatments, the antiestrogen tamoxifen exhibits the best efficacy both in early-stage and advanced cases.