

Leena Tiainen ja Meri Utriainen

## Rintasyövän ennustetekijät täsmentyvät

Rintasyöpä jaetaan biologisten ominaisuuksien mukaan hormonireseptoriposiitiiviseen, HER2-positiiviseen ja kolmoisnegatiiviseen alaryhmään. Kolmoisnegatiivinen rintasyöpä on alaryhmistä aggressiivisin ja huonoennusteisin. Hormonireseptoriposiitiivisen taudin luonnollinen kulku on hitaampi, ja se on rintasyövästä hyväennusteisin. HER2-positiivinen tauti on aggressiivinen, mutta täsmälääkkeiden myötä ennuste on parantunut lähes samalle tasolle kuin hormonireseptoriposiitiivisen HER2-negatiivisen rintasyövän ennuste. Rintasyövän levinneisyys on keskeinen ennustetekijä sekä paikallisessa että levinneessä taudissa. Geeniprofilointitestien avulla voidaan säästää pieni osa kliinisesti suuren uusiutumisen riskin potilaista liitännäissolunsalpaajahoidon haitoilta. Neoadjuvanttihoidoilla saavutettu täydellinen histologinen hoitovaste on jäännöstautiin verrattuna pitkäaikaisennusteen osalta suotuisa ennustetekijä. Nestebiopsiat tulevat tulevaisuudessa käyttöön rintasyöpään monessa eri hoidon vaiheessa ennusteen ja hoidon hyödyn mittarina.

Rintasyöpä on naisten yleisin syöpä. Vuonna 2018 Suomessa diagnosoitiin naisilla 4934 rintasyöpätapausta. Rintasyöpä on myös yleisin naisten syöpäkuoleman aiheuttaja, ja vuonna 2018 todettiin 873 sen aiheuttamaa kuolemaa (1).

Rintasyöpä on useimpia muita syöpäsairauksia parempiennusteinen. Rintasyövän viisivuotiselossaoloennuste on maassamme 91 % (1). Viisivuotiselossaolo-osuus ei kuitenkaan täysin kuvaa rintasyövän kokonaisennustetta. Jopa kolmasosa rintasyövän uusiutumista todetaan vasta viiden vuoden seurannan jälkeen (2). Liitännäishormonihoidon jatkaminen suuren uusiutumisen riskin taudeissa jopa kymmeneen vuoteen saakka siirtää todennäköisesti uusiutumia entistä myöhemmäksi (3). Kansainvälisessä vertailussa Suomessa rintasyövän hoitotulokset ovat kärkitasoa (4).

Viime vuosikymmenten aikana rintasyövän ennusteen paranemiseen on vaikuttanut eniten kehittynyt varhaisvaiheen diagnostiikka (5). Naiset ovat tietoisia rintasyövän yleisyydestä sekä mahdollisista oireista, ja diagnostiikkapalveluita on helposti saatavissa. Mammografiaseulonnat kahden vuoden välein

50–69-vuotiailla naisilla ovat myös vähentäneet rintasyöpäkuolleisuutta (6). Rintasyövän liitännäishoidoissakin on tapahtunut kehitystä, mutta vaikutus potilaiden selviytymiseen on ollut varhaisvaiheen parantunutta diagnostiikkaa vähäisempi (7).

Rintasyövän ennusteeseen vaikuttavat muun muassa lähtötilanteen levinneisyys sekä rintasyövän biologiset ominaisuudet. Valikoiduissa tapauksissa ennusteen arvion apuna voidaan käyttää uusia geenitutkimusmenetelmiä.

### Paikallinen rintasyöpä

Kun rintasyövän levinneisyys on rajoittunut rinnan ja paikallisten imusolmukkeiden alueelle, liitännäishoidoilla pyritään minimoimaan syövän uusiutumisen riski. Paikallisilla imusolmukealueilla tarkoitetaan kainalo- ja solisaluetta. Diagnoosivaiheessa riskiarvio tehdään taudin paikallisen laajuuden ja biologisten ennustetekijöiden perusteella. Kansainvälisissä ja kansallisissa hoitosuosituksissa potilaalle suositeltava liitännäishoito määräytyy niiden perusteella.

**TAULUKKO 1.** Rintasyövän alaryhmät, keskeisimmät syöpälääkehoitovaihtoehdot sekä varhaisvaiheen taudin viisivuotisenuste. Mukailtu viitteestä (9).

Rintasyövän alaryhmä	ER	PR	HER2	Ki-67	Osuus potilaista	Keskeisimmät syöpälääkehoidot liitännäishoitona	Viiden vuoden elossaolo-osuus, levinneisyysaste I*
Hormoni-reseptori-positiivinen	+	Luminal A: + Luminal B: +/-	Luminal A: - Luminal B: +/-	Luminal A: pieni Luminal B: suuri	70–75 %	HT +/- KT (etenkin Luminal B) +/- AntiHER2, jos HER2+	≥ 99 %
HER2-positiivinen	-	-	+	Mitä tahansa, usein suuri	n. 15 %	AntiHER2 + KT	≥ 94 %
Kolmois-negatiivinen	-	-	-	Mitä tahansa, usein suuri	10–15 %	KT	≥ 85 %

\*Levinneisyysaste I: Kasvaimen koko ≤ 2 cm ja kainalossa korkeintaan mikroetäpesäke (< 2 mm)

Lyhenteet: AntiHER2 = HER2-vasta-ainehoito, ER = estrogeenireseptori, HER2 = human epidermal growth factor 2, HT = hormoniestohoito, KT = kemoterapia, PR = progesteronireseptori

**Rintasyövän histologian ja alaryhmän vaikutus ennusteeseen.** Kaksi yleisintä rintasyövän histologista alatyyppejä ovat duktaalinen (noin 75 %) ja lobulaarinen (noin 15 %). Niiden ennuste määräytyy etupäässä hormonireseptoristatuksen ja levinneisyyden mukaan. Edellä mainittujen lisäksi harvinaisempia rintasyövän histologisia alatyyppejä on 18, ja ne ovat pääosin hyväennusteisia (8). Muita rintasyövän keskeisiä histologisia ennustetekijöitä ovat kasvaimen erilaistumisaste, proliferaatioaktiivisuus ja suoni-invasio.

Rintasyövän alaryhmät on esitetty **TAULUKKO 1**. Hormonireseptori-positiivinen rintasyöpä voidaan jakaa edelleen Luminal A- ja B-ryhmiin. Niistä Luminal B -taudissa on vähäisempi hormonireseptori-positiivisuus, huonompi erilaistumisaste, suurempi jakautuvien solujen osuus ja mahdollisesti HER2-reseptori-positiivisuus. Luminal A -taudin luonnollinen taudinkulku on hitain ja ennuste paras. Kolmoisnegatiivinen rintasyöpä, jossa estrogeeni-, progesteroni- ja HER2-reseptorit ovat negatiivisia, on alaryhmistä huonoennusteisin ja uusiutumisen riski suurin (**TAULUKKO 1**) (9).

**Levinneisyyden vaikutus ennusteeseen.** Rintasyövän biologisen alaryhmän lisäksi taudin levinneisyys toteamishetkellä on voimakkaasti yhteydessä uusiutumisen riskiin. Kainaloon levinneen taudin uusiutumisen riski on selkeästi suurempi kuin vain rinnan alueelle rajoittuneen

taudin. Potilaskohtaista rintasyöpäennustetta voidaan arvioida ottaen huomioon muun muassa levinneisyys ja tautibiologiset ominaisuudet käyttäen esimerkiksi Predict-ennustelaskuria ([www.breast.predict.nhs.uk](http://www.breast.predict.nhs.uk)) (10).

**Iän vaikutus ennusteeseen.** Nuorilla potilailla todetaan enemmän aggressiivisia tautimuotoja kuten kolmoisnegatiivista ja HER2-positiivista rintasyöpää (11). Iän karttuessa parempiennusteisen hormonireseptori-positiivisen rintasyövän osuus lisääntyy (12). Iäkkään potilaan määritelmä on vakiintumaton. Kliinisessä työssä yli 70–75-vuotiaasta potilasta voi pitää iäkkäänä, vaikka läikehoitotutkimuksissa iäkkään potilaan rajana käytetään usein 65 vuotta.

Iäkkään potilaan rintasyöpä on diagnoosiviiveiden vuoksi useammin laajemmalle levinnyt toteamishetkellä kuin nuoremmilla potilailla (13). Iäkkäillä potilailla esiintyy kaikkia rintasyövän alatyyppejä. Suomalaisessa yli 80-vuotiaiden rintasyöpäpotilaiden aineistossa 36 %:lla potilaista todettiin huonosti erilaistunut rintasyöpä, 11 %:lla hormonireseptorinegatiivinen tauti ja 9 %:lla HER2-positiivinen tauti (14). Iäkkäitä, hyväkuntoisia rintasyöpäpotilaita suositellaan hoidettavan samaan tapaan kuin nuorempia potilaita. Iäkkään potilaan hauraus tai alentunut yleiskunto voi rajoittaa syövän aggressiivisten alatyyppeiden tehokkaimman hoidon toteuttamista. Solunsalpaajahoidon hyötyjä ja haittoja on punnittava tarkasti.

**TAULUKKO 2.** Oncotype DX (TailorX, PlanB) ja MammaPrint (MINDACT) -geeniprofilointitestien etenevien tutkimusten julkaistut tulokset. Kaikki potilaat ovat liitännäishoitona saaneet hormoniestohoidon. Osaa potilaista on taulukon mukaisesti hoidettu lisäksi liitännäissolunsalpaajahoidolla.

Tutkimus	Geenitutkimuksen tulos	n	Imusolmuketilanne	Solunsalpaajahoido	Kliininen uusiutumiseriski suuri* (% potilaista)	Tauti uusiutuma ja seuranta-ajan pituus
TailorX (20,22)	RS 0–10	1619	N0	Ei	22 %	96,8 % ei kaukoetäpesäkkeitä, 9 vuotta
	RS 11–25	3399	N0	Ei	26 %	94,5 % ei kaukoetäpesäkkeitä, 9 vuotta
		3312	N0	Kyllä	27 %	95,0 % ei kaukoetäpesäkkeitä, 9 vuotta
	RS ≥ 26	1389	N0	Kyllä	57 %	86,8 % ei kaukoetäpesäkkeitä, 9 vuotta
PlanB (23)	RS ≤ 11	348	N0–N1	Ei	Ei raportoitu	98,4 % ei tauti uusiutumia, 3 vuotta
MINDACT (21)	MammaPrint pieni riski	749	N0–N1	Ei	100 %	94,4 % ei kaukoetäpesäkkeitä, 5 vuotta
		748	N0–N1	Kyllä	100 %	95,9 % ei kaukoetäpesäkkeitä, 5 vuotta

\*Huonosti erilaistunut kasvain ≥ 1 cm, kohtalaisesti erilaistunut kasvain ≥ 2 cm tai hyvin erilaistunut kasvain ≥ 3 cm, MINDACT-tutkimuksessa suuri uusiutumiseriski arvioitiin Adjuvant Online!-riskilaskurilla

Lyhenteet: n = potilaiden lukumäärä; N0 = kainalossa ei etäpesäkkeitä, N1 = kainalossa 1–3 imusolmukkeessa etäpesäke, RS = recurrence score

Suomen syöpärekisterin mukaan vuonna 2019 suhteellinen viiden vuoden elossaololuku oli yli 75-vuotiailla rintasyöpöpotilailla pienempi (83 %) kuin alle 75-vuotiailla (93–94 %) (15).

Predict-ennustelaskuria iäkkäillä käyttäessä on hyvä huomioida, että se ei ota huomioon potilaiden pitkäaikaissairauksia. Terveillä iäkkäillä Predict aliarvioi viisivuotisennustetta (noin 4 %), ja vähintään neljä pitkäaikaissairautta sairastavilla potilailla se yliarvioi viisivuotisennustetta noin 12 % (16).

**Geeniprofilointitestit.** Kansainvälisissä hoitosuosituksissa geeniprofilointitestien näyttö potilaan ennusteen arvioinnissa luokitellaan tutkimusten perusteella A-luokkaan ja suosituksen aste on vahva (8,17,18). Geeniprofilointitesteissä tutkittavat mutaatiot liittyvät muun muassa solun jakautumisnopeuteen ja leviämistäipumukseen sekä metastasointiin. Kaupallisia Oncotype DX- ja MammaPrint-geeniprofilointitestejä on tutkittu etenevissä kolmannen vaiheen tutkimuksissa. Tähän mennessä on julkaistu tuloksia liitännäissolunsalpaajahoidon hyödyn arvioinnista aineistoissa, joissa poti-

lailla oli hormonireseptoriposiitivinen, HER2-negatiivinen rintasyöpä ja kainalossa joko ei ollut yhtään tai enintään 1–3 imusolmukkeessa oli etäpesäke (TAULUKKO 2) (19–23).

Geeniprofilointitestien tuloksia uusiutumiseriskistä on myös yhdistetty kliinisten ennustetekijöiden perusteella arvioitua rintasyövän uusiutumiserisktiin. MINDACT- ja TailorX-tutkimuksissa käytettiin kliinispatologisiin riskitekijöihin perustuvaa Adjuvant Online!-riskilaskuria tai sen mukaelmaa uusiutumiseriskin arviointiin (21,22).

**Oncotype DX** -testillä saadaan potilaskohmainen RS-pisteytys (recurrence score, uusiutumispisteet). Potilaat, joilla RS-pisteet ovat ≤ 10, luokitellaan pienen riskin potilaiksi. Pienen riskin potilaita hoidettiin tutkimuksessa ainoastaan hormoniestohoidolla ja tauti uusiutumattomat olivat yhdeksän vuoden seurannassa harvinaisia (TAULUKKO 2). Suurimmalle osalle kyseisen ryhmän potilaista ei taudin hyväennusteisuus huomioiden suositeltaisikaan liitännäissolunsalpaajahoidoa, mutta pienten RS-pisteiden ryhmässä 22 %:lla potilaista rintasyöpä

olisi edellä mainitulla kliinisellä riskiarviolla luokiteltu suuren uusiutumISRISKIN taudiksi (20). Keskisuuren RS-pisteetyksen potilaat (RS-pisteet 11–25) satunnaistettiin saamaan joko pelkkää hormoniestrohoitoa tai liitännäissolunsalpaajahoidon ja hormoniestrohoidon yhdistelmää. Liitännäissolunsalpaajahoidon lisääminen hormoniestrohoitoon ei vähentänyt merkittävästi rintasyövän uusiutumista yhdeksän vuoden seurannassa (TAULUKKO 2).

Oncotype DX -testin osalta on tehty myös retrospektiivinen analyysi geenitestin tuloksen yhdistämisestä kliiniseen riskiarviioon. Yli 50-vuotiailla potilailla Oncotype DX -testin tuloksen yhdistäminen kliiniseen riskiluokitukseen ei tuonut lisähyötyä: kemoterapialla ei saavutettu lisähyötyä RS 11-25 -ryhmässä pienen eikä suuren kliinisen uusiutumISRISKIN ryhmässä. Sitä vastoin alle 50-vuotiailla potilailla, joilla RS-pisteet olivat 11–25 ja kliininen uusiutumISRISKI suuri, liitännäissolunsalpaajahoido vähensi kaukoetäpesäkkeisiä tautiuusiutumia. Löydös on yhdenmukainen nykyisten kansallisen ja kansainvälisten hoitosuosituksen kanssa. Tässä ikäryhmässä suuren kliinisen uusiutumISRISKIN potilaille suositellaan kemoterapiaa (17). Alle 50-vuotiaiden potilaiden pienen kliinisen uusiutumISRISKIN ryhmässä, kun RS oli 11–25, liitännäissolunsalpaajahoido ei vähentänyt merkittävästi tautiuusiutumia (22).

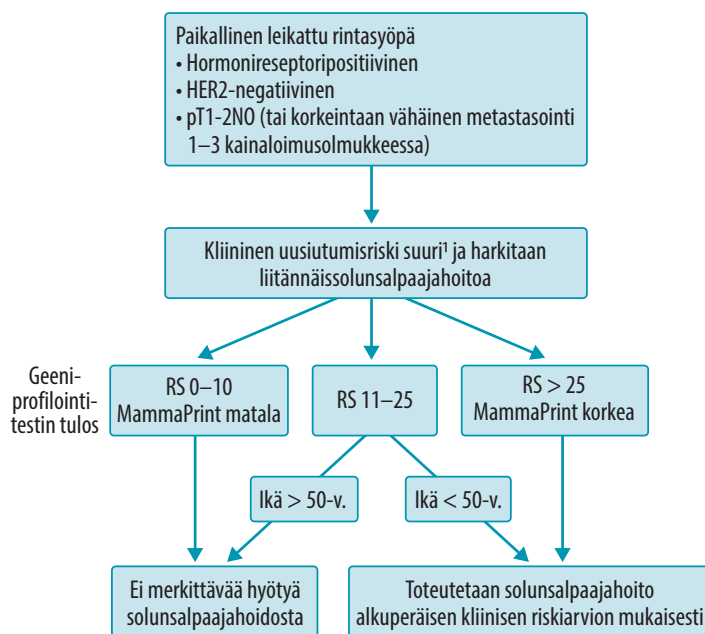
**MammaPrint**-geenitesti luokittelee potilaat suuren ja pienen genomisen riskin ryhmiin. Lisäksi potilaat on tutkimuksissa luokiteltu myös kliinisen uusiutumISRISKIN osalta pieneen tai suureen riskiin. MINDACT-tutkimuksessa potilaat on jaettu neljään alaryhmään pienen ja suuren genomisen ja kliinisen riskin mukaan. Keskeisin tutkimustulos koskee ryhmää, jossa kliininen uusiutumISRISKI on suuri, mutta MammaPrint luokittelee potilaat pienen genomiseen riskiin (TAULUKKO 2). Liitännäissolunsalpaajahoitoryhmässä todettiin vain 1,5 % vähemmän uusiutumia viiden vuoden seurannassa pelkkää hormonihoitoa saaneiden ryhmään verrattuna. Suuren kliinisen uusiutumISRISKIN potilaista 46 %:lla oli MammaPrint-luokituksena pieni genominen riski (21).

**Geeniprofilointitestit kinalometastasoinnin yhteydessä.** Geeniprofilointitestien

hyödyistä on vähemmän tutkimustietoa rintasyöpöpotilailla, joilla on todettu kinaloetäpesäkkeitä. MINDACT-tutkimuksessa oli mukana myös 737 potilasta, joilla oli etäpesäke 1–3 kinaloimusolmukkeessa (48 %:lla tutkimushaaran potilaista). Oncotype DX-testiä on tutkittu kinalopositiivisilla potilailla PlanB-tutkimuksessa (TAULUKKO 2). Potilaiden, joilla oli kinalossa 0–3 imusolmuke-etäpesäkettä ja RS-pistemäärä oli pieni eli alle 11, ennuste on erinomainen pelkällä hormoniestrohoidolla: 98 %:lla potilaista rintasyöpä ei uusunut kolmen vuoden seurannassa (23). Käynnissä olevaan RxPONDER-tutkimukseen on otettu mukaan ainoastaan kinaloimusolmukepositiivisia potilaita. Tämä tutkimus tuo valmistuessaan lisätietoa geeniprofilointitestien hyödyistä suuremman uusiutumISRISKIN potilaille (24).

**Suomessa geeniprofilointitestien käyttö** on ollut vähäistä, eikä Suomen Rintasyöpäryhmä suosittele niiden rutiinimaista käyttöä (25). Keskeisin käyttöä rajoittava tekijä on geeniprofilointitestien hinta (noin 2 500 euroa/testi). Testien käyttö saattaa aiheuttaa myös viivettä hoidon aloitukseen. Geeniprofilointitestien antamista informaatiosta saattaa olla hyötyä rajatulle potilasjoukolle, erityisesti niille, joille kliinisten riskitekijöiden perusteella hoitosuositus puoltaa solunsalpaajahoido, mutta riskilaskuri osoittaa siitä vain vähäistä lisähyötyä. Geenitestin tulos voi tuoda tähän päätöksentekoon vahvistusta joko etenemällä hoitosuosituksen mukaan tai pidättäytymällä solunsalpaajahoidosta vähäisen oletettavan hyödyn perusteella (Kuva). Jos geenitesti rajataan tälle potilasjoukolle, liitännäissolunsalpaajahoidojen määrä voi tässä ryhmässä vähetä jopa puolella. Kun huomioidaan liitännäissolunsalpaajahoidon hinta sekä hoitajakson aikaisen työkyvyttömyyden aiheuttamat kustannukset, saattaa geenitestin käyttö tässä potilasjoukossa tuottaa kustannussäästöjä. (26,27)

**Muut paikallisen rintasyövän ennustetekijät.** Neoadjuvanttihoitojen asema on viime vuosina vahvistunut ja niiden käyttö lisääntynyt etenkin aggressiivisissa rintasyöpätyypeissä eli kolmoisnegatiivisissa ja HER2-positiivisissa taudeissa. Neoadjuvanttihoitojen jälkeisellä histologisella vasteella on yhteys potilaan en-



<sup>1</sup> Suuri riski: huonosti erilaistunut kasvain  $\geq 1$  cm, kohtalaisesti erilaistunut kasvain  $\geq 2$  cm tai hyvin erilaistunut kasvain  $\geq 3$  cm

**KUVA.** Geeniprofilointitestien mahdollinen potilasryhmä, geeniprofilointitestin tulos sekä testituloksen tulkinta. Pienen kliinisen riskin potilaat on jätetty pois, koska kansallisen hoitokäytännön mukaisesti heille ei suositeltaisi liitännäissolunsalpaajahoitoa muutenkaan. Ainoastaan alle 50-vuotiaille kliinisen arvion mukaan pienen riskin potilaille saatettaisiin nykykäytännön mukaan suositella erityistapauksissa liitännäissolunsalpaajahoitoa. Heille geenitestin tekeminen ja tulos  $RS \leq 25$  tai MammaPrint pieni riski puoltaisi solunsalpaajahoidon poisjättämistä. RS = recurrence score

nusteeseen. Niiden neoadjuvantilla hoidettujen potilaiden, joille saavutaan syöpälääkehoitojen myötä täydellinen histologinen hoitovaste eli leikkauksnäytteissä ei todeta invasiivista syöpää, ennuste on huomattavasti parempi kuin potilaiden, joilla leikkauksen yhteydessä on edelleen jäännöstautia (28).

Kasvaimeen infiltroivilla lymfosyyteillä (TIL, tumor infiltrating lymphocytes) on ennustearvoa etenkin kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä. Suuri stromaalisten TIL-solujen määrä on yhteydessä pidempään taudittomaan ja elossaoloaikaan sekä adjuvantti- että neoadjuvanttihoitotuilla potilailla (29,30). TIL-solujen määrittäminen kasvainnäytteistä suositellaan ennusteen tarkentamiseksi, mutta niiden määrän ei kuitenkaan pitäisi ohjata hoitopäätöksiä (17). TIL-solujen määrittäminen ei ole vielä vakiintunut kliininen käytäntö kaikkialla.

## Levinnyt rintasyöpä

Levinneen rintasyövän hoitotavoite on jarruttaa ja hidastaa syövän etenemistä. Kun etäpesäkkeitä todetaan rinnan ja paikallisten imusolmukealueiden ulkopuolella, parantavaa hoitoa ei ole, mutta uusien täsmähoitojen myötä tilanne voi muuttua. Tällä hetkellä käytettävissä olevilla hoidoilla merkittävä osa levinnyttä rintasyöpää sairastavista potilaista elää levinneen taudin toteamisen jälkeen useampia vuosia, neljännes yli viisi vuotta (31). Estrogeeni- ja keltarauhashormonireseptorien määrä ja HER2-reseptorin ylimäärä ovat parhaat käytössä olevat biologiset tekijät ennustamaan hormonaalisen estohoidon ja HER2-reseptoria salpaavan lääkityksen tehoa.

**Rintasyövän alaryhmän vaikutus ennusteeseen.** Kolmoisnegatiivinen rintasyöpä on alaryhmistä huonoennusteisin, ja potilaat elä-

## Ydinasiat

- ▶ Rintasyövän alaryhmä ja levinneisyys ovat edelleen keskeisimmät rintasyövän ennustetekijät.
- ▶ Geeniprofilointitestit tukevat kliinistä päätöksentekoa liitännäishoidon valinnassa ja solunsalpaajahoidon hyöty on rajallinen.
- ▶ Histologinen täydellinen hoitovaste on yhteydessä parempaan pitkäaikaisennusteeseen neoadjuvanttihoitoa saaneilla potilailla.
- ▶ Levinneen rintasyövän hoidossa voidaan hoidon tehoa ennustavien tekijöiden avulla valikoida hoidosta hyötyviä potilaita esimerkiksi PD-L1-määrityksellä immunologisessa hoidossa.
- ▶ Nestebiopsioita voidaan tulevaisuudessa hyödyntää rintasyövän seurannassa ja hoitovasteen arvioinnissa.

vät levinneen taudin diagnoosin jälkeen keskimäärin vuoden. Hormonireseptoripositiivista rintasyöpää sairastavilla keskimääräinen elossaoloaika on noin neljä ja HER2-positiivisessa noin viisi vuotta (9). Edellä mainittujen rintasyövän alaryhmien hoitoon on viime vuosina otettu käyttöön uusia lääkkeitä. Uusien, tehokkaiden hoitojen myötä potilaiden elossaoloennuste on parantunut (32–34). Biologinen alaryhmä on merkittävin potilaan elossaolo ennustava tekijä.

**Taudin levinneisyyden vaikutus ennusteeseen.** Levinneessä taudissa etäpesäkkeiden sijainti ja tautimassa vaikuttavat potilaan ennusteeseen. Jos rintasyövän etäpesäkkeitä on vain luustossa tai imusolmukkeissa, on keskimääräinen elossaoloaika pisin, keskimäärin neljä vuotta. Jos rintasyöpä on toteamisvaiheessa levinnyt keuhkoihin tai maksaan, on keskimääräinen elossaoloaika lähes puolta lyhyempi eli hieman yli kaksi vuotta, ja keskushermostoon levinneessä taudissa alle vuoden (35).

**Uudet ennustetekijät syöpälääkehoitojen valinnassa.** Immunologinen syöpälääkehoito

PD-L1:n estäjä atetsolitsumabi on otettu vastikään käyttöön kolmoisnegatiivisen levinneen rintasyövän hoidossa Suomessa (25). Käyttö on rajattu potilaille, joiden kasvainten immuunisoluista yli 1 % ilmentää PD-L1 proteiinia. Tässä potilasryhmässä saavutettiin seitsemän kuukauden elossaolohyöty ensimmäisessä hoitolinjassa antamalla atetsolitsumabin ja nab-paklitaxelin yhdistelmähoitoa, kun verrokki-ryhmä sai pelkkää nab-paklitaxelisolunsalpaajahoidoa (32).

Hormonireseptoripositiivisessa HER2-negatiivisessa levinneessä rintasyövässä on tulossa käyttöön uusi lääkeaineryhmä PI3K:n estäjät. Noin 40 %:ssa hormonireseptoripositiivisessa rintasyövästä löydetään *PIK3CA*-mutaatio (36). *PIK3CA*-mutaatio ennustaa huonoa hormonihoidovastetta (37). Lupaavimmat hoitotulokset on raportoitu alpelisibilla, joka fulvestranttiin yhdistettynä pidentää julkaisujen tutkimustulosten mukaan taudin etenemättömyysaika viisi kuukautta pelkkään fulvestranttiin verrattuna. Tutkimuksessa oli mukana pieni määrä edeltävästi CDK4/6:n estäjähoitoa saaneita potilaita, ja myös he hyötyivät PI3K:n estäjästä (38).

## Nestebiopsiat

Verenkierrosta otettaville liukoisille biopsioille on jo vuosia odotettu kliinisiä käyttösovelluksia rintasyövän diagnostiikassa, hoitovasteen arvioimisessa ja seurannassa. Kiertävää kasvain-DNA:ta (ctDNA, circulating tumor DNA) voidaan mitata verinäytteestä PCR- ja geenisekvensointitekniikoilla. Jos rintasyövän diagnoosivaiheessa potilaalla todetaan ctDNA:ta, on vaste neoadjuvanttihoitoille huonompi, ja sekä tauditon että kokonaiselossaoloaika lyhyempi kuin potilaalla, jolla diagnoosivaiheessa ei ctDNA:ta ole. Rintasyöpäpotilaalla voidaan taudin seurantavaiheessa ctDNA-määrityksillä havaita taudin uusiutuminen jopa kaksi vuotta ennen kuin kliinisiä tautioireita ilmenee. Lisätutkimuksia tarvitaan, sillä potilasmäärät ovat olleet tähänastisissa tutkimuksissa pieniä eikä eteneviä tutkimuksia ole julkaistu (39).

Nestebiopsioiden käytettävyyttä on tutkittu levinneessä rintasyövässä hoidon tehottomuu-

den syiden selvityksessä. Estrogeenireseptorin (*ESR1*) mutaatiot ovat yleinen hormonihoiton ja CDK4/6:n estäjähoidon resistenssin mekanismi. Potilailla, joilla *ESR1*-mutaatioita todetaan, on huonompi ennuste kuin potilailla, joilla ei mutaatioita ole. *ESR1*-mutaatioita on kyetty osoittamaan ctDNA:sta. Myös PI3K-estäjien tehoa ennustavia *PIK3CA*-mutaatioita sekä *HER2*-estäjälääkityksen resistenssimekanismeja voidaan selvittää ctDNA:sta (39,40).

Tällä hetkellä ctDNA-mittausmenetelmää ei maassamme käytetä kliinisessä potilastyössä rutiinimaisesti. Tulevaisuudessa ctDNA-mittauksista voi olla apua muun muassa liitännäishoidon suunnittelussa, suuren uusiutumiskisken rintasyövän seurannassa, levinneen rintasyövän hoitovasteen seurannassa, lääkeresistenssiä ai-

heuttavien geenimuutosten toteamisessa ja hoidon valintaa ohjaavien geenipolkeavuuksien toteamisessa.

## Lopuksi

Uusista ennustetekijöistä huolimatta rintasyövän alaryhmä ja levinneisyys lähtötilanteessa ovat edelleen eniten ennustetta ja hoitoa määritteleviä tekijöitä kliinisessä potilastyössä sekä paikallisen että levinneen syövän hoidossa. Eurooppalaisissa hoitosuosituksissa geeniprofiilintestien käyttöä suositellaan osalle potilaita. Suomessakin geeniprofiiloinnilla tultaneen täydentämään tavanomaisten ennustetekijöiden jättämiä ”harmaita alueita”. ■

### LEENA TIAINEN, LT, syöpätautien erikoislääkäri, vs. apulaisylilääkäri

TAYS, syövänhoidon vastuualue, TAYS Syöpäkeskus ja Tampereen yliopisto

### MERI UTRIAINEN, LT, syöpätautien erikoislääkäri, osastonylilääkäri

HUS, Syöpäkeskus ja Helsingin yliopisto

### VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

### SIDONNAISUUDET

**Leena Tiainen:** Luentopakko/asiantuntijapakko (Amgen, BMS, MSD, Novartis, Pierre-Fabre, Pfizer, Roche, Sanofi-Genzyme, Ipsen), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre-Fabre, Roche, Sanofi-Genzyme), muut sidonnaisuudet (Kliiniset lääketutkimukset: BMS, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novartis, Sanofi, Roche)

**Meri Utrianen:** Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Farmasian Oppimiskeskus, Lääkäriportaali, Roche, Lilly, Amgen, Pfizer, Novartis, Astra Zeneca), luottamustoimet (Suomen Rintasyöpäryhmän hallituksen sihteeri, Valtakunnallisen lääketieteellisen tutkimuseettisen toimikunnan (Tukija) jäsen, HUS Eettinen toimikunta (31.12.21 asti)), hankkeet (Siltasairaala-hanke, HUS:n tutkimuksen ja opetuksen digitaalisen kehittämisen ohjausryhmä), muut sidonnaisuudet (Roche, Lilly, Novartis, Boehringer Ingelheim, GSK)

### KIRJALLISUUTTA

- Pitkäniemi J, Malila N, Virtanen A, ym. Syöpä 2018. Tilastoraportti Suomen syöpätalanteesta. Suomen Syöpäyhdistyksen julkaisuja nro 93. Helsinki: Suomen Syöpäyhdistys 2020.
- Pan H, Gray R, Braybrooke J, ym. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med* 2017;377:1836–46.
- Corona SP, Roviello G, Strina C, ym. Efficacy of extended aromatase inhibitors for hormone-receptor-positive breast cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials. *Breast* 2019;46:19–24.
- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, ym. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018;391:1023–75.
- Stewart BW, Wild C, toim. World cancer report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization 2014, s. 630.
- Heinävaara S, Sarkeala T, Anttila A. Impact of organised mammography screening on breast cancer mortality in a case-control and cohort study. *Br J Cancer* 2016;114:1038–44.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Asselain B, Barlow W, ym. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 2018;19:27–39.
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, ym. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30:1194–220.
- Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *JAMA* 2019;321:288–300.
- Wishart GC, Bajdik CD, Azzato EM, ym. A population-based validation of the prognostic model PREDICT for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:411–7.
- Bacchi LM, Corpa M, Santos PP, ym. Estrogen receptor-positive breast carcinomas in younger women are different from those of older women: a pathological and immunohistochemical study. *Breast* 2010;19:137–41.
- Lodi M, Scheer L, Reix N, ym. Breast cancer in elderly women and altered clinico-pathological characteristics: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2017;166:657–68.
- Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJM, ym. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:801–7.
- Ojala K, Meretoja TJ, Mattson J, ym. Surgical treatment and prognosis of breast cancer in elderly - a population-based study. *Eur J Surg Oncol* 2019;45:956–62.
- Tilastot. Helsinki: Suomen syöpärekisteri. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/>.
- de Glas NA, Bastiaannet E, Engels CC, ym. Validity of the online PREDICT tool in older patients with breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer* 2016;114:395–400.
- Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, ym. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol* 2019;30:1541–57.
- NCCN Clinical Practice guidelines in oncology. Breast Cancer. Version 6.2020. Plymouth Meeting: National Comprehensive Cancer Network. [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, ym. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:2005–14.
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, ym.

- Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:111–21.
21. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, *ym.* 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:717–29.
  22. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, *ym.* Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:2395–405.
  23. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, *ym.* West German Study Group phase III PlanB trial: first prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. *J Clin Oncol* 2016;34:2341–9.
  24. Jasem J, Fisher CM, Amini A, *ym.* The 21-gene recurrence score assay for node-positive, early-stage breast cancer and impact of RxPONDER trial on chemotherapy decision-making: have clinicians already decided? *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:494–503.
  25. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 12/2019. Suomen rintasyöpäryhmä Ry 2019. <https://rintasyoparyhma.yhdistysavain.fi/hoitosuositus/>.
  26. Zambelli A, Simoncini E, Giordano M, *ym.* Prospective observational study on the impact of the 21-gene assay on treatment decisions and resources optimization in breast cancer patients in Lombardy: The BONDx study. *Breast* 2020;52:1–7.
  27. Lancaster J, Armstrong A, Howell S, *ym.* Impact of oncotype DX breast recurrence score testing on adjuvant chemotherapy use in early breast cancer: real world experience in Greater Manchester, UK. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:931–7.
  28. Cortazar P, Zhang L, Untch M, *ym.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164–72.
  29. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, *ym.* Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* 2018;19:40–50.
  30. Loi S, Drubay D, Adams S, *ym.* Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis: a pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2019;37:559–69.
  31. Klar N, Rosenzweig M, Diergaard B, *ym.* Features associated with long-term survival in patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2019;19:304–10.
  32. Schmid P, Rugo HS, Adams S, *ym.* Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:44–59.
  33. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, *ym.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:724–34.
  34. Wang L, Gao S, Li D, *ym.* CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy improve overall survival in advanced HR+/HER2- breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J* 2020;26:1439–43.
  35. Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, *ym.* Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and Her2-positive tumors. *Springerplus* 2014;3:535.
  36. Mollon L, Aguilar A, Anderson E, *ym.* Abstract 1207: a systematic literature review of the prevalence of PIK3CA mutations and mutation hotspots in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2018;78:1207LP.
  37. Miller TW, Balko JM, Arteaga CL. Phosphatidylinositol 3-kinase and antiestrogen resistance in breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4452–61.
  38. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, *ym.* Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1929–40.
  39. Davidson BA, Croessmann S, Park BH. The breast is yet to come: current and future utility of circulating tumour DNA in breast cancer. *Br J Cancer* 2021;125:780–8.
  40. Ma F, Zhu W, Guan Y, *ym.* ctDNA dynamics: a novel indicator to track resistance in metastatic breast cancer treated with anti-HER2 therapy. *Oncotarget* 2016;7:66020–31.