

LAPATINIBI, PERTUTSUMABI JA TRASTUTSUMABIEMTANSIINI
METASTASOITUNEEN HER2-POSITIIVISEN RINTASYÖVÄN HOIDOSSA.
JÄRJESTELMÄLLINEN KIRJALLISUUSKATSAUS

Nina Järvinen
Pro gradu -tutkielma
Helsingin yliopisto
Farmasian tiedekunta
Farmakologian ja lääkehoidon osasto
Lokakuu 2016

Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Farmasian tiedekunta		Osasto/Sektion– Department Farmakologian ja lääkehoidon osasto	
Tekijä/Författare – Author Nina Järvinen			
Työn nimi / Arbetets titel – Title Lapatinibi, pertutsumabi ja trastutsumabiemtansiini metastasoituneen HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa. Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus			
Oppiaine /Läroämne – Subject Lääketaloustiede			
Työn laji/Arbetets art – Level Pro gradu -tutkielma		Aika/Datum – Month and year Lokakuu 2016	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages 84 sivua + liitteet 14 sivua
Tiivistelmä/Referat – Abstract <p>Rintasyöpä on naisten yleisin syöpä, noin 25 % naisten kaikista syövästä. Näistä 15 – 20 % on HER2-positiivisia. HER2 on solukalvolla sijaitseva reseptori, joka yli-ilmentyessään ja aktivoituessaan saa aikaan solunsisäisen viestinkulun käynnistymisen ja solun kasvua ja jakaantumista koodaavien geenien aktivoitumisen sekä syöpäsolulle ominaisen nopean lisääntymisen. HER2-proteiinia vastaan suunnatut täsmälääkkeet ovat parantaneet aiemmin hyvin huonoennusteisen HER2-positiivisen rintasyövän ennustetta.</p> <p>Tässä Pro gradu –tutkielmassa käydään läpi rintasyövän epidemiologia, diagnosointi ja hoitoperiaatteet, HER2-positiivisen rintasyövän hoito ja täsmälääkkeet sekä kliinisten kokeiden päätetapahtumat ja tulosten käsittely syöpätutkimuksen näkökulmasta. Kokeellisessa osassa kerätään tutkimustietoa trastutsumabin jälkeen hyväksytyjen uudempien täsmälääkkeiden lapatinibin, pertutsumabin ja trastutsumabiemtansiinin tehosta ja turvallisuudesta satunnaistetuissa kliinisissä kokeissa järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen menetelmin.</p> <p>Kirjallisuushaun tuloksena löytyi 22 kokotekstiartikkelia. Satunnaistettuja kliinisiä kokeita oli 14, aiempia järjestelmällisiä kirjallisuuskatsauksia 2 ja meta-analyysyjä 6. Artikkelien tiedot kerättiin ja koottiin taulukoiksi. Artikkelien laatu arvioitiin soveltuvilla menetelmillä.</p> <p>Lapatinibi on ollut tämän tutkimuksen lääkkeistä markkinoilla pisimpään, joten tutkimustuloksia siitä oli myös eniten. Lapatinibi on kliinisissä kokeissa todettu lisäävän etenemismatkaa elossaoloaika ja kokonaiselossaoloaika. Lapatinibin on todettu olevan solunsalpaajaa tehokkaampi, mutta trastutsumabia heikompi lääke metastasoituneeseen HER2-positiiviseen rintasyöpään. Yhdistelmä-lääkitykset paransivat tehoa.</p> <p>Lapatinibi on pienmolekyylinen, kun taas pertutsumabi ja trastutsumabiemtansiini ovat monoklonaalisia vasta-aineita. Trastutsumabiemtansiinissa on lisäksi sytotoksinen lääkeaine. Pertutsumabin yhdistäminen trastutsumabiin ja doketakseliin paransi hoitotulosta metastasoituneen rintasyövän hoidossa ja se on saanut tämän lisäksi käyttöaiheen laajennuksen myös rintasyövän neoadjuvanttihoitoihin. Trastutsumabiemtansiini tehoi satunnaistetuissa kliinisissä kokeissa aiemmin trastutsumabin ja taksaanin yhdistelmää saaneilla potilailla sekä vielä raskaammin hoidetuilla potilailla trastutsumabi- ja lapatinibipohjaisen hoidon jälkeen.</p> <p>Tutkimuslääkkeet on todettu riittävän turvallisiksi. Tutkimuksissa todettiin vakaviakin haittavaikutuksia, jotka olivat enimmäkseen kuitenkin ohimeneviä. Eri tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset olivat tietyille lääkkeelle samankaltaisia. Tutkimusten taso oli pääosin hyvä, vaikka erityisesti menetelmäosioissa oli puutteita.</p> <p>Täsmälääkkeillä saadaan hoidon vaikutus kohdennettua suoraan syöpäsoluun, jolloin hoidon teho paranee ja haittavaikutuksia saadaan vähennettyä. Trastutsumabin jälkeen hyväksytyt täsmälääkkeet parantavat hoitotuloksia metastasoituneessa rintasyövässä. Pertutsumabista ja trastutsumabiemtansiinista meneillään olevat tutkimukset varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavien hoidossa tulevat osoittamaan kuinka suuri vaikutus niillä tulee olemaan rintasyöpäkuolleisuuden vähentämisessä.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords HER2-positiivinen rintasyöpä, lapatinibi, pertutsumabi, trastutsumabiemtansiini, järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Farmasian tiedekunta, Farmakologian ja lääkehoidon osasto			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information Ohjaaja: Professori Marja Blom, Helsingin yliopisto, Farmasian tiedekunta, Farmakologian ja lääkehoidon osasto			

Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Faculty of Pharmacy		Osasto/Sektion– Department Division of Pharmacology and Pharmacotherapy	
Tekijä/Författare – Author Nina Järvinen			
Työn nimi / Arbetets titel – Title Lapatinib, pertuzumab and trastuzumab emtansine in the treatment of HER2 positive metastatic breast cancer.			
Oppiaine /Läroämne – Subject Pharmacoeconomics			
Työn laji/Arbetets art – Level Pro gradu	Aika/Datum – Month and year October 2016	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages 84 + 14	
Tiivistelmä/Referat – Abstract <p>Breast cancer is the most common cancer among women, about 25 % of all cancers in women. 15 – 20 % of them are HER2 positive. HER2 is a transmembrane protein receptor with tyrosine kinase activity. When the overexpressed receptor is activated it turns on a cascade which results to activation of genes coding for the growth of the cancer cells. Drugs against HER2 protein have significantly improved the survival of patients with HER2 positive breast cancer.</p> <p>In this systematic review the epidemiology, diagnostics and the principles of treatment is reviewed with focus on the treatment of HER2 positive breast cancer and anti-HER2 medications. Endpoints of clinical trials and handling the data are also reviewed. The aim of this study is to collect data of lapatinib, pertuzumab and trastuzumab emtansine in randomized clinical trials studying progression free survival, overall survival and adverse effects of patients with metastatic HER2 positive breast cancer.</p> <p>As a result of the literature search 22 whole text articles were found. There were 14 of randomized clinical trials, 2 of previous systematic reviews and 6 of meta-analysis. The facts and results of the selected studies were collected in tables. The quality of the studies was evaluated with CONSORT and PRISMA guidance.</p> <p>Lapatinib is used mainly for treatment of patients with resistance to trastuzumab. Lapatinib improves the progression free survival and overall survival but the effect has not been as good as expected. Lapatinib is better than chemotherapy but worse than trastuzumab in the treatment of metastatic HER2 positive breast cancer. Combination therapy is better than none of these alone.</p> <p>Lapatinib is a small molecule tyrosine kinase inhibitor. Pertuzumab and trastuzumab emtansine are monoclonal antibodies targeting HER2 receptor. In trastuzumab emtansine there is also a cytotoxic drug which is delivered into the cancer cell. Pertuzumab is effective in the treatment of metastatic HER2 positive breast cancer and it improves the survival also after treatment with trastuzumab. Pertuzumab is now approved also as neoadjuvant. Promising results has been published with trastuzumab emtansine in the treatment of heavily medicated patients with progressive disease.</p> <p>Adverse effects were abundant but usually manageable and reversible. The quality of the studies was mainly good. Some limitations were noticed, especially in reporting methods.</p> <p>Cancer therapy with targeted medication improves the effect of the treatment and decrease systemic adverse effects. It seems that the use of lapatinib is going to be mostly complementary when more promising pertuzumab and trastuzumab emtansine turned up to be more effective in the treatment of metastatic HER2 positive breast cancer. In the future there should be more clinical experience with the use of lapatinib, pertuzumab and trastuzumab emtansine. That would guarantee a cancer patient the most effective treatment, hopefully at the early stage of cancer.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords HER2 positive, breast cancer, lapatinib, pertuzumab, trastuzumab emtansine, systematic review			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Faculty of Pharmacy, Division of Pharmacology and Pharmacotherapy			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information Supervisor: Professor Marja Blom, University of Helsinki, Faculty of Pharmacy, Division of Pharmacology and Pharmacotherapy			

Sisällysluettelo

1 JOHDANTO	1
2 RINTASYÖPÄ	3
2.1 Esiintyvyys	3
2.2 Diagnosointi.....	5
2.3 Hoito	7
3 HER2-positiivinen rintasyöpä	9
4 HER2-positiivisen rintasyövän täsmälääkkeet	10
4.1 Trastutsumabi	10
4.2 Lapatinibi.....	12
4.3 Pertutsumabi	13
4.4 Trastutsumabiemtansiini.....	14
5 KLIINISET LÄÄKETUTKIMUKSET	16
5.1 Teho ja vaikuttavuus.....	16
5.2 Päätetapahtumat.....	17
5.3 Tulosten raportointi lääketutkimuksessa	20
6 JÄRJESTELMÄLLINEN KIRJALLISUUSKATSAUS MENETELMÄNÄ.....	22
7 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	24
8 AINEISTO JA MENETELMÄT	25
8.1 Kirjallisuushaku.....	25
8.2 Artikkeleiden valinta ja tiedon kerääminen julkaisuista.....	25
8.3 Laadun arviointi.....	27
9 TULOKSET.....	28
9.1 Kirjallisuushaku.....	28
9.2 Satunnaistettujen kliinisten kokeiden tiedonkeruu yhteenvedotaulukoiksi.....	30
9.3 Satunnaistettujen kliinisten kokeiden tulokset	37

9.4	Haittavaikutukset satunnaistetuissa kliinisissä kokeissa	42
9.5	Satunnaistettujen kliinisten kokeiden laadun arviointi	44
9.6	Aiemmat järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset ja meta-analyysit	54
9.7	Aiempien järjestelmällisten kirjallisuuskatsausten ja meta-analyysien laatu.....	60
9.8	Tutkimusten haku satunnaistettujen kliinisten kokeiden rekisteristä	65
10	POHDINTA.....	69
10.1	Tutkimuksen validiteetti ja reabiliteetti	69
10.2	Tulosten pohdintaa	70
11	JOHTOPÄÄTÖKSET	77
12	KIRJALLISUUSLUETTELO	78

LIITTEET

LIITE 1	Kirjallisuushakustrategiat, Medline ja Scopus
LIITE 2	Kirjallisuushaussa hylätyt viitteet
LIITE 3	CONSORT-tarkistuslista
LIITE 4	PRISMA-tarkistuslista

KUVIOT JA TAULUKOT

Kuvio 1. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen haku- ja arviointiprosessi.....	29
Kuvio 2. Etenemismatkaa elossaoloaika forest plot –kuvaajana satunnaistetuissa (N=14) kliinisissä tutkimuksissa	40
Kuvio 3. Kokonaiselossaoloaika forest plot –kuvaajana satunnaistetuissa (N=14) kliinisissä tutkimuksissa	41
Kuvio 4. Tutkimusten arviointi CONSORT-arviointilomakkeen avulla.....	44
Kuvio 5. Yhteenveto tutkimusten CONSORT-tarkistuslistan arviointikohdista.....	45
Kuvio 6. Aiempien systemaattisten kirjallisuuskatsausten ja meta-analyysien laadun arviointi PRISMA-tarkistuslistan avulla.	60
Kuvio 7. Yhteenveto aiempien järjestelmällisten kirjallisuuskatsausten ja meta-analyysien PRISMA-tarkistuslistan arviointikohdista.....	62
Taulukko 1. Rintasyövän histologinen ja biologinen luokittelu.....	6
Taulukko 2. Kliinisten syöpälääketutkimusten lopputulosmuuttujia	18
Taulukko 3. Haittavaikutukset CTCAE-luokittelun mukaan	20
Taulukko 4. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen mukaanotto- ja poissulkukriteerit	26
Taulukko 5. Tiedonkeruulomake.....	27
Taulukko 6. Satunnaistettujen kliinisten kokeiden perustiedot (1)	32
Taulukko 7. Satunnaistettujen kliinisten kokeiden perustiedot (2)	34
Taulukko 8. Satunnaistettujen kliinisten kokeiden tulokset (teho).....	38
Taulukko 9. Haittavaikutusten raportointi satunnaistetuissa (N=14) kliinisissä tutkimuksissa	43
Taulukko 10. Satunnaistettujen kliinisten kokeiden (N=14) arviointi CONSORT-tarkistuslistan avulla	46
Taulukko 11. Satunnaistettujen kliinisten kokeiden (N=14) abstraktin arviointi CONSORT-tarkistuslistan avulla	48
Taulukko 12. Satunnaistettujen kliinisten kokeiden (N=14) haittojen arviointi CONSORT-tarkistuslistan avulla	49
Taulukko 13. Satunnaistettujen kliinisten kokeiden (N=14) menetelmällinen laatu	52
Taulukko 14. Tutkimuksen keskeyttäneet	53

Taulukko 15. Aiempien järjestelmällisten kirjallisuuskatsausten ja meta-analyysien perustiedot	55
Taulukko 16. Aiempien järjestelmällisten kirjallisuuskatsausten ja meta-analyysien mukaanottokriteerit ja johtopäätökset	57
Taulukko 17. Aiempien järjestelmällisten kirjallisuuskatsausten ja meta-analyysien arviointi PRISMA-tarkistuslistan avulla	63
Taulukko 18. Tutkimusten haku tutkimusrekisteristä	66

TEKSTISSÄ ESIINTYVÄT TERMIT JA LYHENTEET

AE	Haittavaikutus
Adjuvanttihoito	Liitännäishoito, syöpähoidoissa liitännäislääkehoito, joka annetaan leikkaus- ja sädehoidon lisäksi ja voi olla solunsalpaaja, täsmälääke tai hormonaalinen lääkitys
Apoptoosi	Solujen jakautumista säätelevien geenien määräämä ohjattu solukuolema. Osa solujen normaalia toimintaa
ATP	Adenosiinitrifosfaatti
CYP3A4	Entsyymi, joka maksassa osallistuu lääkeainemetaboliaan
ER	Estrogeenireseptori
HER2	Ihmisen epidermaalinen kasvutekijäreseptori 2
Ilmaantuvuus	Tietyssä aikana tietyssä joukossa ilmaantuneiden uusien tautitapausten määrä
Ikävakioitu ilmaantuvuus	Ilmaantuvuuden ikäryhmittäin painotettu keskiarvo, jossa ikäryhmiä painotetaan yleensä maailman standardiväestön oletetun ikäjakauman mukaan
Ki67	Antigeeni, joka ilmentyy aktiivisesti jakautuvassa solussa ja jota käytetään hyväksi syöpädiagnostiikassa
Kinaasi	Fosfaattiryhmien siirtoon osallistuva entsyymi
Ligandi	Molekyyli tai rakenne, joka sitoutuu spesifisesti reseptoriinsa
Mikrotubulus	Solun tukirakenteen osa
Neoadjuvanttihoito	Syöpähoidoissa: Ennen varsinaista (leikkaus- ja/tai sädehoito) hoitoa annettava lääkehoito
OS	Kokonaiselossaoloaika
PFS	Etenemismvapaa elossaoloaika
PR	Progesteronireseptori
Tubuliini	Proteiini, josta mikrotubulukset muodostuvat

1 JOHDANTO

Rintasyöpä on naisten yleisin syöpä, jonka ilmaantuvuus on Suomessa kuten muissakin länsimaissa maailman korkeimpia (Clobocan 2012; Torre ym. 2015). Ilmaantuvuus on Länsi-Euroopassa, Pohjoismaissa ja Pohjois-Amerikassa jopa nelinkertainen verrattuna itäiseen Aasiaan ja Keski-Afrikkaan. Uusia rintasyöpätapauksia todettiin vuonna 2012 maailmanlaajuisesti 1,67 miljoonaa, Euroopassa näistä liki 500 000. Maailmanlaajuisesti rintasyöpä kattaa 25 % kaikista naisten syöivistä. Syöpähoidot ovat kuitenkin kehittyneet huomattavasti ja syövästä selviää yhä suurempi osa siihen sairastuneista. Huomattava parannus syövän ennusteeseen saatiin, kun tyypiltään HER2-positiiviseen rintasyöpään kehitettiin täsmälääke, monoklonaalinen vasta-aine trastutsumabi (Herceptin) (Nahta ja Esteva 2006).

Osa HER2-positiivisista rintasyöivistä uusi trastutsumabihoidosta huolimatta (Kumler ym. 2014). Onkin kehitetty uusia lääkkeitä käytettäväksi joko trastutsumabihoidon jälkeen tai yhdessä sen kanssa. Edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä on kuitenkin edelleen parantumaton systeeminen sairaus, jonka hoidon tavoitteena on eliniän pidentäminen ja elämänlaadun säilyttäminen (Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n työryhmä 2015).

HER2-positiiviseen rintasyöpään käytetään Suomessa neljää HER2-rakennetta vastaan suunnattua lääkettä (European Medicines Agency 2013a; 2013b; 2015a; 2015b). Trastutsumabi ja pertutsumabi ovat monoklonaalisia vasta-aineita, jotka sitoutuvat HER2-reseptorin solun ulkoiseen osaan. Lapatinibi on pienmolekyylili, joka kulkeutuu solun sisään ja sitoutuu siellä HER2-reseptoriin. Trastutsumabiemtansiini sisältää trastutsumabin lisäksi soluun kulkeutuvan sytotoksisen lääkeaineen. Kaikki nämä estävät syöpäsolun kasvua ja jakaantumista ohjaavan solunsisäisen signaaliketjun käynnistymistä, trastutsumabiemtansiini pysäyttää lisäksi solunjakautumisen. Tuloksena on syöpäsolun ohjattu solukuolema.

Tämän järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen teoriaosassa käydään läpi ensin yleisesti rintasyövän diagnosoinnin ja hoidon periaatteita Suomen hoitosuosituksen mukaan. Sen

jälkeen kuvataan HER2-positiivisen rintasyövän hoito ja HER2-rakennetta vastaan suunnatut lääkeaineet. Lopuksi käydään läpi kliinisten kokeiden päätapahtumia ja tulosten raportointia syöpätutkimuksen näkökulmasta. Kokeellisen osan tavoitteena on koota yhteen järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen menetelmin uusinta tutkimustietoa lapatinibin, pertutsumabin ja trastutsumabiemtansiinin tehosta ja turvallisuudesta levinneen tai metastasoituneen HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa.

2 RINTASYÖPÄ

2.1 Esiintyvyys

Rintasyöpä on naisten yleisin syöpä, 25 prosenttia kaikista naisten syöivistä on rintasyöpiä (Clobocan 2012; Torre ym. 2015). Vuonna 2012 maailmanlaajuisesti kirjattiin 1,67 miljoonaa uutta rintasyöpätapausta. Näistä todettiin Euroopassa liki 500 000. Vastaava luku Kaakkois-Aasiassa oli 240 000 ja Afrikassa sekä itäisen Välimeren maissa vain 100 000. Rintasyövän ilmaantuvuus eli tiettynä ajanjaksona kohdeväestössä havaittujen uusien tautitapausten määrä on teollisuusmaissa hieman korkeampi kuin kehittyvissä maissa. Ilmaantuvuudessa on kuitenkin jopa nelinkertaisia eroja eri alueiden välillä. Vuonna 2012 Pohjoismaissa ja muualla Länsi-Euroopassa sekä Pohjois-Amerikassa ilmaantuvuus oli noin 90 ja Kaakkois-Aasiassa ja Keski-Afrikassa 23 sataatuhatta naista kohden. Määrällisesti syöpätapauksia on kuitenkin enemmän kehittyvissä maissa korkeammasta väkiluvusta johtuen. Kehittyvissä maissa myös naisten kuolleisuus rintasyöpään on syöpäsairauksista korkein, teollisuusmaissa toiseksi korkein. Ilmaantuvuudesta huolimatta syövästä selviäminen on todennäköisempää teollisuusmaissa.

Suomessa kuten muissakin Pohjoismaissa rintasyövän ilmaantuvuus on maailman korkeimpia (Clobocan 2012). Vuosien 2010 – 2014 ikävakioitu ilmaantuvuus Suomessa oli 90,1 sataatuhatta henkilöä kohti (Suomen syöpärekisteri 2015). Ikävakioitu ilmaantuvuus painottaa eri ikäluokkia eri tavoin maailman standardiväestön ikäryhmäjakauman mukaisesti, mikä aliarvioi jonkun verran ilmaantuvuutta ikääntyneillä Suomessa samoin kuin muissakin korkean eliniän maissa. Suomessa todettiin vuonna 2013 naisilla 4831 uutta rintasyöpätapausta, mikä on noin 30 prosenttia kaikista naisten syöivistä (Engholm ym. 2015; Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n työryhmä 2015; Suomen syöpärekisteri 2015). Rintasyövän ilmaantuvuus on kasvanut yli 2,5-kertaiseksi vuosien 1967 ja 2013 välillä. Ilmaantuvuus tulee edelleen kasvamaan, sillä väestön elinikä on yleisesti nousussa ja rintasyövän todennäköisyys kasvaa iän noustessa. Rintasyövän määrät lisääntyvät naisilla 40 ikävuoden jälkeen ja määrällisesti eniten tapauksia todetaan 60 – 70-vuotiailla (Joensuu 2013). Korkeasta

ilmaantuvuudesta huolimatta suhteellinen elossaololuku oli vuosina 2005 – 2010 sairastuneilla ja 2010 – 2012 seuratuilla rintasyöpäpotilailla korkea: ensimmäisen vuoden jälkeen 97 % ja viiden vuoden jälkeen 90 % rintasyöpäpotilaista oli elossa. Suhteellinen elossaololuku ilmaisee syöpäpotilaan elossaolotodennäköisyyden suhteessa samanikäiseen väestöön, kun ainoana kuolinsyynä pidetään syöpäkuolemaa.

Rintasyövän syytä ei tarkkaan tunneta, mutta riskitekijöitä on useita (Joensuu 2013). Syövän syntyyn vaikuttavat hormonaaliset tekijät etenkin jos kyseessä on hormoniriippuvainen syöpätyyppi. Synnyttämättömyys, myöhäinen ensisynnytys- tai kuukautisten alkamisikä tai aikainen vaihdevuosi-ikä nostavat riskiä. Myös vaihdevuosien hormonikorvaushoito on riskitekijä ja yleensä vasta-aiheinen, jos taustalla on sairastettu rintasyöpä. Elintavoista riskejä nostavat tupakointi, runsas alkoholin käyttö ja lihavuus. Myös perinnölliset seikat voivat nostaa rintasyöpäriskiä. Tuumorisuppressioproteiineja koodaavat geenit kuten *brca1* ja *brca2* nimensä mukaisesti kontrolloivat solujen kasvua ja jakaantumista ja osallistuvat DNA:n korjaukseen. Mutaatio näissä geneeissä voi estää suppressioproteiinien toiminnan, jolloin solujen kasvu ja jakautuminen kiihtyvät ja syöpäriski kasvaa. Nämä perinnölliset geenivirheet aiheuttavat 5 – 10 % kaikista syöpätapauksista. Hoitovaste perinnöllisiin syöpiin on kuitenkin samanlainen kuin muissakin rintasyövässä. Rintasyöpäriskiä alentavat useat täysaikaiset raskaudet, alhainen ensisynnytysikä sekä imetys. Myös liikunta vähentää riskiä. Munasarjojen poisto vähentää riskiä jopa 50 %, tätä käytetäänkin geenivirheen kantajilla syövän ennaltaehkäisyyn.

Riskin arviointiin lääkäri voi käyttää esimerkiksi Gailin riskinarviointityökalua (<http://www.cancer.gov/bcrisktool/about-tool.aspx#gail>) (Gail ym. 1989). Menetelmällä lasketaan tilastollista rintasyöpäriskiä taustatietojen mukaan joko viiden vuoden ajanjaksolle tai loppuelämäksi. Kartoitettavia tietoja ovat esimerkiksi sairaushistoria, ikä jolloin ensimmäinen lapsi syntyi, rintasyöpätapaukset ensimmäisen asteen sukulaisilla (äiti, siskot, tyttäret), ikä ja *brca*-geenitestaus. Korkean riskin tapauksille voidaan suunnitella esimerkiksi laajempaa tai tiheämpää seurantaa tai jopa riskiä pienentäviä toimenpiteitä kuten munasarjojen poistoa.

2.2 Diagnosointi

Rintasyövän toteamiseen käytetään Suomessa kolmoisdiagnostiikkaa (Joensuu 2013; Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n työryhmä 2015). Tutkimukseen kuuluu palpatio eli muutosten etsiminen käsin tunnustelemalla, kuvantamismenetelmät ja paksuneulanäytteet. Jos yksikin näistä antaa viitteitä pahanlaatuisuudesta tai tulos jää epäselväksi, muutokset poistetaan kirurgisesti. Kuvantamisen yhteydessä otetaan löydöksistä paksuneulanäytteet syöpätyypin määrittämistä ja hoidon suunnittelua varten. Paksuneulanäytteitä otetaan myös kainalon imusolmukkeista levinneisyyden arvioimiseksi.

Alle kymmenellä prosentilla syöpädiagnoosin saaneista syöpä on toteamishetkellä levinnyt (Joensuu 2013). Syöpä voi lähettää etäpesäkkeitä eli metastaaseja kaikkialle elimistöön, useimmiten luustoon mutta tavallisia ovat myös maksan, keuhkojen, aivojen ja ihon etäpesäkkeet. Levinneisyyttä tutkitaan isotooppikuvauksella ja tietokonetomografialla potilailla, joilla vaara leviämisestä on suuri tai joilla syöpä on uusiutunut primaarihoidon jälkeen.

Rintasyöpä on morfologisesti ja geneettisesti monimuotoinen tauti (Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n työryhmä 2015). Eri rintasyöpämuotoja on yli 20. Syöpätyypit määritetään sekä histologisesti että biologisten ominaisuuksiensa mukaan (Taulukko 1). Syöpätyypin perusteella määritellään hoito sekä taudin ja sen leviämisen riskit. Histologisessa määrittämisessä käytetään Maailman terveysjärjestön (WHO) luokittelua kasvainsolujen morfologian ja kasvutavan perusteella. Histologinen luokittelu antaa tietoa siitä, minkälaisessa kudoksessa kasvain alun perin kasvaa ja sen todennäköisyydestä leviää ympäröivään kudokseen. Yleisimmät ovat duktaalinen (70 % syöpätapauksista) ja lobulaarinen (10 – 20 %). Duktaalinen eli tiehyeen liittyvä syöpä voi olla joko invasiivinen, joka pääsee tunkeutumaan ympäröivään kudokseen tai intraduktaalinen, joka jää tiehyeen sisään eikä leviä. Lobulaarinen syöpä on rauhasperäinen ja infiltroivana se pystyy leviämään muihin kudoksiin. Inflammatorinen eli tulehduksellinen rintasyöpä on oireiltaan tulehduksen kaltainen. Se on harvinainen ja

voi olla tiehyt- tai rauhasperäinen. Luokittelun muut harvinaisemmat tyypit ovat yleensä ennusteeltaan parempia kuin duktaalinen tai lobulaarinen syöpä.

Taulukko 1. Rintasyövän histologinen ja biologinen luokittelu

A. Rintasyövän histologinen luokittelu			
	Osuus %		
Duktaalinen	70	Leviäminen muihin kudoksiin +/-	
Lobulaarinen	10 – 20	Leviäminen muihin kudoksiin +	
Inflammatorinen	Harvinainen	Duktaalinen tai lobulaarinen	
Muut	Harvinaisia	Ennuste edellisiä parempi	
B. Rintasyövän biologinen luokittelu			
	HR	HER2	Ki67
Luminaalinen A	+	-	matala
Luminaalinen B	+	+/-	korkea
Kolmoisnegatiivinen	-	-	
HER2	-	+	

Biologisessa luokittelussa syövän histologinen tyyppi voi olla mikä tahansa. HR=hormonireseptori. (Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n työryhmä 2015)

Biologisten ominaisuuksien perusteella rintasyöpä voidaan jakaa geeni-ilmentymisen mukaan neljään luokkaan: luminaalinen A tai B, kolmoisnegatiivinen (basaalinen) ja HER2-positiivinen (Taulukko 1) (Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n työryhmä 2015). Edellä mainittu histologinen luokitus voi näissä olla mikä tahansa. Luminaaliset ja basaaliset syöpäsolut ovat saaneet nimensä siitä, että ne näyttävät samalta kuin rintarauhastiehyen sisemmät eli luminaaliset tai ulommat eli basaaliset solut. Luminaalinen A on syöpätyypeistä yleisin ja ennusteeltaan paras. Se on hormonireseptoripositiiivinen (estrogeenireseptori ER ja/tai progesteronireseptori PR), HER2-negatiivinen ja Ki67 antigeeni on matala. Ki67 on antigeeni, joka ilmenee jakautuvan solun tumassa solusyklin tietyissä vaiheissa ja on osoitus aktiivisesti jakautuvista soluista. Luminaalinen B-tyyppi on hormonireseptoripositiiivinen, HER2-positiivinen tai -negatiivinen ja Ki67 antigeeni on korkea. Näihin liittyy lisäksi usein

geenimutaatio. Kolmoisnegatiivinen syöpä ei ilmennä hormoni- eikä HER2-reseptoreita. Nämä ovat yleensä basaalista tyyppiä ja ovat ennusteeltaan huonompia kuin muut tyypit. Luokittelultaan HER2-positiivinen syöpätyyppi on hormonireseptorinegatiivinen. Genotyypialaryhmän perusteella luokittelu ohjaa vahvasti hoidon valintaa (Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n työryhmä 2015; Joensuu 2013). Luokittelu tehdään terveydenhuollossa immunohistokemiallisin ja *in situ* hybridisaatio –menetelmin. Luokitteluun on kehitetty myös geeniekspressiotestejä, mutta ne eivät ole vielä laajemmassa käytössä. Syövän yksilöllisen ennusteen ja hoidon hyötyjen arvioinnissa voi käyttää apuna www.onlineadjuvant.com –sivustoa tai suomalaisen rintasyöpäaineistoon perustuva www.finprog.org –sivustoa.

Tässä työssä tutkitaan HER2-positiivista rintasyöpää, jonka ennuste on parantunut olennaisesti täsmälääkkeiden tultua markkinoille. Biologiselta luokittelultaan tämä syöpä voi siis olla joko HER2-positiivinen, mutta hormonireseptorinegatiivinen tai luminaalinen B, joka on HER2- ja hormonireseptoriposiivinen (Taulukko 1).

2.3 Hoito

Kaikkien rintasyöpien hoidon perustana on leikkaus ja sädehoito, jos nämä ovat hoidollisesti mahdollisia (Joensuu 2013; Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n työryhmä 2015). Leikkaushoidossa pyritään yhä useammin rintaa säästävään leikkaukseen. Esteitä säästävälle leikkaukselle ovat mm. kasvaimen suuri koko tai hajautunut kasvutapa, aiemmin saatu sädehoito tai muu este sädehoidolle sekä raskauden ensimmäinen ja toinen kolmannes. Myös paikallisen uusiutumisen korkea riski voi puoltaa rinnan poistoa. Leikkauksen yhteydessä tutkitaan myös kainaloiden imusolmukkeet. Levinneisyys imusolmukkeisiin on tärkeä ennustetekijä. Aiemmin tehdystä kainaloiden imusolmuketyhjennyksestä eli evakuaatiosta on siirrytty vartijaimusolmukebiopsiaan, josta potilaan toipuminen on nopeampaa. Vartijaimusolmuke on kasvaimesta katsoen ensimmäinen imusolmuke, jonne imunesteet kasvaimen alueelta kulkeutuvat ja todennäköisin leviämisreitti. Jos imusolmukkeesta ei löydy metastaaseja, on epätodennäköistä että niitä olisi muuallakaan kainalossa. Jos taas metastaaseja löytyy,

arvioidaan evakuaation tarve riskitekijöiden kuten primaarikasvaimen ominaisuuksien ja varsijasolmukemetastaasin koon perusteella. Sädehoito täydentää leikkaushoitoa ja voi vähentää paikallista uusiutumista jopa 75 %. Sädehoidon toteutus riippuu syövän biologisista ominaisuuksista ja sen leviämistäasteesta. Sädehoitoa annetaan myös kainalon imusolmukkeiden alueelle, jos niissä havaitaan metastaaseja.

Rintasyövän neoadjuvanttihoito tarkoittaa ennen leikkausta annettavaa syöpähoitoa (Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n työryhmä 2015). Tarkoituksena voi olla pienentää tai rajata kasvainta, jotta sen poistaminen kirurgisesti olisi mahdollista. Myös tulehdukselliseen rintasyöpään käytetään neoadjuvanttihoitoa. Neoadjuvanttihoito voi sisältää lääke- tai sädehoitoa.

Adjuvantti- eli liitännäislääkehoito on leikkausta täydentävää syöpähoitoa, kun syövän uusiutumisriski on vähintään 10 prosenttia (Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n työryhmä 2015). Uusiutumisriski arvioidaan levinneisyyden ja biologisten tekijöiden mukaan. Liitännäislääkehoito voidaan aloittaa 4 – 6 viikon kuluttua leikkauksesta, kun leikkaushaava on riittävästi parantunut. Tarkoituksena on tuhota elimistöön mahdollisesti jääneet syöpäsolut. Lääkityksenä käytetään solunsalpaajia, hormonaalista lääkitystä, vasta-aineita tai muuta täsmälääkettä yksin tai yhdistelminä ottaen huomioon syövän biologinen tyyppi sekä potilaan ikä ja kunto. Solunsalpaajahoito toteutetaan ennen sädehoitoa, mutta hormonilääkitys voidaan aloittaa samaan aikaan sädehoidon kanssa. Käytettyjä solunsalpaajia ovat mm. antrasykliinit (CEF: syklofosfamidi, epirubisiini ja fluorourasiili) ja taksaanit (doketakseli ja paklitakseli). Antrasykliini on vasta-aiheinen HER2-täsmälääkkeen trastutsumabin kanssa. Hormonilääkitykseen käytetään tamoksifeenia ja aromitaasinestäjiä, nuorilla naisilla myös munasarjasuppressiota.

Primaarivaiheessa hoidon tavoitteena on syövän paraneminen (Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n työryhmä 2015). Osa syöivistä kuitenkin uusii, näistä 60 % uusiutuu viiden vuoden sisällä. Syöpä voi uusiutua paikallisesti tai lähettää etäpesäkkeitä muualle kehoon. Jos syöpä todetaan toisessa rinnassa, se on yleensä uusi primaarikasvain. Uusiutuneen tai metastasoituneen syövän tyyppi voi muuttua, joten

määritykset hoitoa varten tulee tehdä uudestaan. Levinnyttä rintasyöpää ei yleensä pysty parantamaan pysyvästi vaan hoidon tavoitteena on eliniän pidentäminen ja elämänlaadun säilyttäminen. Leikkaushoitoa ei tavallisesti anneta, sillä levinnyt syöpä on yleensä systeeminen sairaus.

3 HER2-positiivinen rintasyöpä

HER2 (human epidermal growth factor receptor 2, ihmisen epidermaalinen kasvutekijäreseptori 2) on HER-proteiiniperheeseen kuuluva proteiini, joka osallistuu solun kasvun ja jakautumisen säätelyyn (Kumler ym. 2014). Perheeseen kuuluvat HER1, HER2, HER3 ja HER4 ovat kaikki solukalvon läpäiseviä transmembraaniproteiineja. HER1-, HER2- ja HER4-proteiineilla on tyrosiinikinaasiaktiivisuus ja ne osallistuvat solunsisäisen viestiketjun käynnistämiseen. Solun ulkopuoliseen osaan kiinnittyvä ligandi saa aikaan HER-proteiinien dimerisoitumisen joko homo- tai heterodimeereiksi. Proteiinikinaasit (MAP) ja fosfoinositidi-3-kinaasi (PI3K) aktivoituvat ja viestin kulku solun sisällä käynnistyy. HER2-proteiinilla ei ole tunnettua ligandia, mutta se pystyy dimerisoitumaan muiden HER-proteiinien kanssa. Normaalisti solussa on yksi kopio *her2*-geenistä kromosomissa 17 (Patani ja Mokbel 2010). HER2-proteiinin yli-ilmentyminen syöpäsolussa voi olla jopa 50 – 100 -kertainen normaalisolun ilmentymiseen verrattuna. Moninkertainen ilmentyminen voi johtaa HER-proteiinien dimerisaatioon myös ilman ligandia. HER2-proteiinin yli-ilmentyminen lisää muodostuvien dimeerien määrää ja siten solun sisäistä viestinkulkua. Solun kasvua ja jakaantumista koodaavat geenit aktivoituvat ja tuloksena voi olla hallitsemattomasti jakautuvia syöpäsoluja.

Noin 15 – 20 % rintasyövistä on HER2-positiivisia (Giordano ym. 2014; Kumler ym. 2014). HER2-positiivinen rintasyöpä on nopeakasvuinen, aggressiivinen ja helposti metastasoituva ja se leviää helposti myös keskushermostoon. Sen vaste perinteiseen lääkitykseen on huono. HER2-positiivisuus on lähes aina peruste liitännäislääkehoidolle (Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n työryhmä 2015). HER2-positiivisuus tulisi aina määrittää validoiduin menetelmin. Liitännäislääkehoito aloitetaan yleensä taksaanin,

esimerkiksi doketaksin ja HER2-vasta-aine trastutsumabin yhdistelmällä. Mukaan voidaan liittää solunsalpaajahoidon jälkeen myös hormonaalinen lääkitys, jos syöpä on hormonireseptoriposiivinen. Lääkitykseen vaikuttaa aiemmin mahdollisesti saatu hoito. Uusiutuneeseen syöpään valitaan yleensä jokin toinen lääkeyhdistelmä, mutta valintaan vaikuttaa aiemman hoidon ja siitä saadun vasteen lisäksi esimerkiksi potilaan muut sairaudet ja toiveet hoidosta. Ennuste on parantunut huomattavasti täsmälääkehoitojen kehittämisen jälkeen.

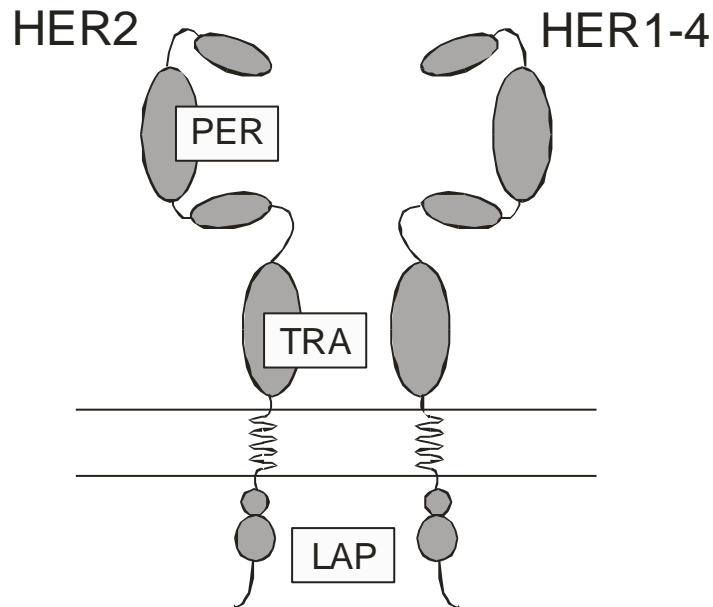
4 HER2-positiivisen rintasyövän täsmälääkkeet

4.1 Trastutsumabi

Täsmälääke tunnistaa nimensä mukaisesti tiettyjä molekyyliarakenteita. Kohdennettu lääkehoito tekee hoidosta tehokkaampaa pienemmällä haittaprofiililla, jolloin myös elämänlaatu pysyy parempana. Suomessa on tällä hetkellä käytössä neljä HER2-rakennetta vastaan kohdennettua lääkeainetta. Trastutsumabi (Herceptin) on ensimmäinen HER2-positiivisen rintasyövän hoitoon tarkoitettu täsmälääke. Se sai myyntiluvan Yhdysvalloissa vuonna 1998 ja Euroopassa vuonna 2000 (European Medicines Agency 2010; 2013a). Alussa trastutsumabia käytettiin vain metastasoituneen rintasyövän hoidossa, mutta nykyään sen käyttö on hyvin vakiintunutta kaikissa syövän vaiheissa. Trastutsumabin käyttöön tulon jälkeen HER2-positiivisen rintasyövän ennuste on parantunut huomattavasti (Dawood ym. 2010; Moja ym. 2012; Slamon ym. 2011).

Trastutsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu HER2-reseptorin solun ulkopuoliseen osaan estäen HER-proteiinien dimerisoitumisen (Kuva 1) (European Medicines Agency 2010; Nahta ja Esteva 2006). Proteiinikinaasien (MAP) ja fosfoinositidi-3-kinaasin (PI3K) aktivoituminen ja sitä kautta solunsisäisen signaalireitin käynnistyminen estyvät. Trastutsumabi estää myös aktivaatioon liittyvän HER2-reseptorin solun ulkopuolisen osan vapautumista sekä välittää HER2-

syöpäsoluissa vasta-aineriippuvaista soluvälitteistä sytotoksisuutta. Nämä johtavat solun kasvun pysähtymisen ja apoptoosiin eli ohjattuun solukuolemaan.



Kuva 1. HER2-reseptoriin sitoutuvat lääkkeaineet. PER pertutsumabi, TRA trastutsumabi, LAP lapatinibi. Sitoutuessaan reseptoriin lääkeaine estää HER2-proteiiniin dimerisaation toisen HER-proteiinin kanssa. Lapatinibi sitoutuu myös HER1-proteiiniin. Mukailten (Kumler ym. 2014).

Trastutsumabi on HER2-positiivisen rintasyövän ensisijainen lääkehoito ja sitä käytetään ensisijaisesti yhdessä solunsalpaajan kanssa (Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n työryhmä 2015). Trastutsumabin ja solunsalpaajan vaikutus on toisiaan täydentävä ja näin onkin todettu saatavan paras hyöty suhteessa haittoihin. Trastutsumabia voidaan käyttää syövän kaikissa vaiheissa, mutta jos syöpää on jo aiemmin hoidettu trastutsumabilla, voidaan siirtyä käyttämään jotain muuta täsmälääkettä tai trastutsumabia yhdistettynä eri solunsalpaajaan tai toiseen täsmälääkkeeseen. Trastutsumabin on havaittu aiheuttavan sydänhaittoja, joten sitä ei saa käyttää sydäntoksisten solunsalpaajien (antrasykliinit) kanssa tai jos altistus niille on aiemmissa hoidoissa ollut suuri (European Medicines Agency 2010). Vasta-aiheena trastutsumabihoidolle on myös potilaan sydämen toimintaan vaikuttavat sairaudet. Ennen hoidon aloitusta potilaan sydämen vasemman kammion toimintakyky tutkitaan ja

mahdollisia sydänhaittoja seurataan myös hoidon kuluessa ja sen jälkeen. Trastutsumabia on saatavilla sekä infuusiona laskimoon että ihon alle annettavana lääkemuotona. Tehossa eri annosmuotojen välillä ei ole havaittu eroja. Annostelu tapahtuu kerran viikossa tai kerran kolmessa viikossa. Hoidon kesto liitännäishoidossa on 1 vuosi tai kunnes tauti etenee. Vuotta pidemmästä hoidosta ei ole todettu olevan lisähyötyä potilaalle. Tutkimuksia on käynnissä myös lyhyemmistä hoidoista. Trastutsumabia käytetään myös HER2-positiivisen metastasoituneen mahasyövän hoitoon.

Kliinisessä käytössä on huomattu, että osa syöivistä ei vastaa trastutsumabihoitoon tai että alun hoitovaste menetetään (Nahta ja Esteva 2006). Suurimmalle osalle levinnyttä rintasyöpää sairastavista potilaista kehittyy resistenssi eli vastustuskyky trastutsumabia kohtaan. Nahta ja Esteva (2006) ovat koonneet yhteen trastutsumabiresistenttiyttä koskevat tutkimukset. Resistenttiyden syitä voivat olla mm. vasta-aineen kiinnittymisen estävät mutaatiot reseptorissa tai kasvanut soluvälitteinen signaali korvaavia reittejä käyttäen.

4.2 Lapatinibi

Lapatinibi (Tyverb) sai ehdollisen myyntiluvan Euroopassa vuonna 2008 ja normaalin myyntiluvan vuonna 2015 (European Medicines Agency 2013d; 2015b). Ehdollisen myyntiluvan syynä oli se, että lääkkeen tehosta oli odotettavissa lisää tutkimustuloksia ja näiden tulosten toimittamisen jälkeen lääke sai varsinaisen myyntiluvan. Lapatinibia käytetään pitkälle edenneen tai metastasoituneen HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa tietyin ehdoin. Suomessa sitä käytetään yhdessä joko solunsalpaajan (kabesitabiini), trastutsumabin tai hormonaalisen lääkityksen kanssa (European Medicines Agency 2015b). Myyntiluvan perustana olevissa satunnaistetuissa kliinisissä kokeissa on todettu, että paras hyöty lapatinibista saadaan yhdistelmä-lääkityksissä (European Medicines Agency 2013d). Lapatinibi voi täydentää trastutsumabihoitoa eri vaikutusmekanisminsa kautta. Se voi olla tehokas myös trastutsumabille resistenteille syöpätyypeille.

Lapatinibi estää HER-proteiinien käynnistämää solunsisäistä viestinvälitystä (Kuva 1) (European Medicines Agency 2013d). Se on pienmolekyylili, joka kulkeutuu solun sisään, sitoutuu HER1- tai HER2-reseptorien solunsisäiseen osaan ATP:n sitoutumiskohtaan, estää näiden reseptorien fosforylaation ja kinaasien aktivaation.

Lapatinibi on tablettimuotoinen päivittäin suun kautta annosteltava lääke, jonka annos riippuu käytetystä lääkeyhdistelmästä ja hoidon siedosta (European Medicines Agency 2013d). Sallittujen käyttöaiheiden lisäksi lapatinibia on tutkittu satunnaistetuissa kliinisissä kokeissa erilaisina lääkeyhdistelminä ja myös sen tehoa neoadjuvanttihoitona tai keskushermoston metastaaseihin on tutkittu (Carey ym. 2016; Janni ym. 2015a; Krop ym. 2015; Mendes ym. 2015). Osa potilaista on resistenttejä lapatinibilille (D'Amato ym. 2015). Resistenttiyden on ehdotettu aiheutuvan korvaavien reittien aktivoitumisesta, rakenteellisesta muutoksesta lapatinibin sitoutumiskohdassa tai geenimonistumisesta. Resistentit syöpäsolut rikastuvat hoidon kuluessa ja tauti alkaa edetä. Lapatinibin käyttö Suomessa on Fimean tilastojen mukaan vähentynyt (Fimea 2015), mikä johtunee uusien lääkkeiden markkinoille tulosta ja ehkä myös lapatinibin muita HER2-lääkkeitä huonommasta haittavaikusprofiilista. Haittavaikutuksista yleisimpiä ovat ruuansulatuselimistöön kohdistuvat haittavaikutukset (ripuli ja huonovointisuus) sekä ihottuma (European Medicines Agency 2013d; Geyer ym. 2006). Myös sydän- ja maksatoksisuutta voi esiintyä. Lapatinibi metaboloituu CYP3A4 maksaentsyymien kautta, joten muutokset maksan toiminnassa vaativat erityistä huomiota. Metaboliareitistä johtuen myös yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ovat mahdollisia.

4.3 Pertutsumabi

Pertutsumabi (Perjeta) on Euroopan lääkevirastossa hyväksytty käytettäväksi trastutsumabin kanssa tietyissä yhdistelmähoidoissa, kun syöpä on metastasoitunut tai paikallisesti edennyt (European Medicines Agency 2013c; 2015a). Pertutsumabia voidaan käyttää myös neoadjuvanttihoidoissa. Pertutsumabi on trastutsumabin tavoin

monoklonaalinen vasta-aine. Molemmat sitoutuvat HER2-proteiinin solun ulkoiseen osaan, mutta eri kohtiin (Kuva 1). Pertutsumabi estää reseptorien dimerisaation ja solunsisäisen signaalireitin käynnistymisen, mikä voi johtaa solun kasvun pysähtymiseen ja apoptoosiin. Pertutsumabi on myös vasta-aineriippuvaisen soluvälitteisen sytotoksisuuden välittäjä. Koska trastutsumabi ja pertutsumabi sitoutuvat HER2-reseptorin eri kohtiin, niiden vaikutus voi olla toisiaan täydentävä, jolloin hoidosta tulee tehokkaampaa.

Lääke annostellaan infuusiona laskimoon kolmen viikon välein ja hoitoa jatketaan niin kauan, kunnes tauti etenee tai haittavaikutukset eivät ole hallittavissa (European Medicines Agency 2013c; 2015a). Neoadjuvanttihoitossa pertutsumabia annetaan 3 – 6 hoitosykliä. Muiden HER2-lääkkeiden tavoin pertutsumabi saattaa vaikuttaa sydämen vasemman kammion toimintaan varsinkin, jos potilasta on aiemmin hoidettu antrasykliineillä. Pertutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoidoissa yleisinä ja vakavinakin haittavaikutuksina on raportoitu yliherkkyysoireita ja anafylaksiaa, muutoksia verenkuvassa (kuumeista neutropeniaa, leukopeniaa ja anemiaa) sekä ripulia. Haittavaikutukset olivat yleisempiä pertutsumabia saavilla potilailla verrattuna kontrollihoitoon, mutta niiden vakavuus ei ylittänyt hyötyjä, joten myyntilupa myönnettiin vuonna 2013 (Boix-Perales ym. 2014). Pertutsumabin tehoa on tutkittu myös potilailla, joiden tauti on edennyt trastutsumabihoiton aikana (Baselga ym. 2010). Neljäsosa potilaista vastasi hoitoon, mikä viittaa trastutsumabin ja pertutsumabin toisiaan täydentävään vaikutukseen reseptorin eri sitoutumiskohtaan vuoksi. Neoadjuvanttihoitossa pertutsumabin yhdistäminen muuhun lääkitykseen toi selvää lisähyötyä mitattuna patologisena täydellisenä tai osittaisena hoitovasteena (Gianni ym. 2012; Schneeweiss ym. 2013). Hyöty oli pienempi potilailla, joilla oli myös hormonireseptoripositivinen syöpätyyppi.

4.4 Trastutsumabiemtansiini

Trastutsumabiemtansiini (Kadcyla) sai myyntiluvan Yhdysvalloissa vuonna 2013 ja Euroopassa vuonna 2015 (Amiri-Kordestani ym. 2014; European Medicines Agency

2013b). Sen käyttöaiheena on ainoana lääkeaineena pitkälle edenneen tai metastasoituneen HER2-positiivisen rintasyövän hoito, kun sitä on aiemmin hoidettu trastutsumabilla ja taksaanilla erikseen tai yhdistelmänä. Potilaan pitää olla saanut hoitoa metastasoituneeseen tautiin tai taudin tulee olla edennyt adjuvanttihoidon aikana tai puolen vuoden kuluessa adjuvanttihoidon lopetuksesta. Trastutsumabiemtansiinissa on toimivan trastutsumabiosan lisäksi linkkerillä liitetty sytotoksinen lääkeaine DM1. Trastutsumabin ansiosta DM1-lääkeaine otetaan selektiivisesti syöpäsolun sisään, jossa se sitoutuu tubuliiniin, estää mikrotubulusten muodostusta ja siten solunjakautumista. Solusykli pysähtyy ja tuloksena on apoptoosi (Corrigan PA ym. 2014). Linkkerin tarkoitus on tehostaa lääkeaineen täsmäkuljetusta ja estää sytotoksisen DM1:n systeemistä vapautumista.

Trastutsumabiemtansiini annostellaan infuusiona laskimoon (European Medicines Agency 2013b). Annosmuutokset ovat mahdollisia verenkuvan, maksan tai sydämen toimintaan liittyvien haittavaikutusten poistamiseksi toisin kuin trastutsumabi- ja pertutsumabihoidoissa. Trastutsumabiemtansiini voi olla maksatoksinen (European Medicines Agency 2015). Maksan toimintaa kuvaavat laboratorioarvot palaavat kuitenkin useimmiten normaalille tasolle lääkityksen loputtua. Trastutsumabiemtansiinin osuutta vakavampien maksahaittojen aiheuttajana ei ole pystytty täysin varmistamaan tai kumoamaan tutkimusten sekoittavista tekijöistä johtuen. Trombosytopenia eli vähäinen verihiutaleiden määrä on ollut yleisin hoidon lopetuksen vaativa haittavaikutus. Aasialaiset havaittiin muuta väestöä alttiimmaksi trombosytopenialle. Trastutsumabiemtansiini estää luuytimen megakaryosyyttien kypsymistä, mikä johtaa huonontuneeseen verihiutaleiden tuotantoon (Uppal ym. 2015). Myös hypokalemia, perifeerinen neuropatia ja ruuansulatuselimistön haitat ovat yleisiä (European Medicines Agency 2015). Harvinaisena haittana on havaittu myös keuhkotoksisuutta, mikä ilmenee hengenahdistuksena, yskänä ja uupumuksena ja voi vakavimmillaan johtaa kuolemaan. Trastutsumabiemtansiinin DM1-osa metaboloidaan maksassa CYP3A4-entsyymillä välityksellä, joten yhteisvaikutukset varsinkin voimakkaiden CYP3A4-estäjien kanssa voivat olla mahdollisia. Trastutsumabiemtansiinin myyntilupa perustuu yhden faasi 3 ja kahden faasi 2 – tutkimuksen tuloksiin, joissa lääkkeen teho todettiin riittävän yhdenmukaiseksi

erilaisissa potilasryhmissä. Paras hoitotulos saatiin potilaille, jotka eivät olleet saaneet vielä mitään hoitoa metastasoituneeseen tautiin tai joiden tauti oli relapsoitunut puolen vuoden sisällä adjuvanttihoidon lopetuksesta. Myös hormonireseptorinegatiivisten potilaiden vaste oli hormonireseptoriposiitivisten potilaiden vastetta parempi. Iäkkäiden potilaiden hyöty hoidosta jäi epäselväksi liian pienen potilasmäärän vuoksi.

Iso-Britannian hoitosuosituksista vastaava NICE (National Institute for Health and Care Excellence) pyysi lisäselvityksiä lääkeyhtiö Rochelta koskien trastutsumabiemtansiinihoidon tehoa ja kustannusvaikuttavuutta (Squires ym. 2016). Selvityksen jälkeen NICE totesi lääkkeen olevan niin kallis ja hoidon hyöty lyhytaikainen, että sen käyttöä ei suositeltu. Suomessa Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea julkaisi vuonna 2015 arvion trastutsumabiemtansiinin tehosta ja kustannuksista käytettäväksi apuna esimerkiksi hoitopäätöksiä tehtäessä (Härkönen ym. 2015). Arviossa verrattiin trastutsumabiemtansiinin tehoa muihin toisen linjan hoitoihin ja pääteltiin tehon olevan useimmiten vertailuhoitoja parempi. Kustannukset riippuivat hoidon pituudesta. Vuonna 2015 päivitetystä rintasyövän valtakunnallisesta hoitosuosituksista trastutsumabiemtansiini oli jo huomioitu HER2-positiivisen levinneen rintasyövän hoitovaihtoehtona (Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n työryhmä 2015).

5 KLIINISET LÄÄKETUTKIMUKSET

5.1 Teho ja vaikuttavuus

Lääkkeen tai hoidon teho ja turvallisuus osoitetaan kliinisissä lääketutkimuksissa (Haynes 1999). Näissä tutkimuksissa potilaat ovat tarkoin valittuja eikä heillä ole yleensä muita sairauksia. Tutkimukset ja seurannat tehdään tarkasti, jolloin myös potilaat noudattavat hoito- tai annostusohjeita tunnollisesti. Lääketutkimusten potilasvalinnat tehdään usein ennustetekijöiden mukaan. Ennustetekijät esimerkiksi syövän levinneisyys ja tyyppi, potilaan yleistila ja saatu hoito vaikuttavat paljon hoitopäätöksiin ja siten myös hoitotulokseen (Hakulinen ym. 2013). Kliinisten

lääketutkimusten tuloksia ei siis voi yleistää normaaliin terveydenhuollon arkeen. Kliiniset lääketutkimukset ovat lääkkeen kehittämisen kannalta kuitenkin olennaisia, sillä jos lääkkeen tai hoidon tehoa ei voida osoittaa valvotuissa ihanneolosuhteissa, ei sillä ole vaikuttavuutta myöskään normaalioloissa (Haynes 1999).

Vaikuttavuudella tarkoitetaan potilaan terveydentilassa tapahtunutta muutosta, joka on saatu aikaan lääkkeellä tai muulla terveydenhuollon menetelmällä (Sintonen ja Pekurinen 2006). Vaikuttavuuden mittaaminen tapahtuu normaaliolosuhteissa eli terveydenhuollon arjessa, jolloin hoitoon voi vaikuttaa monet muut seikat kuten potilaan muut sairaudet tai elintavat. Suhteellisesta vaikuttavuudesta puhutaan silloin, kun normaalioloissa tapahtuvaa tutkimushoitoa verrataan johonkin toiseen käytössä olevaan hoitoon. Tässä työssä ei käsitellä vaikuttavuutta vaan keskitytään lääkkeiden tehon ja turvallisuuden tutkimiseen, sillä uusina lääkkeinä ei vaikuttavuudesta ole vielä juurikaan julkaistua tutkimustietoa.

5.2 Päätetapahtumat

Syöpähoidon vastetta arvioitaessa käytetään joko WHO:n tai RECIST-luokitusta (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (Eisenhauer ym. 2009a; Joensuu 2013). RECIST-luokitus on nykyään käytetympi. Siinä mitataan syöpäpesäkkeen pisimmän halkaisijan mitta, kun taas WHO:n luokituksessa arvioidaan kasvaimen tilavuus. Täydellinen vaste CR (complete response) tarkoittaa molemmissa luokituksissa kaiken näkyvän syövän häviämistä. Osittainen vaste PR (partial remission) tarkoittaa luokituksesta riippuen tilavuuden tai halkaisijoiden summan pientymistä tietyn prosenttimäärän verran. Stabiili tilanne SD (stabilized disease) sallii kasvaimen pientymisen tai suurentumisen tietyn prosenttimäärän verran. Etenevässä taudissa PD (progressive disease) on tilavuuksien tai halkaisijoiden summa kasvanut 20 prosenttia tai on muodostunut yksikin uusi pesäke.

Taulukossa 2 esitetään lääketutkimuksessa ja etenkin syöpätutkimuksessa käytettyjä lopputulosmuuttujia. Yleisesti käytetty lopputulosmuuttuja kliinisessä

lääketutkimuksessa on kokonaiselossaoloaika (OS, overall survival) (Lebwohl ym. 2009). Tämä kuvaa elossaoloaikaa satunnaistamisesta kuolemaan, joka voi johtua mistä tahansa syystä. Kokonaiselossaoloaika voidaan mitata kahdella tavalla (Genentech 2016a ja 2016b). Mediaani elossaoloaika kuvaa sitä aikaa, kun 50 prosenttia tutkimuspotilaista on elossa. Elossa olevien potilaiden määrä voidaan ilmoittaa myös prosentteina eri aikapisteissä, esimerkiksi vuoden tai viiden vuoden seurannan jälkeen. Kokonaiselossaoloaika on helppo mitata ja harhan mahdollisuus on pieni. Kokonaiselossaoloaika on syöpähoitojen kehittymisen ja potilaiden pidemmän elinajan myötä tullut kuitenkin hankalaksi mitata. Tutkimukset sallivat usein myös potilaan siirtymisen toiseen tutkimushaaraan. Kun lopputulosmuuttujana käytetään kokonaiselossaoloaikaa, joudutaan tutkimukset usein raportoimaan osissa.

Taulukko 2. Kliinisten syöpälääketutkimusten lopputulosmuuttujia

Lopputulosmuuttuja		Määritelmä
OS	Overall survival, kokonaiselossaoloaika	Aika satunnaistamisesta kuolemaan mistä tahansa syystä
PFS	Progression free survival, etenemisvapaa elinaika	Aika satunnaistamisesta taudin etenemiseen tai kuolemaan mistä tahansa syystä
ORR	Objective/overall response rate, kokonaisvaste	Potilaat, joiden vaste vähintään ennalta määrätyn suuruinen, CR + PR
CR	Complete response, täydellinen vaste	Näkyvän syövän häviäminen
PR	Partial response, osittaisvaste	Kasvaimen pienentyminen vähintään ennalta määrätyn suuruinen
pCR	Pathologic complete response, patologinen kokonaisvaste	Näkyvän syövän häviäminen mikroskooppitutkimuksessa, käytetään mm. neoadjuvanttihoidon vasteen mittauksessa
DFS	Disease free survival, tautivapaa elossaoloaika	Aika satunnaistamisesta taudin uusiutumiseen tai kuolemaan mistä tahansa syystä
HRQoL	Health-related quality of life, terveyteen liittyvä elämänlaatu	Sairauksien ja niiden hoidon vaikutus potilaan elämänlaatuun ja terveyden- tilaan
AE	Adverse effect, haittavaikutus	Lääkkeen tai hoidon haittavaikutukset

Lähde: Genentech 2016a ja 2016b

Tässä työssä kuten syöpätutkimuksissa yleensäkin käytetyin lopputulosmuuttuja on etenemisvapaa elossaoloaika (PFS, progression free survival) (Genentech 2016a; Lebwohl ym. 2009). PFS kertoo ajan satunnaistamisesta taudin etenemiseen tai kuolemaan. PFS on usein parempi lopputulosmuuttuja kuin OS, sillä PFS vaatii pienemmän tutkimuspopulaation ja lyhyemmän seuranta-ajan. Tämä nopeuttaa klinisiä lääketutkimuksia. Lisäksi PFS mittaa juuri tutkittavaa asiaa eli hoidon vaikutusta kasvaimen. PFS on hyväksytty lääketutkimusten ensisijaiseksi lopputulosmuuttujaksi sekä Euroopassa että Yhdysvalloissa. Etenemisvapaaseen elossaoloaikaan kuitenkin vaikuttaa esimerkiksi se miten usein potilaita tutkitaan ja havaitaanko tapahtuma juuri sillä mittauskerralla.

Kokonaisvaste ORR (objective/overall response rate) on täydellisen vasteen CR (complete response) ja osittaisvasteen PR (partial response) summa (Genentech 2016a). ORR mittaa sitä osaa potilaista, joilla kasvain on pienentynyt ennalta sovitulla mittarilla mitattuna. Patologista kokonaisvastetta pCR (pathologic complete response) käytetään syöpätutkimuksissa etenkin arvioitaessa neoadjuvanttihoitoja. Tautivapaata elossaoloaika DFS (disease free survival) ilmoittaa ajan tutkimuksen satunnaistamisesta syövän paikalliseen uusimiseen tai kuolemaan mistä tahansa syystä. Tätä on käytetty kokonaisedossaoloajan ohessa tulosten saamiseksi lyhyemmällä aikavälillä. Terveysten liittyvää elämänlaatua HRQoL (health-related quality of life) mitataan usein toissijaisena tulosmuuttujana. Pidentynyt elinaika ja syöpälääkityksen vaikutukset potilaiden elämänlaatuun tekee tästäkin tulosmuuttujasta tärkeän.

Kun arvioidaan hoidon tehoa ja vaikutusta, otetaan aina huomioon myös haittatapahtumat. Lääketutkimuksissa tämä muuttuja on AE (adverse event). Haittatapahtuma on mikä tahansa odottamaton lääke- tai muun hoidon aikana tapahtuva lääketieteellinen ongelma eikä sen tarvitse johtua annetusta hoidosta (www.cancer.gov). Lääkkeen hyötyjen on arvioinnissa oltava suuremmat kuin sen aiheuttamat haitat. Syöpähoidoissa sallitaan lääkkeitä vakaviakin haittoja. Haittatapahtumien arviointiin on olemassa arviointityökaluja kuten CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), jossa haittatapahtumat arvioidaan yhdestä viiteen (Taulukko 3).

Kukin haattatapahtuma voidaan arvioida erikseen haitan suuruuden perusteella. Yleisten haattavaikutusten arvioinnin lisäksi voidaan selvittää esimerkiksi jonkin lääkkeen tyypillisen haitan esiintyvyyttä.

Taulukko 3. Haattavaikutukset CTCAE-luokittelun mukaan

Luokka	Määritelmä
1	Lievä haattavaikutus
2	Keski vaikea haattavaikutus
3	Vakava haattavaikutus
4	Henkeä uhkaava tai vammauttava haattavaikutus
5	Haattavaikutukseen liittyvä kuolema

Lähde: National Cancer Institute, NCI (www.cancer.gov)

Lopputulostuuttujien kehitys tapahtuu yhdessä lääketutkimusten kanssa (Genentech 2016b). Muuttuvat käytännöt vaativat uudenlaisia mittareita. Uusien tehokkaampien lääkkeiden myötä on siirrytty hakemaan myyntilupaa nopeutetulla aikataululla. Tautivapaa elossaoloaika on kehitetty tähän käyttöön. Nopeutetulla aikataululla voidaan saada lääkkeelle ehdollinen myyntilupa, joka voidaan muuttaa varsinaiseksi myyntiluvaksi myöhemmin. Tätä lopputulostuuttujaa käytettiin pertutsumabin käyttöaiheen laajentamisessa neoadjuvanttihoitoihin nopeutetussa aikataulussa (Amiri-Kordestani ym. 2014b). Tässä työssä käytettyjä lopputulostuuttujia ovat etenemisvapaa elossaoloaika PFS, kokonaiselossaoloaika OS ja haattavaikutukset AE.

5.3 Tulosten raportointi lääketutkimuksessa

Syöpälääkkeiden tutkimuksessa päätetapahtumat kuten taudin etenemisvapaa ajan ja elossaolon pituus esitetään yhteenvetoina (Hakulinen ym. 2013). Koska osa potilaista ei ole saavuttanut päätetapahtumaa tutkimuksen päätyttyä, ajoille ei voi laskea keskiarvoa eikä ajan pituutta voi laskea prosentteina. Myös potilaiden seuranta-ajat ovat usein eripituisia. Tutkimuspotilaat voivat aloittaa tutkimuslääkkeen käytön eri aikoihin, mutta tutkimuksen lopetus on usein yhtäaikainen. Järkevintä onkin ilmoittaa tutkittavaan

päätetapahtumaan päätyneiden potilaiden osuus ennalta sovittujen seuranta-aikojen kuluttua. Seuranta-aika jaetaan hoidon kannalta sopiviin osiin. Tutkimukseen osallistuneet potilaat taulukoidaan siten, että tutkimuksessa mukana olevat, päätetapahtuman saavuttaneet ja tutkimuksesta muusta syystä poistuneet erotellaan. Jos päätetapahtumana on elossaolo, taulukosta lasketaan tutkimuksessa mukana olevien osuus jakamalla osavälin aikana kuolleiden määrä elossaolevien määrällä. Tämä on havaittu elossaolo-osuus. Kumulatiivinen elossaolo-osuus saadaan kertomalla eri aikapisteiden suhteelliset osuudet keskenään. Näin toteutumatauluna laskettuna luku arvioi sitä millä todennäköisyydellä potilas elää tietyn seuranta-ajan tutkimuksen alusta alkaen. Analyysissä voidaan erottaa myös taudista riippuva elossaolo, jossa erotellaan taudista johtuvat kuolemat muista syistä tapahtuvista kuolemista. Jos kuoleman syyt eivät ole varmasti selvillä, voidaan käyttää suhteellista elossaololukua. Se saadaan jakamalla havaittu elossaolo-osuus ikäjakaumaltaan samanlaisen normaaliväestön odotetulla elossaolo-osuudella. Myös muut päätetapahtumat voidaan raportoida samalla tavalla.

Rajatulomenetelmässä (Kaplan-Meierin menetelmä) oletetaan, että tapahtumien ajankohdat ovat tarkkaan tiedossa ja näin onkin esimerkiksi satunnaistetuissa kliinisissä kokeissa (Hakulinen ym. 2013). Taudin etenemisvapaat ajat tai elinajat taulukoidaan havaintojen mukaan, mutta muuten laskutoimitukset tehdään samoin kuin toteutumataulussa. Toteutumataulun ja rajatulomenetelmän tulokset esitetään käyrällä eri tavoin. Toteutumataulun osavälien viivat yhdistetään suoraan osavälistä toiseen, mikä kuvaa päätetapahtumien ajoittumista tasaisesti osavälin ajanjaksolle. Rajatulomenetelmässä käyrä piirretään portaittain, sillä se kuvaa jokaisen päätetapahtuman omana tapahtumanaan. Toteutumataululla ja rajatulomenetelmällä saadut tulokset ovat yleensä yhteneväisiä varsinkin lyhyen ajan analyysissä. Jos päätetapahtumien määrät ovat erilaisia eri ikäryhmissä, ovat analyysitkin tehtävä ikäryhmittäin. Esimerkiksi potilaiden iän noustessa muista syistä johtuvat kilpailevat kuolemansyyt nostavat kuolemien määrää.

Edellä kuvatut analyysit ovat vain arvioita tapahtumien todennäköisyydestä, joten tutkimustuloksia esitettäessä on näille arvoille ilmoitettava luottamusväli (Hakulinen

ym. 2013). Yleisimmin käytetty 95 prosentin luottamusväli kertoo millä välillä 95 prosenttia tuloksista varmimmin on.

Kliinisessä tutkimuksessa on selvitettävä myös muiden tekijöiden kuin tutkittavana olevan hoidon vaikutus tutkimustuloksiin erilaisin tilastollisin regressiomallein (Hakulinen ym. 2013). Syöpätutkimuksessa käytetään paljon Coxin suhteellisten ilmaantuvuuksien mallia. Se mallintaa elossaoloaikoja, kun mukana on ennustetekijöitä eli kertoo ennustetekijöiden vaikutusta tarkasteltavaan tapahtumaan. Ennustetekijä voi olla itse hoito tai toista tekijää muovaava tai sekoittava. Suhteellisen riskin mitta (HR, hazard ratio) ilmoittaa tutkittavan lääkkeen käyttäjien riskin päätyä tapahtumaan suhteessa kontrollilääkkeen käyttäjien riskiin. Tässä työssä kerätään yhteen satunnaistetuissa kliinisissä kokeissa lopputulosmuuttujille lasketut riskiteheyksien suhteet (HR) luottamusväleineen.

6 JÄRJESTELMÄLLINEN KIRJALLISUUSKATSAUS MENETELMÄNÄ

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on koota kattavasti yhteen samaa kysymystä tai ongelmaa käsittelevät tutkimukset (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 2011; Mäkelä ym. 2007). Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen haku tulee olla toistettava ja tulosten raportointi läpinäkyvää. Kirjallisuushaku tulee toteuttaa niin, että tulos on mahdollisimman tarkka ja herkkä. Haun tarkkuus tarkoittaa sitä, että käytetyllä hakustrategialla saadaan mahdollisimman paljon tutkimuskysymysten mukaisia olennaisia tutkimuksia ja epäolennaiset saadaan rajattua pois. Haun herkkyys taas ilmaisee olennaisten tutkimusten osuutta kaikista hakutuloksista.

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen toteuttaminen alkaa tutkimussuunnitelman tekemisellä ja tutkimuskysymysten määrittelyllä (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 2011; Mäkelä ym. 2007). Tutkimuskysymyksistä johdetut mukaanotto- ja poissulkukriteerit kirjataan PICOTS-taulukkuun, jota käytetään kirjallisuushaussa että katsaukseen sisällytettävien tutkimusten arvioinnissa.

Hakustrategia suunnitellaan etukäteen. Hakustrategiaan kuuluvat sekä tiedonlähteiden valinta että itse kirjallisuushaku hakutermeineen. Olennaiset tutkimukset valitaan ennalta määritettyjen mukaanotto- ja poissulkukriteerien mukaan. Valittujen tutkimusten tiedot kerätään ja kootaan yhteen. Poissuljettujen tutkimusten hylkäysten syyt perustellaan. Myös tutkimusten laatu arvioidaan käyttäen apuna siihen soveltuvia arviointityökaluja. Jos tutkimukset ovat tutkimusasetelmaltaan samanlaisia, voidaan tulokset yhdistää tilastollisesti meta-analyysiksi. Tämä parantaa tutkimuksen näyttöä ja yleistettävyyttä sekä vähentää yksittäisten tutkimusten harhaa. Lopuksi tehdään järjestelmällisestä kirjallisuuskatsauksesta tai meta-analyysistä näyttöön perustuvat päätelmät, joita voidaan käyttää päätöksenteon tukena esimerkiksi hoitopäätöksiä tehtäessä.

7 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tämän tutkimuksen tavoitteena on teoriaosassa kuvata HER2-positiivinen rintasyöpä tautina, sen lääkkeellinen hoito sekä kliinisten kokeiden päätetapahtumat ja tulosten esittäminen syöpätutkimuksissa. Empiirisessä osassa kootaan yhteen järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen avulla Suomessa myyntiluvallisten HER2-positiivisen metastasoituneen rintasyövän hoitoon tarkoitettujen täsmälääkkeiden lapatinibi, pertutsumabi ja trastutsumabiemtansiini teho ja turvallisuus.

Empiirisen osan tutkimuskysymykset ovat:

1. Millainen on uusien Suomessa myyntiluvallisten HER2-positiivisen rintasyövän täsmälääkkeiden lapatinibi (Tyverb), pertutsumabi (Perjeta) ja trastutsumabiemtansiini (Kadcyla) teho mitattuna etenemisvapaana elossaoloaikana (PFS) ja kokonaiselossaoloaikana (OS)?
2. Millainen on uusien Suomessa myyntiluvallisten HER2-positiivisen rintasyövän täsmälääkkeiden lapatinibi (Tyverb), pertutsumabi (Perjeta) ja trastutsumabiemtansiini (Kadcyla) turvallisuus arvioituna haittavaikutuksina (AE)?
3. Millainen on näiden raportoitujen tutkimusten laatu?

8 AINEISTO JA MENETELMÄT

8.1 Kirjallisuushaku

Kirjallisuushaku tehtiin seuraavista tietokannoista: Ovid Medline, Medline In-Process and Other Non-Indexed Citations, EBM-Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials ja EBM-Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews sekä Scopus. Hakusanoina käytettiin *breast cancer*, *HER2*, *advanced*, *metastatic*, *lapatinib*, *pertuzumab*, *trastuzumab emtansine* sekä tutkimusasetelmaa rajaavia hakutermejä. Haku rajoitettiin englanninkielisiin kokotekstiartikkeleihin. Vuotta 2010 vanhempia artikkeleita ei otettu mukaan. Hakustrategiat on kuvattu Liitteessä 1. Lisäksi etsittiin tutkimuksia kliinisten lääketutkimusten rekisteristä (<https://clinicaltrials.gov/>) hakusanoilla ”*breast cancer*” , *HER2-positive*, *metastatic*, *lapatinib*, *pertuzumab*, ”*trastuzumab emtansine*”. Haku rajoitettiin sulkeutuneisiin faasi 2 tai faasi 3 tutkimuksiin.

Tutkimuskysymysten perusteella määriteltiin järjestelmällistä kirjallisuushakua varten tutkimusten mukaanotto- ja poissulkukriteerit (Taulukko 4). Mukaanottokriteereiden lopputulosmuuttujista valittiin kirjallisuushakuun ensin etenemisvapaa elossaoloaika aikaa PFS, sillä se on nykyään ensisijainen lopputulosmuuttuja syöpälääkkeiden kehityksessä. Hakuun lisättiin myöhemmin kokonaiselossaoloaika OS ja haittavaikutukset AE.

8.2 Artikkeleiden valinta ja tiedon kerääminen julkaisuista

Artikkelit valittiin PICOTS-taulukossa määriteltyjen mukaanottokriteerien mukaan (Taulukko 4). Hakujen jälkeen artikkeleista karsittiin ensin otsikon ja sitten abstraktin perusteella ne, jotka eivät täyttäneet kriteereitä. Loput artikkelit valittiin mukaan kokotekstin perusteella, mikäli ne täyttivät PICOTSin sisäänotto- ja poissulkukriteerit.

Taulukko 4. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen mukaanotto- ja poissulkukriteerit

PICOTS		
	Mukaanottokriteerit	Poissulkukriteerit
P	HER2-positiiviset rintasyöpäpotilaat, joilla syöpä on paikallisesti edennyt tai metastasoitunut	HER2-negatiivinen tai määrittelemätön rintasyöpätyyppi, paikallinen syöpä
I	Lapatinibi Pertutsumabi Trastutsumabiemtansiini	Lääkityksenä ei lapatinibia, pertutsumabia tai trastutsumabiemtansiinia. Neoadjuvanttihoito.
C	Kokeessa käytetty vertailuhoito	-
O	Hoidon teho mitattuna PFS progression free survival (etenemisvapaa aika) OS overall survival (kokonaiselossaoloaika) AE adverse events (haittavaikutukset)	-
T	Seuranta vähintään 6 kuukautta	Seuranta alle 6 kuukautta
S	RCT (satunnaistetut kliiniset kokeet) Järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset Meta-analyysit	Faasi 1 kokeet Yhden tutkimushaaran kokeet

P = patient (potilasryhmä), I = intervention (arvioitava hoito), C = vertailuhoito, O = outcomes (lopputulos), T = time horizon (aikahorisontti), S = study design (tutkimustyyppi).

Mukaan valituista artikkeista koottiin tiedonkeruulomakkeeseen potilaiden kelpoisuusvaatimukset tutkimukseen osallistumiseen, annettu hoito ja kontrollihoito, hoidon kesto, tärkeimmät lopputulosmuuttujat, seuranta-aika ja tulokset (Taulukko 5).

Taulukko 5. Tiedonkeruulomake

Tutkimuksen perustiedot	Kirjoittajat
	Aika
	Tutkimustyyppi
	Potilaiden lukumäärä
	Ikä
	Mukaanottokriteerit
	Tutkimushoito
	Vertailuhoito
	Sidonnaisuudet
Tulokset	Ensisijaiset lopputulosmuuttujat
	Toissijaiset lopputulosmuuttujat
	Seuranta-aika
	Tutkimuksesta poisjääneiden osuus
	Tulokset ja niiden HR
	Haittavaikutukset
	Tutkimuksen keskeyttäneet ja keskeytyksen syyt

HR suhteellisen riskin mitta

8.3 Laadun arviointi

Artikkeleiden laatu arvioitiin kliinisten kokeiden arviointiin tarkoitetun Consort-tarkistuslistan ja systemaattisten kirjallisuuskatsausten arviointiin tarkoitetun PRISMA-tarkistuslistan avulla (Moher ym. 2009; Schulz ym. 2010). Arvioinnissa käytettiin apuna myös Cochranen ohjeistusta systemaattisista kirjallisuuskatsauksista (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 2011). Arvioinnit koottiin taulukoiksi.

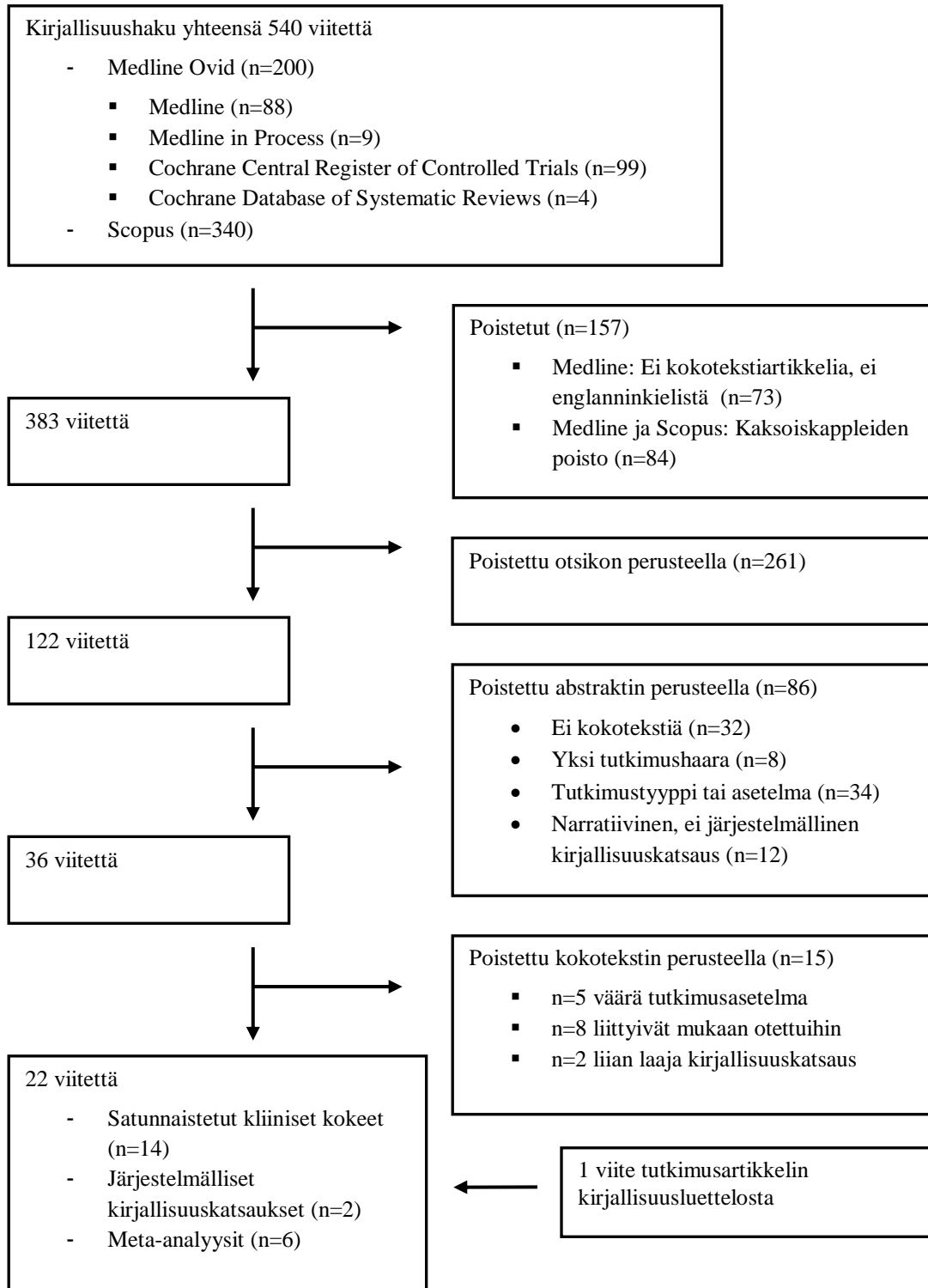
9 TULOKSET

9.1 Kirjallisuushaku

Kirjallisuushaku tehtiin 10.2.2016. Artikkeleita kirjallisuuskatsaukseen olisi näiden kelpoisuusvaatimusten mukaan valikoitunut vain kymmenkunta. 2.3.2016 tehtiin uusi haku, jossa hakuun oli lisätty lopputulosmuuttuja PFS:n lisäksi OS (overall survival, kokonaiselossaoloaika) sekä AE (adverse effect, haittavaikutukset). Uuden haun tuloksissa oli mukana kaikki aiemmassa haussa jo mukaan valikoituneet artikkelit, joten haku on hyvin toistettava. Haun ja artikkelien valinnan suoritti yksi henkilö.

Järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen valikoitui 22 artikkelia. Vuokaavio artikkeleiden valinnasta on esitetty Kuviossa 1. Kirjallisuushaun tuloksena saatiin yhteensä 540 viitettä. Rajauksilla poistettiin kaksoiskappaleet, muut kuin englanninkieliset ja artikkelit, joista ei löytynyt kokotekstiä. Molempien hakujen viitteet siirrettiin RefWorks-viitteidenhallintaohjelmaan. 122 viitteen abstraktit käytiin läpi, jonka jälkeen artikkeleita oli jäljellä 36.

Jäljelle jääneet 36 artikkelia käytiin läpi vertaamalla niitä kelpoisuusvaatimuksiin. Poissuljettujen artikkeleiden viitteet ovat Liitteessä 2. Yksi seurantatutkimus lisättiin mukaan tulosten täydentämiseksi oikeilla lopputulosmuuttujilla. Lopulta mukaan otettiin 14 alkuperäistutkimusta, 2 järjestelmällistä kirjallisuuskatsausta ja 6 meta-analyysiä. Rekisteristä (clinicaltrials.gov) poimitut kokeet käsiteltiin erikseen eivätkä ne ole mukana vuokaaviossa, sillä suurin osa niistä oli julkaisemattomia.



Kuvio 1. Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen haku- ja arviointiprosessi

9.2 Satunnaistettujen kliinisten kokeiden tiedonkeruu yhteenvetotaulukoiksi

Taulukossa 6 esitetään tutkimusten potilasmäärät tutkimushoito- ja kontrolliryhmässä, potilaiden iän mediaani ja vaihteluväli, hoidon kesto ja seuranta sekä tutkimuksen muusta syystä kuin taudin etenemisen tai kuoleman vuoksi keskeyttäneet. Taulukkoon 7 on kerätty satunnaistettujen kliinisten kokeiden potilaiden mukaanottokriteerit, annetut tutkimus- ja kontrollihoidot, sekä ensi- ja toissijaiset lopputulosmuuttujat. Rekisteristä kerätyt kliiniset kokeet on esitetty myöhemmin yhteenvetotaulukkona (Taulukko 18).

Mukaanottokriteereistä taulukkoon ei ole kirjattu pääsääntöisesti kaikissa tutkimuksissa yhteisiä vaatimuksia kuten metastaasivaiheen rintasyöpä, normaali sydämen vasemman kammion toiminta (ejektiofraktio vähintään 50 %) sekä 18 vuoden ikä. Osa tutkimuksista hyväksyi molemmat sukupuolet, vaikkakin miehiä oli tutkimuksissa vain muutama. Potilaat olivat pääosin hyväkuntoisia. Standardoidun toimintakykyluokituksen mukaan kaikki potilaat kykenivät huolehtimaan itsestään ja olivat tutkimuksesta riippuen joko luokkaa 0 - 1 tai 0 - 2 (<http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>). Luokituksen mukaan 0 tarkoittaa hyväkuntoisia potilaita, joilla ei ole toimintakyvyn rajoituksia, 1 tarkoittaa fyysisesti osittain rajoittuneita, jotka selviävät kevyestä työstä (kotityöt ja esimerkiksi toimistotyö) ja 2 tarkoittaa potilaita, jotka pystyvät huolehtimaan itsestään, mutta kykenevät työskentelemään korkeintaan 50 % hereilläoloajastaan. Luokan 2 potilaita ei missään tutkimuksessa ollut muutamaa enempää. Kaikissa tutkimuksissa käytettiin hoidon vasteen luokitteluun kiinteiden kasvainten RECIST 1.0- tai päivitettyä 1.1 -ohjeistusta (Eisenhauer ym. 2009b). Osassa tutkimuksista käytettiin samaa luokitusta myös potilaiden osallistumisen kelpoisuusvaatimukseen määritettäessä taudin astetta. HER2-positiivisuus oli tutkittu joko immunohistokemiallisesti (IHC) tai fluoresenssi in situ hybridisaatiolla (FISH); joissakin oli käytetty myös uudempaa kromogeenistä in situ hybridisaatiota (CISH). Testaus oli tehty joko paikallisesti tai keskuslaboratoriossa.

Satunnaistetuista kliinisistä kokeista mukaanottovaatimukset täytti 14 kokotekstiartikkelia yhdeksästä tutkimuksesta. Lapatinibiartikkeleita löytyi viidestä eri satunnaistetusta kokeesta seitsemän (Blackwell ym. 2012; Blackwell ym. 2010; Gelmon

ym. 2015; Guan ym. 2013; Gómez ym. 2016; Janni ym. 2014; Janni ym. 2015a). Näistä kaksi oli faasi 2:n ja loput faasi 3:n tutkimuksia. Yhdessä tutkimuksessa (Blackwell ym. 2012; Blackwell ym. 2010) oli vaadittu edeltävä metastaasivaiheen trastutsumabihoito, muissa ei sallittu edeltäviä hoitoja tai sallittiin korkeintaan yksi sytostaattijakso tai hormonaalinen hoito. Tutkimuksissa oli verrattu lapatinibin tehoa solunsalpaajiin, trastutsumabiin tai näiden erilaisiin yhdistelmiin.

Pertutsumabiartikkeleita valikoitui mukaan 4. Nämä kaikki olivat samasta faasi 3:n CLEOPATRA-tutkimuksesta (Baselga ym. 2012; Miles ym. 2013; Swain ym. 2013; Swain ym. 2015). Tutkimuksessa selvitettiin hoidon tehoa, kun pertutsumabi lisättiin trastutsumabi – solunsalpaajahoitoon. Tutkimukseen osallistujilta vaadittiin vähintään 12 kuukauden tautivapaa aika primäärikasvaimen hoidon jälkeen eikä metastaasivaiheen syövän aiempaa hoitoa sallittu. Myös keskushermostometastaasit oli suljettu kelpoisuusvaatimusten ulkopuolelle.

Trastutsumabi emtansiinista löytyi 3 vaatimukset täyttävää artikkelia, näistä yksi oli faasi 2:n ja kaksi faasi 3:n tutkimusta (Hurvitz ym. 2013; Krop ym. 2014; Verma ym. 2012). Kaikissa näistä trastutsumabi emtansiinin tehoa verrattiin yksinään toiseen hoitoon. Faasi 2:n tutkimuksessa kontrollihoitona oli trastutsumabi. Faasi 3:n tutkimuksissa kontrollihoitoina oli lapatinibi solunsalpaajaan yhdistettynä ja lääkärin valitsema hoito.

Tutkimukset olivat kahta lukuun ottamatta avoimia. Guan (2013) raportoi lapatinibitutkimuksen, joka oli kaksoissokkoutettu. Siinä potilas ja tutkija olivat sokkoutettuja. CLEOPATRA-tutkimuksessa sokkoutettuja olivat potilas, tutkija ja tulosten arvioija. Sokkoutuksen tietoja ei löytynyt artikkelista vaan ne etsittiin clinicaltrials.gov-sivustolta.

Taulukko 6. Satunnaistettujen kliinisten kokeiden perustiedot (1)

Kirjoittajat ja julkaisuvuosi	Tutkimushoito (T)	Kontrolli (K)	Potilaita ITT			Ikä, mediaani ja vaihteluväli			Seuranta-aika kuukautta		Hoidon kesto	Seurannasta pois jääneiden osuus %*		
			T	K		T	K		T	K			T	K
Blackwell KL. ym. 2010	Lapatinibi ja trastutsumabi	Lapatinibi	148	148		52 (29-78)	51 (26-81)		Ei ilmoitettu		Ei ilmoitettu	-	-	
Blackwell KL. ym. 2012	Lopputulokset								12.8	8.7	Ei ilmoitettu	7.4	10	
Guan Z. ym. 2013	Lapatinibi ja paklitakseli	Paklitakseli	222	222		50 (25-74)	51 (26-73)		Ei ilmoitettu		kunnes PD, toksisuus tai luokan 3 tai 4 AE (keuhkot, maksa, sydän).	-	-	
Janni W. ym. 2014	Lapatinibi ja vinorelbiini	Lapatinibi ja kabesitabiini	75	37		57 (32-79)	58 (36-83)		Ei ilmoitettu		kunnes PD, toksisuus tai kuolema	32	27	
Janni W. ym. 2015	Lopputulokset								19.38	18.86	kunnes PD, toksisuus tai kuolema	33	27	
Gelmon KA. ym 2015	Lapatinibi ja taksaani 24 viikkoa, jonka jälkeen lapatinibi kunnes PD	Trastutsumabi ja taksaani 24 viikkoa, jonka jälkeen trastutsumabi kunnes PD	326	326		55	54		21.5	21.5	Kunnes PD	22	28	
Gomez HL. ym. 2016	Kolme tutkimushaaraa, joissa vertailtu lapatinibia yhdistettynä kabesitabiini- (LC), vinorelbiini- (LV) tai gemitabiinihoitoihin (LG)		51	45	46	52 (32-70)	55 (26-84)	43 (20-72)	Ei ilmoitettu		kunnes PD, toksisuus tai kuolema	27	16	24

Baselga J. ym. 2012	Pertutsumabi, trastutsumabi ja doksetaksi	Trastutsumabi ja doksetaksi	402	406	54 (22-82)	54 (27-89)	Ei ilmoitettu		Kunnes tutkijan toteama PD tai hallitsematon toksisuus	11.4	10
Miles D. ym. 2013	Alaryhmäanalyysi	<65v	342	339	53 (22-64)	51 (27-64)	Ei ilmoitettu		Kunnes tutkijan toteama PD tai hallitsematon toksisuus	32	26
		≥65v	60	67	69 (65-82)	68 (65-89)				20	27
Swain SM. ym. 2013	OS lopputulokset 30 kk						30	30		14.4	11.8
Swain SM. ym. 2015	OS loppu tulokset 50 kk						50	50		16.7	12.6
Verma S. ym. 2012	Trastutsumabi emtansiini	Lapatinibi ja kabesitabiini	495	496	53 (25-84)	53 (24-83)	19.1	18.6	Kunnes tutkijan toteama PD tai hallitsematon toksisuus. Kontrollihoidossa annosmuutokset ja tauottaminen sallittu.	16.8	-
Hurvitz SA. ym. 2013	Trastutsumabi emtansiini	Trastutsumabi	67	70	55 (33-75)	52 (27-82)	14	14	kunnes PD tai hallitsematon toksisuus	-	-
Krop IE. ym. 2014	Trastutsumabi emtansiini	Lääkärin valitsema hoito	404	198	53 (27-89)	54 (28-85)	7.2	6.5	kunnes PD tai hallitsematon toksisuus	9.4	16.7

PD etenevä tauti, AE haittavaikutus

Taulukko 7. Satunnaistettujen kliinisten kokeiden perustiedot (2)

Koe	Kirjoittajat	Potilaat Kaikki HER2-positiivisia, joilla metastaasivaiheen syöpä	Tutkimushoito (T)	Kontrolli (K)	Tutkimuksen ensisijainen lopputulos- muuttuja	Tutkimuksen toissijaiset tulostulokset
NCT00320385 Faasi 3 Satunnaistettu Avoin	Blackwell KL. ym. 2010	Edennyt edeltävän metastaasivaiheessa annetun trastutsumabihoiton aikana. Stabiili keskushermosto-metastaasi sallittu.	Lapatinibi ja trastutsumabi	Lapatinibi	PFS, tutkijan arvioima	ORR, CBR, OS, QoL, AE
	Blackwell KL. ym. 2012	Lopputulokset				
NCT00281658 Faasi 3 Satunnaistettu Kaksois- sokkoutettu	Guan Z. ym. 2013	Ei aiempaa hoitoa metastaasivaiheessa (hormonaalinen lääkitys sallittu), ei keskushermostometastaaseja.	Lapatinibi ja paklitakseli	Paklitakseli	OS	PFS, ORR, CBR, TTR, DOR, AE
VITAL NCT01013740 Faasi 2 Satunnaistettu Avoin	Janni W. ym. 2014	Yksi metastaasivaiheen kemoterapiahoito sallittu. Primäärivaiheen trastutsumabihoito ei välttämätön. Stabiili keskushermostometastaasi sallittu.	Lapatinibi ja vinorelbiini	Lapatinibi ja kabesitabiini	PFS, tutkijan arvioima	OS, ORR, CBR, DoR, TTR, AE
	Janni W. ym. 2015	Lopputulokset				
NCT00667251 Faasi3 Satunnaistettu Avoin	Gelmon KA. ym 2015	Ei aiempaa hoitoa metastaasivaiheessa. Edellisestä HER2-hoidosta vähintään 12 kuukautta. Ei aivometastaaseja eikä merkittäviä elinmetastaaseja.	Lapatinibi ja taksaani 24 viikkoa, jonka jälkeen lapatinibi	Trastutsumabi ja taksaani 24 viikkoa, jonka jälkeen trastutsumabi	PFS	OS, ORR, TTR, DoR, CBR, AE, QoL

NCT01050322 Faasi 2 Satunnaistettu Avoin	Gomez HL. ym. 2016	Edennyt taksaanihoidon jälkeen. Yksi metastaasivaiheen kemoterapiahoito sallittu.	Kolme tutkimushaaraa, joissa lapatinibi yhdistettynä kabesitabiini, vinorelbiini tai gemsitabiini		ORR	PFS, OS, DoR
NCT00567190 CLEOPATRA Faasi3 Satunnaistettu kaksoissokko	Baselga J. ym. 2012	Myös paikallisesti uusiutunut tai leikkaushoitoon soveltumaton. Ei aiempaa kemoterapiaa eikä biologista hoitoa metastaasivaiheen syöpään. Tautivapaa aika alkuvaiheen hoidon jälkeen vähintään 12 kk. Ei keskushermostometastaaseja.	Pertutsumabi, trastutsumabi ja doketakseli	Trastutsumabi ja doketakseli	PFS, riippumaton arvioija	OS, PFS tutkijan arvioima, ORR, AE
	Miles D. ym. 2013	Alaryhmäanalyysi <65- ja >65-vuotiaat			PFS riippumaton arvioija	OS, PFS tutkijan arvioima, ORR, AE
	Swain SM. ym. 2013	OS lopputulokset 30 kk				
	Swain SM. ym. 2015	OS lopputulokset 50 kk				

NCT00829166 EMILIA Faasi 3 Satunnaistettu Avoin	Verma S. ym. 2012	Myös paikallisesti uusiutunut tai, leikkaushoitoon soveltumaton. Hoidettu aiemmin (myös metastaasivaiheessa) taksaanilla ja trastutsumabilla. Eteneminen edenneen tai metastaattisen syövän hoidon aikana tai 6 kuukauden kuluessa varhaisen vaiheen syövän hoidosta. Ei oireista keskushermostometastaasia	Trastutsumabi emtansiini	Lapatinibi ja kabesitabiini	PFS riippumaton arvioija, OS	PFS tutkijan arvioima, ORR, DoR, AE
NCT00679341 Faasi 2 Satunnaistettu Avoin	Hurvitz SA. ym. 2013	Myös leikkauhoitoon sovelumaton. Ei aiempaa kemoterapiaa tai trastutsumabihoitoa metastaasivaiheen syöpään. (Neo)adjuvanttihoidosta vähintään 6 kk.	Trastutsumabi emtansiini	Trastutsumabi	PFS, AE tutkijan arvioima	OS, ORR, DoR, CBR, QoL
NCT01419197 TH3RESA Faasi 3 Satunnaistettu, Avoin	Krop IE. ym. 2014	Myös leikkaushoitoon soveltumaton paikallisesti levinnyt tai uusiutunut. Sekä trastutsumabi että lapatinibi metastaasivaiheessa, mistä huolimatta levinnyt. Ei keskushermostometastaaseja.	Trastutsumabi emtansiini	Lääkärin valitsema hoito	PFS tutkijan arvioima, OS	OR, DoR, AE

ORR kokonaisvaste, CBR kliininen hyötysuhde, PFS etenemisvapaa elossaoloaika, OS kokonaiselossaoloaika, QoL elämänlaatu, AE haittavaikutus, TTR aika vasteeseen, DoR vasteen kesto

9.3 Satunnaistettujen kliinisten kokeiden tulokset

Taulukkoon 8 on kirjattu mukaan otettujen satunnaistettujen kliinisten kokeiden tulokset tutkimushoitojen tehosta. Hoitojen teho ilmoitettiin ITT-potilasjoukolla (intention to treat). Tämä on se potilasryhmä, joka on satunnaistettu ja tulokset on laskettu tällä joukolla riippumatta siitä aloittivatko kaikki potilaat hoitoa. Useimmat artikkelit mainitsivat miten tutkimuksen voima on laskettu. Esimerkiksi 80 prosentin voimaan tarvitaan tietty määrä päätetapahtumia, jolloin tutkimus voitiin lopettaa. Välianalyseillä tarkkailtiin hoidon vaikutusta. Turvallisuus oli tutkittu potilailla, jotka saivat tutkimus- tai kontrollihoitoa.

Lapatinibitutkimukset sallivat ryhmän vaihdon taudin edetessä. Potilaat saattoivat hyötyä etenemisvapaana elossaoloaikana vaihdosta pari kuukautta (Janni ym. 2014; Janni ym. 2015b). Guan ym. (2013) salli taudin edettyä lopettaa sokkouttamisen ja siirtyä toiseen ryhmään. Blackwell ym. (2010, 2012) raportoi tutkimuksen, jossa puolet lapatinibia monoterapiana saaneista potilaista siirtyi yhdistelmähoitoon. Vaikutuksesta tehtiin kolme erilaista herkkyysanalyysiä, jotka suosivat joko monoterapiaa tai yhdistelmähoitoa. Tästä huolimatta yhdistelmähoidon teho säilyi parempana. Myös Gelmon (2015) tutki ryhmän vaihtoa herkkyysanalysein. Hurwitz (2013) salli trastutsumabiemtansiinitutkimuksessaan ryhmän vaihdon siten, että taudin edetessä potilas saattoi siirtyä trastutsumabiryhmästä trastutsumabiemtansiiniryhmään ja päinvastoin haittavaikutuksen vuoksi.

Pertutsumabin tehosta metastasoituneen rintasyövän hoidossa on julkaistu vain yksi suuri tutkimus (Baselga ym. 2012; Miles ym. 2013; Swain ym. 2013; Swain ym. 2015). Tutkimuksen alaryhmäanalyysissä tutkittiin mm. aiemmin trastutsumabihoitoa saaneiden potilaiden vastetta. Aiemmin trastutsumabihoitoa saaneiden PFS oli kontrolliryhmässä 3 ja pertutsumabiryhmässä 5 kuukautta vähemmän kuin potilailla, jotka eivät olleet saaneet trastutsumabia aiemmin. Aiempi trastutsumabihoito siis vaikuttaa hoidon tehoon. Pertutsumabi oli kuitenkin parempi kaikissa ryhmissä.

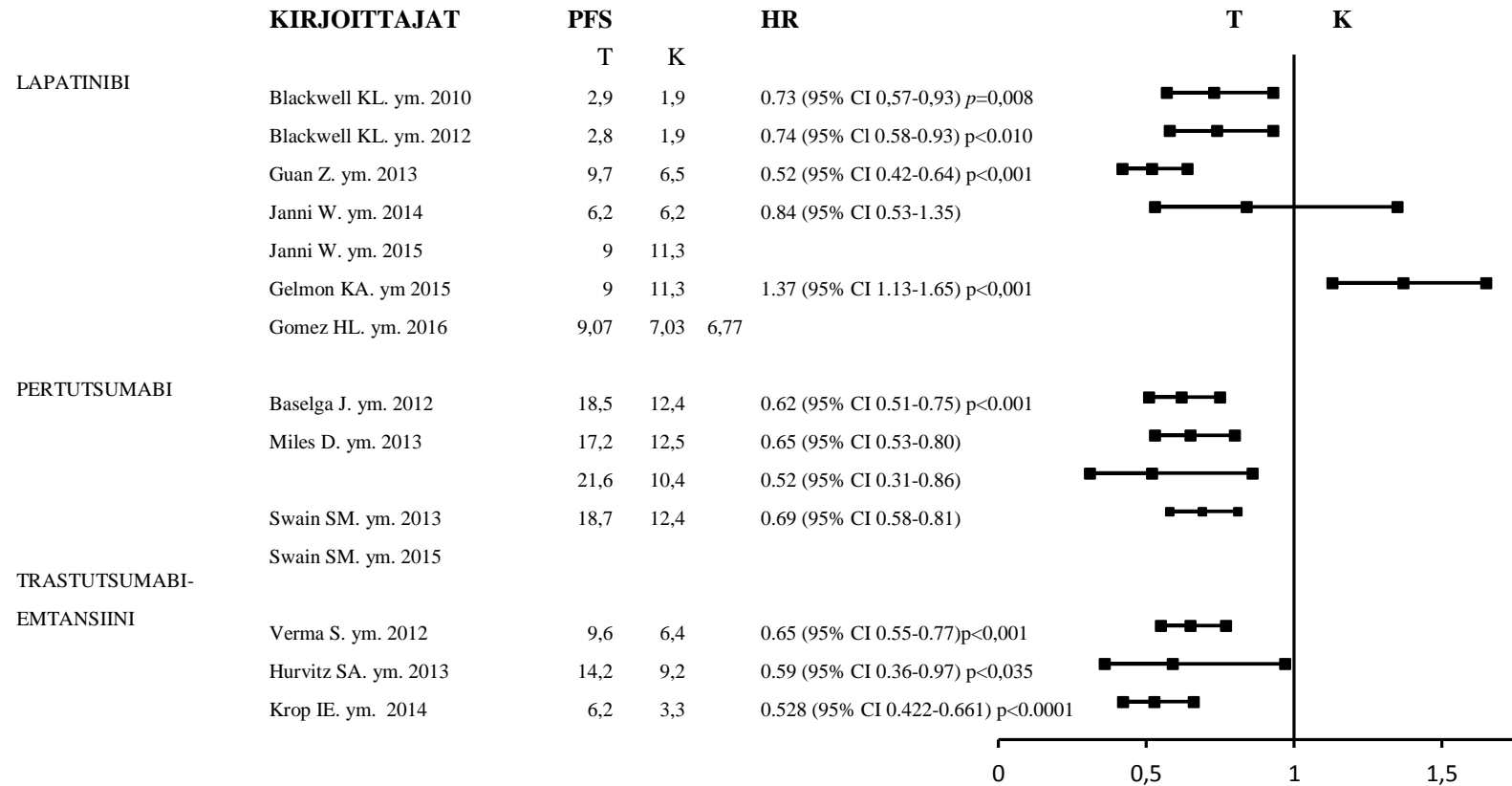
Taulukko 8. Satunnaistettujen kliinisten kokeiden tulokset (teho)

Kirjoittajat	Tutkimushoito (T)	Kontrolli (K)	PFS kuukautta			HR	OS kuukautta			HR
			T	K			T	K		
Blackwell KL. ym. 2010	Lapatinibi ja trastutsumabi	Lapatinibi	2.8*	1.9*		0.73 (95% CI 0.57-0.93) <i>p</i> =0.008	12	9.1		0.75 (95% CI 0.53-1.07) <i>p</i> =0.106**
Blackwell KL. ym. 2012	Lopputulokset		2.8*	1.9*		0.74 (95% CI 0.58-0.93) <i>p</i> <0.010	14	9.5		0.74 (95% CI 0.57-0.96) <i>p</i> =0.021
Guan Z. ym. 2013	Lapatinibi ja paklitakseli	Paklitakseli	9.7	6.5		0.52 (95% CI 0.42-0.64) <i>p</i> <0.001	27.8	20.5		0.74 (95% CI 0.58-0.94) <i>p</i> <0.0124
Janni W. ym. 2014	Lapatinibi ja vinorelbiini	Lapatinibi ja kabesitabiini	6.2	6.2		0.84 (95% CI 0.53-1.35)	24.3	19.4		1.02 (95% CI 0.50-2.06)
Janni W. ym. 2015	Lopputulokset						23.3	20.3		0.99 (95% CI 0.59-1.67)
Gelmon KA. ym 2015	Lapatinibi ja taksaani 24 viikkoa, jonka jälkeen lapatinibi kunnes PD	Trastutsumabi ja taksaani 24 viikkoa, jonka jälkeen trastutsumabi kunnes PD	9	11.3		1.37 (95% CI 1.13-1.65) <i>p</i> <0.001	Ei ilmoitettu			1.28 (95% CI 0.95-1.72) <i>p</i> <0.11
Gomez HL. ym. 2016	Kolme tutkimushaaraa, joissa vertailtu lapatinibia yhdistettynä kabesitabiini- (LC), vinorelbiini- (LV) tai gemsitabiinihoitoihin (LG)		9.07 LC	7.03 LV	6.77 LG	Ei ilmoitettu	19.6 LC	15 LV	11.9 LG	Ei ilmoitettu

Baselga J. ym. 2012	Pertutsumabi, trastutsumabi ja doketakseli	Trastutsumabi ja doketakseli	18.5	12.4	0.62 (95% CI 0.51-0.75) <i>p</i> <0.001	Välianalyysi		0.64 (95% CI 0.47-0.88) <i>p</i> =0.005
Miles D. ym. 2013	Alaryhmäanalyysi	<65v	17.2	12.5	0.65 (95% CI 0.53-0.80) <i>ei p-arvoa</i>	Ei ilmoitettu		Ei ilmoitettu
		≥65v	21.6	10.4	0.52 (95% CI 0.31-0.86) <i>ei p-arvoa</i>	Ei ilmoitettu		Ei ilmoitettu
Swain SM. ym. 2013	OS lopputulokset 30 kk		18.7	12.4	0.69 (95% CI 0.58-0.81) <i>ei p-arvoa</i>	Ei saavutettu	37.6	0.66 (95% CI 0.52-0.84) <i>p</i> =0.0008
Swain SM. ym. 2015	OS loppu tulokset 50 kk		Ei ilmoitettu		Ei ilmoitettu	56.5	40.8	0.68 (95% CI 0.55-0.84) <i>p</i> <0.001
Verma S. ym. 2012	Trastutsumabi emtansiini	Lapatinibi ja kabesitabiini	9.6	6.4	0.65 (95% CI 0.55-0.77) <i>p</i> <0.001	30.9	25.1	0.68 (95% CI 0.55-0.85) <i>p</i> <0.001
Hurvitz SA. ym. 2013	Trastutsumabi emtansiini	Trastutsumabi	14.2	9.2	0.59 (95% CI 0.36-0.97) <i>p</i> <0.035	Preliminääritulos kun seurantaa 23 kk, ei tarpeeksi tapahtumia		1.06 (95% CI 0.477-2.352) <i>p</i> <0.889
Krop IE. ym. 2014	Trastutsumabi emtansiini	Lääkärin valitsema hoito	6.2	3.3	0.528 (95% CI 0.422-0.661) <i>p</i> <0.0001	Välianalyysi 0.552 (95% CI 0.369-0.826, <i>p</i> =0.0034) O'Brien-Flemingin keskeytysraja HR 0.370 ei ylittynyt, olisi tarvinnut pienemmän <i>p</i> -arvon ollakseen tilastollisesti merkitsevä.		

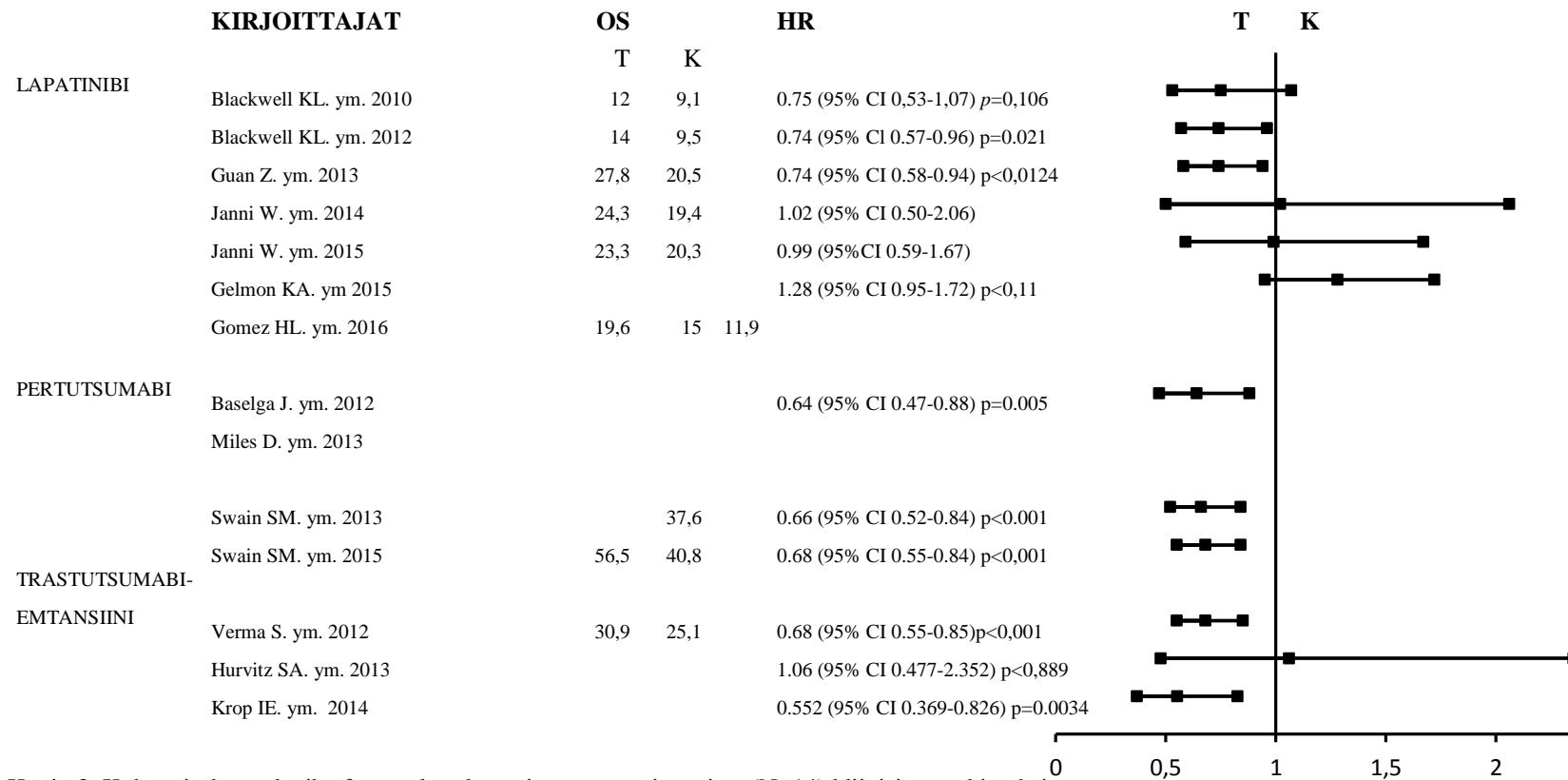
*Tulos oli ilmoitettu viikkoina, muutettu kuukausiksi viikotx7/30; **välitulokset. PFS etenemisvapaa elossaoloaika, OS kokonaisesossaoloaika, HR riskitiheyksien suhde

Kuviossa 2 esitetään tutkimusten etenemisvapaa elossaoloaika forest plot –kuvaajana niille tutkimuksille, jotka ilmoittivat tuloksissaan HR-arvon. Välille 0-1 asettuvat janat kuvaavat tutkimushoitoa tehokkaammaksi kuin kontrollihoitoa, pysty akselin oikealle puolelle jäävät taas kontrollihoitoa tehokkaammaksi. Jos jana ylittää pysty akselin, ei tulos ole tilastollisesti merkitsevä. Vaihteluvälin suuruuteen vaikuttaa myös potilasjoukon koko. Tuloksia ei yhdistetty meta-analyysillä.



Kuvio 2. Etenemisvapaa elossaoloaika forest plot –kuvaajana satunnaistetuissa (N=14) kliinisissä tutkimuksissa

Kuviossa 3 esitetään tutkimusten kokonaiselossaoloaika forest plot –kuvaajana. Välille 0-1 asettuvat janat kuvaavat tutkimuksia, joissa tutkimushoito pidensi elossaoloaikaa. Yhdessä tutkimuksessa (Janni ym. 2014 ja 2015) kokonaiselossaoloaika oli tutkimusryhmällä parempi, mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Kahden tutkimuksen (Gelmon 2016 ja Hurwitz 2013) kokonaiselossaoloajat eivät olleet valmiit tai päätetapahtumia ei ollut riittävästi, jotta olisi saatu laskettua tilastollisesti merkitsevät lopputulokset.



Kuvio 3. Kokonaiselossaoloaika forest plot –kuvaajana satunnaistetuissa (N=14) kliinisissä tutkimuksissa

9.4 Haittavaikutukset satunnaistetuissa kliinisissä kokeissa

Lapatinibihoitojen yleisimmät haittavaikutukset olivat ripuli, neutropenia, leukopenia, ihottumat ja hiustenlähtö, joista kaikki hiustenlähtöä lukuun ottamatta olivat yleisempiä yhdistelmähoidossa. Myös maksaentsyymien kohoamista oli raportoitu, mutta kaikissa näissä tutkimuksissa lapatinibi oli yhdistetty solunsalpaajaan. Sydänhaittoja tutkittiin vain osassa lapatinibitutkimuksista. Vakavista haittavaikutuksista ripuli ja neutropenia olivat yleisimmät.

Pertutsumabihoitojen haittavaikutuksina raportoitiin edellisten lisäksi yleisesti myös pahoinvointia ja väsymystä. Pertutsumabiin kontrollihoitoa yleisemmin liittyviä haittoja olivat ripuli, ihottumat, limakalvon tulehdukset ja neutropenia. Sydänhaittoja raportoitiin enemmän kontrolliryhmässä. Haittavaikutukset olivat samankaltaisia sekä alle 65- että yli 65-vuotiailla.

Trastutsumabiemtansiinin haittavaikutuksista vertailuhoitoa yleisempiä olivat väsymys ja uupumus, trombosytopenia ja maksaentsyymien nousu. Yleisesti esiintyi myös ripulia, pahoinvointia ja neutropeniaa.

Taulukkoon 9 on listattu prosentiosuuksia havaituista haittavaikutuksista. Lähes kaikki potilaat olivat raportoineet jonkinlaisia haittavaikutuksia. Lapatinibitutkimuksissa ilmoitettiin vakavien haittavaikutusten osuus, pertutsumabi- ja trastutsumabiemtansiinitutkimuksissa ilmoitettiin myös luokan 3 haittavaikutusten osuudet. Kaikki tutkimukset eivät raportoineet sitä, jäikö syntynyt sydänhaitta pysyväksi. Lääkityksestä johtuvat kuolemantapaukset olivat melko harvinaisia.

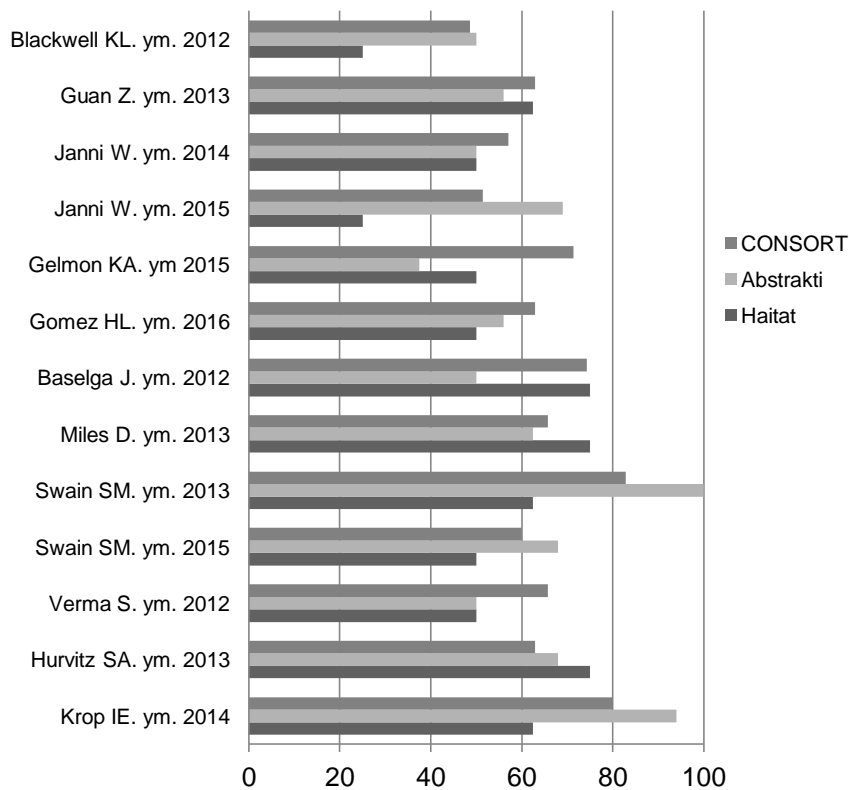
Taulukko 9. Haittavaikutusten raportointi satunnaistetuissa (N=14) kliinisissä tutkimuksissa

Kirjoittajat	Mikä tahansa haittavaikutus %		≥ luokan 3 haittavaikutus %		Vakava haittavaikutus %		Haittavaikutuksen vuoksi keskeyttäneet %			Kuolemaan johtaneet haittavaikutukset %			LVEF <50% %		
	T	K	T	K	T	K	T	K		T	K	T	K		
Blackwell KL. ym. 2012	94	90	-	-	26	16	-	-	-	-	-	6,7	2,0		
Guan Z. ym. 2013	-	-	-	-	30	14	13	10	0	1,4	1	0	0		
Janni W. ym. 2014	-	-	-	-	33	11	15	16	-	-	-	-	-		
Janni W. ym. 2015	-	-	-	-	-	-	16	16	-	-	-	-	-		
Gelmon KA. ym 2015	-	-	-	-	-	-	15	8	-	-	2,3	0	0		
Gomez HL. ym. 2016**	-	-	-	-	29,4	37,7	31,1	22	11	27	0	2,2	4,4	-	-
Baselga J. ym. 2012	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2,5	3,8	6,6	6,6		
Miles D. ym. 2013	<65v ≥65v	99,7 100	98,5 98,5	73,7 77	72,6 73,8	-	-	-	-	-	-	-	-		
Swain SM. ym. 2013	-	-	-	-	36	29	-	-	2	3	5	7	7		
Swain SM. ym. 2015	-	-	-	-	-	-	10	6,7	2,1	3,8	8,6	6,6	6,6		
Verma S. ym. 2012	95,9	97,7	40,8	57	15,5	18	-	-	0,2	0,9	1,7	1,6	1,6		
Hurvitz SA. ym. 2013	-	-	46,4	90,9	20,3	25,8	7,2	34,8	-	-	4,5	1,4	1,4		
Krop IE. ym. 2014	94	89	32	43	18	21	7	11	1	2	1	1	1		

LVEF sydämen vasemman kammion ejektiofraktio, joka mittaa kammion pumppausvoimaa. T tutkimushoito, K kontrollihoito, - ei tutkittu tai ei ilmoitettu.

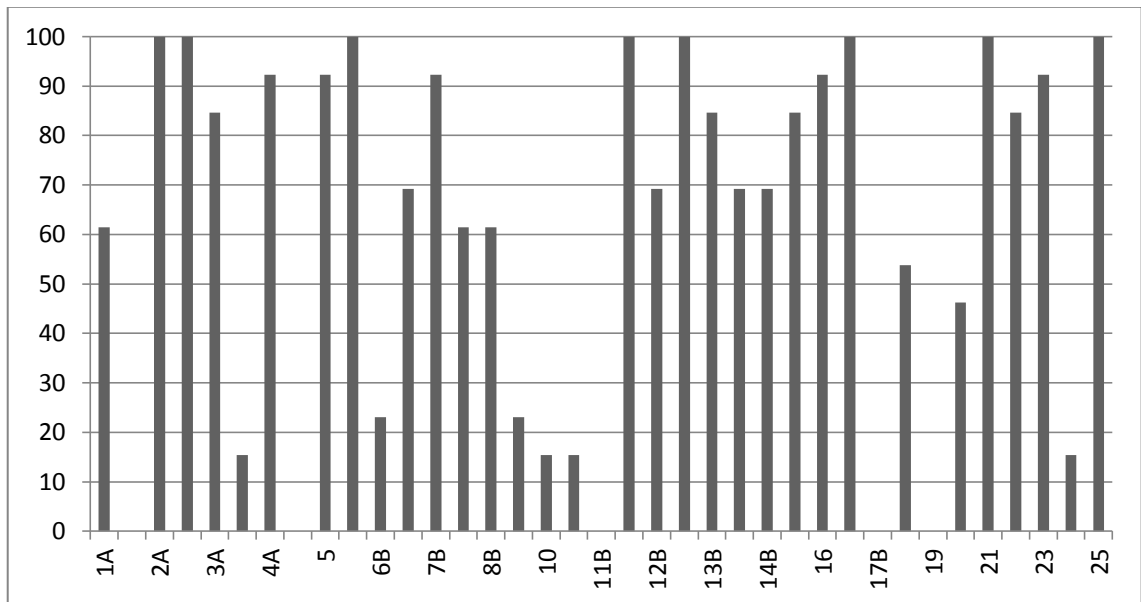
9.5 Satunnaistettujen kliinisten kokeiden laadun arviointi

Satunnaistettujen kliinisten kokeiden laadun arvioinnissa käytettiin CONSORT 2010-ohjeistusta (Schulz ym. 2010). 25-kohtainen arviointilomake on Liitteessä 3. Artikkelit pisteytettiin arviointilomakkeen perusteella siten, että arviointikohdan täytyessä kohdasta annettiin 1 piste. Jos arviointikohtaa ei käsitelty tai se käsiteltiin huonosti, pistettä ei annettu. Artikkeleiden abstrakti ja haittavaikutukset arvioitiin ja pisteytettiin erikseen ohjeistuksen mukaan. Abstraktin ja haittavaikutusten arviointikohdat ovat samoin Liitteessä 3. Taulukoihin 10, 11 ja 12 on kirjattu arviointikohtien pisteytykset ja niiden prosenttiosuudet Kuvioon 4. Prosenttiosuudet vaihtelivat noin viidestäkymmenestä kahdeksänkymmeneen. Alhaisimpien pistemäärien tutkimuksissa oli puutteita varsinkin menetelmäosiossa. Myös seurantatutkimukset olivat huonommin esitetyjä. Kaikkien tutkimusten rahoittajana oli lääkeyhtiö.



Kuvio 4. Tutkimusten arviointi CONSORT-arviointilomakkeen avulla

Kuviossa 5 on esitetty se prosenttiosuus tutkimuksista, joka oli käsitelty kyseisen arviointikohdan artikkelissaan. Arviointikohdat ovat Liitteessä 3. Kohdat 1B (abstrakti) ja 19 (haitat) on arvioitu erikseen. Vain 8 arviointikohtaa oli käsitelty kaikissa artikkeleissa. Artikkeleissa oli hyvin esitetty tutkimuksen taustat ja tarkoitus, lopputulosmuuttujat, osallistujat tutkimusryhmissään, tulokset luottamusväleineen, pohdinta sekä rahoitus. Eniten puutteita oli satunnaistamisessa. Artikkeleissa ei kerrottu kuka toteutti sokkouttamisen tai varmisti satunnaistamisen salassapidon. Satunnaistaminen oli kaikissa tutkimuksissa tehty joko lohko- tai osittamismenetelmällä. Tällöin varmistetaan se, että tietyt ominaisuudet ovat jakaantuneet samalla tavalla eri tutkimusryhmien kesken. Artikkeleissa ei myöskään kerrottu ketkä kokeissa olivat sokkoutettuja, tosin osa tutkimuksista oli avoimia. Tutkimuksen protokolla oli saatavilla vain parissa tutkimuksessa eikä tutkimuksen paikkaa tai olosuhteita kerrottu yhdessäkään. Vain alle puolet artikkeleista käsitteli tutkimuksensa heikkouksia.



Kuvio 5. Yhteenveto tutkimusten CONSORT-tarkistuslistan arviointikohdista. Pylväät kuvaavat prosenttiosuuksia niistä tutkimuksista, joilla kyseinen arviointikohta täyttyi.

Taulukko 10. Satunnaistettujen kliinisten kokeiden (N=14) arviointi CONSORT-tarkistuslistan avulla

	CONSORT-LOMAKKEEN ARVIOINTIKOHDAT																		
Kirjoittajat	Otsikko ja abstrakti		Johdanto		Menetelmät														
	1A	1B	2A	2B	3A	3B	4A	4B	5	6A	6B	7A	7B	8A	8B	9	10	11A	11B
Blackwell KL. ym. 2012	0	*	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Guan Z. ym. 2013	1	*	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0
Janni W. ym. 2014	1	*	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Janni W. ym. 2015	1	*	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Gelmon KA. ym 2015	0	*	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
Gomez HL. ym. 2016	1	*	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Baselga J. ym. 2012	0	*	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0
Miles D. ym. 2013	1	*	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0
Swain SM. ym. 2013	1	*	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0
Swain SM. ym. 2015	0	*	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
Verma S. ym. 2012	0	*	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
Hurvitz SA. ym. 2013	1	*	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
Krop IE. ym. 2014	1	*	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0

CONSORT-tarkistuslista liitteessä 3, 1 = tarkistuslistan mukainen, 0 = ei tarkistuslistan mukainen tai tietoa ei löydy, * = arvioitu erikseen

Kirjoittajat	CONSORT-LOMAKKEEN ARVIOINTIKOHDAT																		
	Tulokset												Pohdinta			Muut tiedot			Yht %
	12A	12B	13A	13B	14A	14B	15	16	17A	17B	18	19	20	21	22	23	24	25	
Blackwell KL. ym. 2012	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	*	0	1	1	1	0	1	48,6
Guan Z. ym. 2013	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	*	0	1	1	1	0	1	62,9
Janni W. ym. 2014	1	0	1	1	0	0	1	1	1	0	1	*	1	1	1	1	0	1	57,1
Janni W. ym. 2015	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	*	1	1	1	0	0	1	51,4
Gelmon KA. ym 2015	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0		*	0	1	0	1	1	1	71,4
Gomez HL. ym. 2016	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	*	1	1	1	1	0	1	62,9
Baselga J. ym. 2012	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	*	0	1	1	1	1	1	74,3
Miles D. ym. 2013	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	1	*	0	1	1	1	0	1	65,7
Swain SM. ym. 2013	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	*	0	1	1	1	0	1	82,9
Swain SM. ym. 2015	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	*	1	1	1	1	0	1	60,0
Verma S. ym. 2012	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	*	0	1	0	1	0	1	65,7
Hurvitz SA. ym. 2013	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	*	1	1	1	1	0	1	62,9
Krop IE. ym. 2014	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	*	1	1	1	1	0	1	80,0

CONSORT-tarkistuslista liitteessä 3, 1 = tarkistuslistan mukainen, 0 = ei tarkistuslistan mukainen tai tietoa ei löydy, * = arvioitu erikseen

Taulukko 11. Satunnaistettujen kliinisten kokeiden (N=14) abstraktin arviointi CONSORT-tarkistuslistan avulla

Kirjoittajat	CONSORT ABSTRAKTI -LOMAKKEEN ARVIOINTIKOHDAT																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	yht
Blackwell KL. ym. 2012	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	8
Guan Z. ym. 2013	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	9
Janni W. ym. 2014	1	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	8
Janni W. ym. 2015	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	11
Gelmon KA. ym 2015	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	6
Gomez HL. ym. 2016	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	9
Baselga J. ym. 2012	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	8
Miles D. ym. 2013	1	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1	0	10
Swain SM. ym. 2013	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	16
Swain SM. ym. 2015	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	11
Verma S. ym. 2012	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	8
Hurvitz SA. ym. 2013	1	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	11
Krop IE. ym. 2014	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	15

1 = tarkistuslistan mukainen, 0 = ei tarkistuslistan mukainen tai tietoa ei löydy

Taulukko 12. Satunnaistettujen kliinisten kokeiden (N=14) haittojen arviointi CONSORT-tarkistuslistan avulla

Kirjoittajat	CONSORT haitat -LOMAKKEEN ARVIOINTIKOHDAT								
	1	2	3	4	5	6	7	8	yht
Blackwell KL. ym. 2012	1	1	0	0	0	0	0	0	2
Guan Z. ym. 2013	1	0	1	1	0	1	0	1	5
Janni W. ym. 2014	1	1	1	0	0	0	0	1	4
Janni W. ym. 2015	1	1	0	0	0	0	0	0	2
Gelmon KA. ym 2015	0	1	1	0	1	0	0	1	4
Gomez HL. ym. 2016	0	1	0	1	0	1	0	1	4
Baselga J. ym. 2012	1	1	1	1	1	0	0	1	6
Miles D. ym. 2013	1	0	1	1	1	1	0	1	6
Swain SM. ym. 2013	1	1	1	1	0	0	0	1	5
Swain SM. ym. 2015	1	1	0	0	0	1	0	1	4
Verma S. ym. 2012	1	1	1	1	0	0	0	0	4
Hurvitz SA. ym. 2013	1	1	1	1	0	1	0	1	6
Krop IE. ym. 2014	1	0	1	1	0	1	0	1	5

1 = tarkistuslistan mukainen, 0 = ei tarkistuslistan mukainen tai tietoa ei löydy

Satunnaistettujen kliinisten kokeiden harhan arviointiin koottiin taulukko 13, jossa arviointikohteina oli sekä yleisiä satunnaistettujen kliinisten kokeiden arviointiin vaikuttavia kysymyksiä että HER2-testauksen taso. Lähes puolet tutkimuksesta ei selvittänyt satunnaistamismenetelmää eikä yksikään tutkimus maininnut ryhmäjaon salaamisesta. Nämä ovat seikkoja, jotka vaikuttavat satunnaistamisen onnistumiseen. Vain kaksi tutkimusta oli kaksoissokkoutettuja. Kummassakaan tutkimuksessa ei tosin kerrottu ketkä olivat sokkoutettuja. Kaikki tutkimukset olivat jakaneet ryhmät tasaisesti tiettyjen ominaisuuksien mukaan. Ryhmät olivat samanlaisia esimerkiksi ikäjakaumaltaan, toimintakyvyltään, aiemmilta hoidoiltaan ja taudinkuvaltaan.

Vain viidessä artikkelissa päätetapahtumien arvioija oli riippumaton, nämä viisi artikkelia kuvaavat vain kahta tutkimusta. Kuudessa artikkelissa (viisi tutkimusta) arvioija oli tutkija ja kahdessa sitä ei ilmoitettu. Kaikki esittivät tulokset lääkkeiden tehosta ITT-potilasryhmälle ja pääosin tuloksissa esitettiin kaikki menetelmissä kuvatut tulosuuttajat.

HER2-positiivisuuden määrittäminen vaihteli tutkimuksissa, vaikka sen tärkeydestä ei kiistelläkään. HER2-testaus tulisi suorittaa keskuslaboratorioissa validoiduin menetelmin, sillä testaus voi antaa vääriä positiivisia tai negatiivisia tuloksia. Osa puutteellisesti HER2-testauksen hyväksyneistä tutkimuksista mainitsivat tämän tutkimuksensa heikkouksissa. Eräässä tutkimuksessa oli tehty alaryhmäanalyysi HER2-testauksen perusteella, mikä ei kuitenkaan tämän tutkimuksen tuloksiin vaikuttanut. Vain parissa tutkimuksessa mainittiin siitä oliko HER2-testaus tehty metastasista vai alkuperäisestä kasvaimesta. HER2-positiivisuus pitäisi kuitenkin testata aina uudestaan metastasista, sillä se voi olla eri tyyppiä kuin alkuperäinen primaarikasvain. Taulukon 13 perusteella tutkimukset ovat kirjoitettujen artikkelien perusteella laadultaan keskinkertaisesta hyvään.

Tutkimuksista kolme oli faasi 2:n tutkimusta, mikä on kyseisten tutkimusten heikkous. Potilasmäärät ovat tutkimuksessa pienempiä, mikä voi kasvattaa harhaa. Muista tuloksista poikkeava tulos vaikuttaa pienemmässä aineistossa enemmän lopputulokseen.

Tutkimusten laatuun vaikuttaa myös tutkimuksen keskeyttäneiden osuus. Taulukkoon 14 on kerätty tutkimuksen keskeyttäneiden potilaiden määrät niiltä osin, kun ne artikkeleista löytyivät tai pystyttiin tulkitsemaan. Päätetapahtuma oli yleisin hoidon keskeytyksen syy. Haittatahtuman vuoksi keskeytti tutkimuksesta riippuen 5-15 prosenttia potilaista.

Taulukko 13. Satunnaistettujen kliinisten kokeiden (N=14) menetelmällinen laatu

Kirjoittajat	Oliko satunnaistamis-menetelmä hyväksyttävä?	Oliko ryhmäjako salattu?	Oliko koe kaksois-sokkoutettu?	Arvioijien riippumattomuus?	ITT-analyysi?	Esitettiin kaikkien menetelmissä kuvattujen tulosmuuttujien tulokset?	Oliko HER2-testaus tehty keskuslaboratoriossa?
Blackwell KL. ym. 2012	Epäselvä	Epäselvä	Ei	Ei	Kyllä	Ei	Ei
Guan Z. ym. 2013	Epäselvä	Epäselvä	Kyllä	Epäselvä	Kyllä	Ei	Kyllä
Janni W. ym. 2014	Epäselvä	Epäselvä	Ei	Ei	Kyllä	Kyllä	Epäselvä
Janni W. ym. 2015	Kyllä	Epäselvä	Ei	Ei	Kyllä	Ei	Epäselvä
Gelmon KA. ym. 2015	Epäselvä	Epäselvä	Ei	Ei	Kyllä	Kyllä	Kyllä
Gomez HL. ym. 2016	Epäselvä	Epäselvä	Ei	Epäselvä	Kyllä	Kyllä	Ei
Baselga J. ym. 2012	Kyllä	Epäselvä	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä
Miles D. ym. 2013	Kyllä	Epäselvä	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Ei	Kyllä
Swain SM. ym. 2013	Kyllä	Epäselvä	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Epäselvä
Swain SM. ym. 2015	Epäselvä	Epäselvä	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä
Verma S. ym. 2012	Kyllä	Epäselvä	Ei	Kyllä	Kyllä	Kyllä	Kyllä
Hurvitz SA. ym. 2013	Kyllä	Epäselvä	Ei	Ei	Kyllä	Kyllä	Ei
Krop IE. ym. 2014	Kyllä	Epäselvä	Ei	Ei	Kyllä	Kyllä	Kyllä

Taulukko 14. Tutkimuksen keskeyttäneet

Kirjoittajat	ITT			Keskeyttäneet / ITT, muu syy kuin PD tai kuolema, n(%)			Haittavaikutuksen vuoksi keskeyttäneet / ITT n(%)			Haittavaikutuksen vuoksi keskeyttäneet / kaikki keskeyttäneet %			Turvallisuuden arviointiin osallistuneet potilaat, n			
	T	K		T	K		T	K		T	K		T	K		
Blackwell KL. ym. 2012	148	148		11(7,4)	15(10)		*	*		*	*		146	145		
Guan Z. ym. 2013	222	222		*	*		29(13)	21(9,5)		*	*		222	221		
Janni W. ym. 2014	75	37		24(32)	10(27)		11(15)	6(16)		46	60		75	37		
Janni W. ym. 2015	75	37		25(33)	10(27)		12(16)	6(16)		17	18		75	37		
Gelmon KA. ym 2015	326	326		72(22)	91(28)		43(13)	22(6,7)		15	7,7		322	325		
Gomez HL. ym. 2016**	51	45	46	14(27)	7(16)	11(24)	10(20)	4(9)	10(22)	21	9	22	50	45	45	
Baselga J. ym. 2012	402	406		46(11,4)	41(10)		23(5,7)	20(4,9)		9,9	7,2		407	397		
Miles D. ym.2013	<65v	342	339		*	*		*	*		*	*		346	332	
	≥65v	60	67		*	*		*	*		*	*		61	65	
Swain SM. ym. 2013	402	406		58(14,4)	48(11,8)		30(7,5)	23(5,7)		10	6,9		408	396		
Swain SM. ym. 2015	402	406		67(16,7)	51(12,6)		34(8,5)	23(5,7)		9,9	6,8		408	396		
Verma S. ym. 2012	495	496		83(16,8)	*		26(15,3)	*		5,9	*		490	488		
Hurvitz SA. ym. 2013	67	70		*	*		(7,2)	(34,8)		*	*		69	66		
Krop IE. ym. 2014	404	198		38(9,4)	33(16,7)		23(5,7)	8(4)		9,8	5,6		402	185		

*ei ilmoitettu tai ei saatu laskettua, ITT intention to treat, PD etenevä tauti, T tutkimushoito, K kontrollihoito

9.6 Aiemmat järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset ja meta-analyysit

Aiempien järjestelmällisten kirjallisuuskatsausten ja meta-analyysien perustietoja on kirjattu Taulukkoon 15. Järjestelmällisiä kirjallisuuskatsauksia löytyi kaksi ja meta-analyysejä kuusi. Kaikki löytyneet mukaanottovaatimukset täyttivät meta-analyysit otettiin mukaan huolimatta siitä, että ne oli tehty enimmäkseen samoista tutkimuksista. Kaksi järjestelmällistä kirjallisuuskatsausta jätettiin vielä loppuvaiheessa pois sillä niiden mukaanottovaatimukset poikkesivat tämän työn mukaanottovaatimuksista eikä tuloksia ollut riittävästi eritelty. Taulukossa on tutkimusten potilasmäärä yhteensä ja erillisten tutkimusten potilasmäärien vaihteluväli. Alkuperäistutkimusten kirjallisuusviitteistä on kirjattu taulukkoon ne, jotka sopivat tämän työn mukaanottovaatimuksiin. Taulukossa on myös kirjallisuushakujen aikaraja sekä rahoittajat, jos niitä oli mainittu.

Taulukko 15. Aiempien järjestelmällisten kirjallisuuskatsausten ja meta-analyyysien perustiedot

Kirjoittaja ja julkaisuvuosi	Alkuperäis- tutkimusten lukumäärä	Potilaita yhteensä, vaihteluväli	*Alkuperäistutkimusten viitteet	Kirjallisuushaun aikarajaus	Rahoitus
Järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset					
Fleeman ym. 2011 HTA-raportti	3	484 (26-111)	Johnston ym. 2009; Kaufman ym. 2009; Huober ym. 2009	Toukokuu 2010 asti	Health Technology Assessment programme
Mendes ym. 2015	19	Ei ilmoitettu	Guan ym. 2013; Gelmon ym. 2015; Johnston ym. 2009; Baselga ym. 2013; Geyer ym. 2006; Pivot ym. 2015; Blackwell ym. 2012; Verma ym. 2012; Krop ym. 2014	Lokakuu 2015 asti	Roche Farmaceutica Quimica Lda (Portugal)
Meta-analyytit					
Amir ym. 2010	3	2264 (198-644)	Geyer ym. 2006; Di Leo ym. 2008; Johnston ym. 2009	2001-viikko 41 2009	Ei sidonnaisuuksia
Botrel ym. 2013	4	1073 (37-222)	Guan ym. 2013; Di Leo ym. 2008; Geyer ym. 2006; Cameron ym. 2010; Cameron ym. 2008; Johnston ym. 2009; Schwartzberg ym. 2010	Ei ilmoitettu	Ei sidonnaisuuksia
Harris ym. 2011	8	1848 (37-201)	Cameron ym. 2008; Di Leo ym. 2008; Johnston ym. 2009	1996-2009	National Health and Medicine Research Council, Cancer Institute New South Wales
Kawalec ym. 2015	13	6328 (26-644)	Guan ym. 2013; Di Leo ym. 2008; Johnston ym. 2009; Schwartzberg ym. 2010; Baselga ym. 2012; Swain ym. 2013	Helmikuu 2014 asti	Ei sidonnaisuuksia
Yip ym. 2010	3	2264 (198-644)	Cameron ym. 2008; Di Leo ym. 2008; Johnston ym. 2009	2000-2008	Ei sidonnaisuuksia
Yu ym. 2015	21	11276(26-1097)	Verma ym. 2012; Guan ym. 2013; Cameron ym. 2010; Schwartzberg ym. 2010; Di Leo ym. 2008; Swain ym. 2013; Hurvitz ym. 2013	1.3.2014 asti	Ei sidonnaisuuksia

*Taulukkoon on kirjattu vain tämän työn mukaanotto vaatimusten mukaisten alkuperäistutkimusten tutkimusten viitteet

Aiempien järjestelmällisten kirjallisuuskatsausten ja meta-analyysien mukaanottokriteerit, interventiot ja kirjoittajien johtopäätökset on listattu Taulukkoon 16. Jos tutkimukset olivat laajempia kuin tämän työn mukaanottovaatimukset, tuloksista kerättiin tämän tutkimuksen mukaanottovaatimusten mukaiset päätelmät, jos ne olivat jotenkin erotettavissa muista tuloksista.

Lapatinibia oli käsitelty eniten ja tutkimusten tulokset olivat samansuuntaisia. Hoidon teho paranee, kun lapatinibi yhdistetään standardihoitoon. Osa tutkimuksista on niin vanhoja, että standardihoitona on näissä yleensä CET. Trastutsumabi on kuitenkin lapatinibia tehokkaampi. Tehokkaita ovat myös pertutsumabi ja trastutsumabiemtansiini. Yhdistelmähoito on monoterapiaa tehokkaampaa.

Haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Lapatinibilla esiintyy enemmän ripulia kuin muilla hoidoilla. Yhdistelmähoissa haittavaikutukset lisääntyvät. Sydänvaikutukset ovat yhteydessä lähinnä aiempaan trastutsumabi- ja antrasykliinihoitoihin.

Taulukko 16. Aiempien järjestelmällisten kirjallisuuskatsausten ja meta-analyysien mukaanottokriteerit ja johtopäätökset

Kirjoittaja ja julkaisu vuosi	Mukaanottokriteerit ja interventiot	Kirjoittajien johtopäätökset
Järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset		
Fleeman ym. 2011 HTA-raportti	<p>Vaihdevuosi-ikä ylittäneitä HER2- ja hormonireseptoripositiivisia rintasyöpäpotilaita, joiden syöpä metastasoitunut eikä aiemmin hoidettu metastaasivaiheessa.</p> <p>Interventiot:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lapatinibi (LAP) + anatrotsoli (ANA), kontrolli aromataasi inhibiittori (AI) • Trastutsumabi (TRA) + ANA 	<p>Mukana vain 3 RCT. Tutkimusten potilasjoukot olivat niin erilaisia, että tulosten vertailu suoraan ei kirjoittajien mielestä ollut mahdollista. Meta-analyysiä ei tehty. Kaikki tutkimukset kuitenkin viittavat siihen, että teho mitattuna PFS ja TTP paranee. Kahdessa tulos oli tilastollisesti merkitsevä, yksi tutkimus lopetettiin ennen aikaisesti. Epäsuora tehon vertailu TRA+AI ja LAP+AI ei kirjoittajien mielestä ollut luotettavaa. Haitat olivat yleisempiä yhdistelmähoitoissa.</p> <p>Yhdistelmähoitoja pohdittiin myös silloisten hoitokäytäntöjen kannalta vanhentuneina.</p> <p>Taloudellisen arvioinnin tuloksena pääteltiin, että yhdistelmähoitot eivät ole kustannusvaikuttavia.</p>
Mendes ym. 2015	<p>Satunnaitetut faasi 3 kokeet HER2-positiivisilla rintasyöpäpotilailla hoidosta riippumatta</p> <p>Interventiot:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kemoterapia ± TRA tai LAP • Kemoterapia + LAP / TRA • Hormoniterapia ± TRA / LAP • Kemoterapia + TRA ja pertutsumabi (PER) • LAP + TRA • Trastutsumabimantansiini (T-DMI) 	<p>Tutkimukset oli jaettu metastasoituneen syövän ensilinjan ja toisen linjan hoitoon. HER-2 kohdennettu lääkitys paransi tehoa molemmissa tapauksissa. LAP, PER, T-DMI paransivat hoidon tehoa, toisaalta TRA on tehokkaampi kuin LAP. Vedettäessä johtopäätöksiä on kuitenkin pohdittava potilaiden taustoja ja varsinkin hoitohistoriaa.</p> <p>Keskushermostometastaasin ja HER2-terapian yhteyttä pohdittiin, ajateltiin, että taudin hoito muualta elimistöstä saa keskushermostometastaasit kliinisesti merkittäviksi.</p> <p>Huomioitiin myös hoidon siedettävyyden ja elämän laatu yhtä tärkeinä kuin hoidon teho.</p> <p>HER2-hoito on tehokkaampi yhdistelmähoitona kuin monoterapiana ja käytännössä eri yhdistelmiä voi rutiinilyössäkin käyttää ilman RCT tuloksia. Tutkimus ilman HER2-kohdennettua lääkitystä on HER2-positiivisilla potilailla epäeettistä.</p>

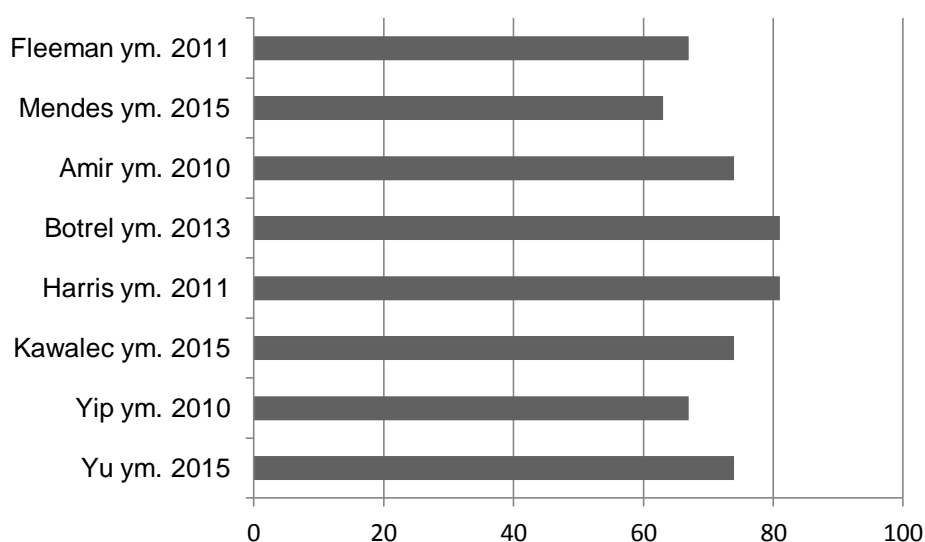
Meta-analyysit		
Amir ym. 2010	<p>Satunnaistetut kliiniset kokeet, potilailla metastasoitunut rintasyöpä. Ei rajoituksia iän eikä hormoni- tai HER2-reseptorien suhteen.</p> <p>Interventio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CET ± LAP 	<p>Lapatinibi yhdistettynä kemo- tai endokriiniterapiaan paransi PFS ja OS verrattuna hoitoon ilman lapatinibia.</p> <p>HER2-negatiivisilla potilailla lapatinibista ei ollut hyötyä.</p> <p>Lapatinibihoidossa enemmän vakavia haittavaikutuksia ja hoidon keskeyttäneitä.</p>
Botrel ym. 2013	<p>Satunnaistetut kliiniset kokeet, potilailla edennyt tai metastasoitunut HER2-positiivinen rintasyöpä (IHC 3+ / FISH+ / CISH+)</p> <p>Interventio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CET ± LAP 	<p>Lisäyksenä aiempiin lapatinibia vertaileviin meta-analyysihin lisätty yhden tutkimuksen tulokset ja varmistettu yhdistelmähoidon hyöty riippumatta hoitolinjasta tai lopputulosmuuttujista.</p> <p>Haittavaikutukset yhdistelmähoitossa yleisempiä, suurin osa kuitenkin lieviä.</p>
Harris ym. 2011	<p>Satunnaistetut faasi 2 tai faasi 3 kokeet, jotka vertaavat HER2-suunnattua yhdistelmähoitoa standardihoitoon (CET). Potilailla edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä.</p> <p>Interventio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CET ± LAP/TRA 	<p>HER2-kohdennettu lääkitys paransi OS 22 %, PFS 37 % ja TTP 44%. Lapatinibia ei käsitelty erikseen, joten tuloksissa on mukana myös trastutsumabihoidot.</p> <p>Trastutsumabia ja lapatinibia yhdessä ei testattu.</p> <p>Vähäistä kriteerit täyttävien kokeiden määrää pohdittiin, potilailla on käytetty erilaisia yhdistelmähoitoja ilman, että niistä olisi kunnollisia tutkimustuloksia.</p>
Kawalec ym. 2015	<p>Satunnaistetut kokeet, jotka vertaavat HER2-suunnattua hoitoa standardihoitoon (CET). Potilailla metastaasivaiheessa aiemmin hoitamaton rintasyöpä, HER2- tai hormonireseptoriposiitivinen tai –negatiivinen. Ei kielirajoitusta</p> <p>Interventio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CET ± TRA, PER, T-DMI, LAP, BEV, EVE 	<p>Lapatinibitutkimusten kohdennettu yhdistelmähoito paransi PFS ja OR HER2- ja HR-positiivisilla, ei HER2-negatiivisilla. Pertutsumabitutkimuksissa HER2+-potilailla hoito paransi PFS ja OS.</p> <p>Haittavaikutukset (AE, SAE, AE 3/5) yleisempiä yhdistelmähoidoissa.</p> <p>Johtopäätöksenä kohdennetut yhdistelmähoitot metastasoituneen syövän ensi linjan hoitona tehostavat hoitoa on muiden aiempien meta-analyysien tavoin varmennettu.</p>

Yip ym. 2010	<p>Satunnaistetut kliiniset kokeet, potilailla edennyt tai metastasoitunut HER2-positiivinen rintasyöpä. Hoitona lapatinibi yksin tai yhdistelmänä.</p> <p>Interventio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LAP ± CET 	<p>Meta-analyysissä osoitettiin tilastollisesti merkitsevä hyöty lapatinibihoidon jälkeen, lapatinibin lisäys hoitoon parantaa PFS ja OS.</p> <p>Vasteen parantuessa paranee myös elämänlaatu.</p> <p>Havaitut sydänhaitat ovat mahdollisesti peräisin aiemmista TRA ja antrasykliinihoidoista ja olivat yleensä lieviä ja reversiibeileitä.</p>
Yu ym. 2015	<p>Satunnaistetut faasi 2 tai faasi 3 kokeet, jotka vertaavat HER2-suunnattua hoitoa standardihoitoon (CET). Ei otettu huomioon hoidon vaihetta eikä potilaiden ikää.</p> <p>Interventio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verkostometa-analyysi • CET ± TRA, LAP, PER, T-DMI, LAP+TRA, PER+TRA 	<p>Verkostometa-analyysin tuloksena parhaat hoidot olivat T-DMI tai pertutsumabi yhdistettynä trastutsumabiin ja doketakseliin. Eroja tehossa ei ilmennyt hoidettaessa LAP, TRA tai LAP+TRA.</p> <p>Ihottuma yleisin LAP+TRA –hoidossa ja enemmän LAP kuin PER+TRA. Sydänhaitat todennäköisimpiä yhdistettäessä TRA standardihoitoon kuin standardihoidossa. Muut haitat eivät eronneet toisistaan.</p>

TRA trastutsumabi, LAP lapatinibi, ANA anatrotsoli, LAP lapatinibi, CET kemo- tai endokriinihoito, PER pertutsumabi, BEV bevasitsumabi, EVE everolimuuksi

9.7 Aiempien järjestelmällisten kirjallisuuskatsausten ja meta-analyysien laatu

Aiempien järjestelmällisten kirjallisuuskatsausten ja meta-analyysien laatu arvioitiin PRISMA-tarkistuslistan ja Cochranen ohjeistusten mukaan . Prisma tarkistuslista on Liitteessä 3. Tarkistuslistan kohdan täyttyessä annettiin artikkelille piste. Pisteytykset on kerätty taulukkoon 17. Tuloksista piirrettiin kuvio, josta nähdään kunkin artikkelin pisteytys prosentteina kaikista arviointikohdista (Kuvio 6).



Kuvio 6. Aiempien systemaattisten kirjallisuuskatsausten ja meta-analyysien laadun arviointi PRISMA-tarkistuslistan avulla.

Artikkeleiden pistemäärien perusteella järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset ja meta-analyysit olivat melko hyviä. Artikkeleissa oli kuitenkin paljon epäselvästi ilmaistuja, puoliksi kriteerit täyttäviä arviointikohtia. Varsinkin PICOS oli useimmissa hyvin epäselvästi etsittävässä tekstin seasta ja taulukkona vain HTA-raportissa (Fleeman ym. 2011). Tutkimusten sisäisiä harhoja oli käsitelty jonkin verran, mutta tutkimusten välisiä harhoja vain yhdessä artikkelissa. Tutkimusten heikkouksiakaan ei käsitelty kaikissa.

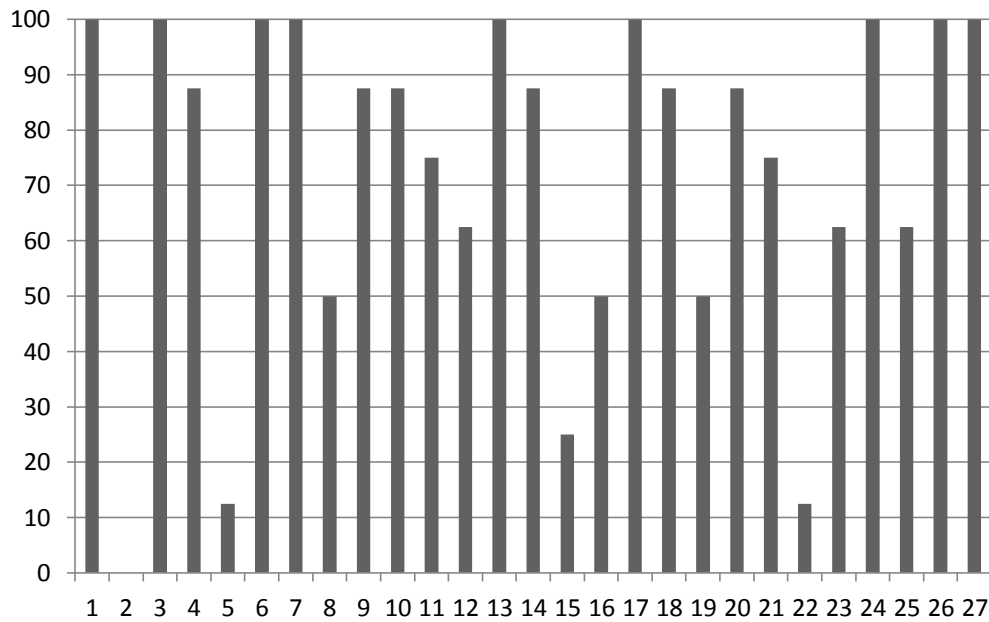
Mendes (2015) oli jakanut tutkimukset hoidollisesti ensimmäisen linjan ja toisen tai sitä usemaan linjan hoitoihin. Tutkimusten laatua ei käsitelty millään tavalla. Katsauksen harhaan kirjoittajat arvelivat vaikuttavansa sillä, että mukaan valittiin vain faasi 3:n tutkimuksia. Kawalec (2015) otti sisäänottokriteerien perusteella mukaan 13 alkuperäistutkimusta, mutta vain osa niistä kelpasi meta-analyysiin. Johtopäätösten tekeminen tämän valinnan perusteella voi olla arveluttavaa. Kirjoittajat listasivatkin tutkimuksen heikkoudeksi niiden erilaisuuden ja pienen määrän. Alkuperäistutkimusten laatua kuvattiin keskinkertaiseksi.

Meta-analyyseissä oli vain pieni määrä tutkimuksia. Lisäksi joissain tutkimuksissa oli mukana sekä HER2-positiivisia että -negatiivisia potilaita. Tämä otettiin huomioon alaryhmäanalyyseissä tai ryhmät jaettiin alusta alkaen HER2-ominaisuuden mukaan. Tämä pienensi ryhmäkokoja edelleen.

Julkaisuharhaa oli pohdittu vain kahdessa meta-analyysissä. Botrel ym (2013) tutkivat julkaisuharhaa funnel plot-analyysin avulla ja päättelivät, että harhan riski on pieni kaikilla lopputulosmuuttujilla. Yip ym (2010) taas päätyivät olla tekemättä funnel plot-analyysiä, koska analyysissä oli mukana vain pieni määrä tutkimuksia. Botrelin analyysissä oli neljä ja Yipin analyysissä kolme tutkimusta.

Herkkyysanalyysijä tehtiin eri solunsalpaajahoidojen välillä ja analysoitaessa niiden haittavaikutuksia (Amir ym. 2010) tai tutkittaessa hoitoja, joista poistettiin antrasykliinihoidot (Harris CA ym. 2011). Kummassakaan tapauksessa tulokset eivät muuttuneet. Alaryhmäanalyysijä tehtiin jakamalla potilaat HER2-positiivisiin ja -negatiivisiin ryhmiin tutkimuksissa, jotka eivät olleet määrittäneet HER2-ominaisuutta sisäänottokriteereissään. Tulokset olivat näissä ryhmissä erilaisia.

Kuvioon 7 on koottu PRISMA-tarkistuslistan arviointikohdat ja prosenttimäärät niistä tutkimuksista, jotka täyttivät kyseisen arviointikohdan.



Kuvio 7. Yhteenveto aiempien järjestelmällisten kirjallisuuskatsausten ja meta-analyysien PRISMA-tarkistuslistan arviointikohtista. Pylväät kuvaavat prosenttiosuutta niistä tutkimuksista, joilla kyseinen arviointikohta täyttyi.

Taulukko 17. Aiempien järjestelmällisten kirjallisuuskatsausten ja meta-analyysien arviointi PRISMA-tarkistuslistan avulla

Kirjoittajat	PRISMA-tarkistuslistan arviointikohdat															
	Otsikko, abstrakti ja johdanto				Menetelmät											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset																
Fleeman ym. 2011	1	*	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
Mendes ym. 2015	1	*	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0
Meta-analyysit																
Amir ym. 2010	1	*	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	1
Botrel ym. 2013	1	*	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
Harris ym. 2011	1	*	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1
Kawalec ym. 2015	1	*	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0
Yip ym. 2010	1	*	1	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	0
Yu ym. 2015	1	*	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1

PRISMA-tarkistuslista liitteessä 4. 1 = tarkistuslistan mukainen, 2 = ei tarkistuslistan mukainen tai tietoa ei löydy, * = ei arvioitu

Kirjoittajat	PRISMA-tarkistuslistan arviointikohdat											
	Tulokset							Pohdinta ja rahoitus				
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	yht
Järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset												
Fleeman ym. 2011	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	18
Mendes ym. 2015	1	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	17
Meta-analyysit												
Amir ym. 2010	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	20
Botrel ym. 2013	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	22
Harris ym. 2011	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	22
Kawalec ym. 2015	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	20
Yip ym. 2010	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	18
Yu ym. 2015	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	20

PRISMA-tarkistuslista liitteessä 4. 1 = tarkistuslistan mukainen, 2 = ei tarkistuslistan mukainen tai tietoa ei löydy

9.8 Tutkimusten haku satunnaistettujen kliinisten kokeiden rekisteristä

Hakemalla rekisteristä meneillään olevia tutkimuksia metastasoituneeseen HER2-positiiviseen rintasyöpään saadaan selville paitsi tutkimuksen suunta tällä hetkellä myös viitteitä tutkimusten julkaisuharhasta. Lääketutkimusten rekisteristä clinicaltrials.gov löytyi 17 tutkimusta, jotka sopivat hakukriteereihin, tosin vain kahdeksan oli satunnaistettuja tutkimuksia. Yhdeksän tutkimusta oli yhden tutkimushaaran kokeita ja yksi oli kohorttitutkimus. Kaikki 17 tutkimusta on kuitenkin kerätty taulukkoon 18. Näistä vain yksi tutkimus oli kaksoissokkoutettu. Tutkimuksista 10 on vielä käynnissä, mutta uusia potilaita ei enää oteta mukaan. Käynnissä olevista tutkimuksista yhdessä oli ilmoitettu tuloksia; suurimmalla osalla potilaista terapeuttinen vaste oli riittämätön. Neljä tutkimusta oli lopetettu, yksi jo ennen potilaiden valitsemista ja kolme potilaiden vähyden vuoksi, näistä yhden tutkimusasetelmaa kritisoitiin. Kolme tutkimusta oli päättynyt, näistä yhdestä tutkimuksesta oli tulokset. Tämän tutkimuksen tulokset ovat epäluotettavia ja huonosti tulkittavia aikaisen tutkimuksen lopetuksen ja menetelmäongelmien vuoksi.

Yhdentoista tutkimuksen rahoittajina oli lääkeyhtiö. Osa tutkimustuloksista on huonoja, jolloin tuloksia ei yleensä julkaista. Tämä luo julkaisuharhaa tutkimuslääkkeiden tehosta tai turvallisuudesta. Tosin tässä työssä rekistereistä haettiin tutkimuksia vain tarkkaan rajaten, mikä jättää pois esimerkiksi tutkimukset, jotka vielä ottavat potilaita tutkimuksiin ja tutkimukset, joissa testataan käyttöaiheen laajennusta.

Taulukko 18. Tutkimusten haku tutkimusrekisteristä

TUTKIMUS		FAASI	TUTKIMUSTYYPPI	INTERVENTIO	TUTKIMUKSEN TILA	Rahoittaja	TULOKSET
NCT00225758	Lapatinib in Metastatic Breast Cancer Resistant to Hormone Therapy	2	Yksi tutkimushaara Avoin	Lapatinibi	Tutkimus lopetettu (hidas kertymä)	Dartmouth-Hitchcock Medical Center	Ei
NCT01526369	A Randomized Study of TH Versus THL in First Line Treatment of HER2-positive Metastatic Breast Cancer (TH V THL)	3	Satunnaistettu Avoin	Trastutsumabi + paklitakseli Trastutsumabi + paklitakseli + lapatinibi	Päättynyt (vertailuhaaran tulokset vanheni)	ICORG- All Ireland Cooperative Oncology Research Group	Ei
NCT01534455	Efficacy and Tolerability of Eribulin Plus Lapatinib in Patients With Metastatic Breast Cancer (E-VITA)	2	Satunnaistettu Avoin	Lapatinibi + eribuliini eri pitoisuuksilla	Lopetettu (hidas potilaiden värväys ja tutkimusasetelman heikkous)	German Breast Group	Ei
NCT01137994	A Phase II, Randomized, Open-label Study of Lapatinib Plus Chemotherapy Versus Trastuzumab Plus Chemotherapy in HER2-positive and p95HER2-positive Metastatic Breast Cancer	2	Satunnaistettu Avoin	Lapatinibi + kemoterapia Trastutsumabi + kemoterapia	Peruutettu (ennen potilaiden valitsemista)	GlaxoSmithKline	Ei
NCT01273610	Tolerability of the Combination of Lapatinib and Trastuzumab in Adults Age 60 or Older With HER2 Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer	2	Yksi tutkimushaara Avoin	Lapatinibi + trastutsumabi	Käynnissä, ei uusia potilaita	GlaxoSmithKline	Ei
NCT01161368	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Lapatinib + Vinorelbine in ErbB2 Positive Metastatic Breast Cancer Patients	2	Yksi tutkimushaara Avoin	Lapatinibi + vinorelbiini	Lopetettu (Ei riittävästi potilaita)	Central European Cooperative Oncology Group	Ei
NCT00968968	Continued HER2 Suppression With Lapatinib Plus Trastuzumab Versus Trastuzumab Alone	3	Satunnaistettu Avoin	Lapatinibi + trastutsumabi Trastutsumabi	Käynnissä (ei uusia potilaita)	Novartis	Ei
NCT01276041	Paclitaxel, Trastuzumab, and Pertuzumab in the Treatment of Metastatic HER2-Positive Breast Cancer	2	Yksi tutkimushaara Avoin	Pertutsumabi + trastutsumabi + paklitakseli	Käynnissä (ei uusia potilaita)	Memorial Sloan Kettering Cancer Center	Ei
NCT01835236	Trastuzumab & Pertuzumab Followed by T-DMI in MBC	2	Satunnaistettu Avoin	Trastutsumabi + pertutsumabi + trastutsumabi-emtansiini	Käynnissä (ei uusia potilaita)	Swiss Group for Clinical Cancer Research	Ei

				Trastutsumabi + pertutsumabi + vinorelbiini / paklitakseli + trastutsumabi-emtansiini			
NCT01565083	A Study of Pertuzumab in Combination With Herceptin (Trastuzumab) And Vinorelbine in First Line in Patients With Metastatic or Locally Advanced HER2-Positive Breast Cancer	2	Avoim, kohortti	Pertutsumabi + trastutsumabi + vinorelbiini	Päätynyt	Hoffmann-La Roche	Ei
NCT01026142	A Study of a Combination of Trastuzumab and Capecitabine With or Without Pertuzumab in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer (PHEREXA)	3	Satunnaistettu Avoim	Kabesitabiini + trastutsumabi Kabesitabiini + trastutsumabi + pertutsumabi	Käynnissä (ei uusia potilaita)	Hoffmann-La Roche	Ei
NCT01572038	A Study of Pertuzumab in Combination With Herceptin (Trastuzumab) and A Taxane in First-Line Treatment in Patients With HER2-Positive Advanced Breast Cancer (PERUSE)	3	Yksi tutkimushaara Avoim	Pertutsumabi + taksaani + trastutsumabi	Käynnissä (ei uusia potilaita)	Hoffmann-La Roche	Ei
NCT02019277	A Study of Perjeta (Pertuzumab) and Herceptin (Trastuzumab) Treatment in Combination With a Taxane in Patients With Advanced HER2-positive Breast Cancer	3	Yksi tutkimushaara Avoim	Pertutsumabi + trastutsumabi + taksaani	Käynnissä (ei uusia potilaita)	Hoffmann-La Roche	Ei
NCT01674062	A Study of Perjeta (Pertuzumab) in Combination With Herceptin (Trastuzumab) in Patients With Metastatic Breast Cancer.	2	Yksi tutkimushaara Avoim	Pertutsumabi + trastutsumabi	Käynnissä (ei uusia potilaita)	Hoffmann-La Roche	Kyllä kohortti 1 ja 2 55/66 sekä kohortti 3 24/29 riittämätön terapeuttinen vaste
NCT01120184	A Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) Plus Pertuzumab/Pertuzumab Placebo Versus Trastuzumab [Herceptin] Plus a Taxane in Patients With Metastatic Breast Cancer (MARIANNE)	3	Satunnaistettu Kaksoissokkoutettu (potilas, tutkija, tulosten käsittelijä)	Trastutsumabi + taksaani Trastutsumabi- emtansiini + pertutsumabi Trastutsumabi- emtansiini + pertutsumabi plasebo	Käynnissä (ei uusia potilaita)	Hoffmann-La Roche	Ei

NCT00509769	A Study of Trastuzumab Emtansine (Trastuzumab-MCC-DM1) Administered Intravenously to Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer	2	Yksi tutkimushaara Avoin	Trastutsumabi- emtansiini	Päättynyt	Genentech, Inc.	Kyllä, tulokset epäluotettavia (tutkimuksen rajoitteet kuten aikainen lopetus, pieni analysoitu potilasmäärä ja tekniset ongelmat)
NCT02144012	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine Versus the Combination of Trastuzumab Plus Docetaxel in Patients With HER2-positive Breast Cancer	3	Satunnaistettu Avoin	Trastutsumabi- emtansiini Trastutsumabi + doksetaxeli	Käynnissä (ei uusia potilaita)	Hoffmann-La Roche	Ei

10 POHDINTA

10.1 Tutkimuksen validiteetti ja rehabiliteetti

Tutkimuksen validiteetti kuvaa sitä, miten hyvin käytetty menetelmä mittaa tutkittavaa ominaisuutta, onko se tehty perusteellisesti ja ovatko saadut tulokset oikeita (Polit ja Beck 2014; Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 2011).

Tässä järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa validiteetti on hyvä. Tutkimukset on saatu mukaan kattavasti. Hakustrategia suunniteltiin etukäteen ja haussa käytettiin eri tietokantoja. Lisäksi haettiin myös aiempia systemaattisia kirjallisuuskatsauksia ja meta-analyysejä. Näiden artikkeleiden kirjallisuusluetteloista ei löytynyt uusia oleellisia tutkimuksia. Aiherajauksen ulkopuoliset tutkimukset rajattiin pois hakustrategialla ja artikkelien valinta ensin otsikon, abstraktin ja lopulta kokotekstin perusteella karsivat pois asiaan kuulumattomat tutkimukset. Yhden tutkimushaaran kokeet hylättiin, sillä niiden vertailu muihin tutkimuksiin ja johtopäätösten tekeminen on melko mahdotonta. Hakustrategia on kirjattu liitteeseen, mikä tekee hausta toistettavan. Poissuljettujen tutkimusten viitteet on raportoitu liitteenä. Tutkimusten valinta on siis tehty hyvin läpinäkyvästi. Tutkimuksista kerättävät tiedot oli valittu etukäteen ja ne koottiin taulukoiksi. Tutkimusten laatu käytiin läpi kattavasti sopivilla menetelmillä. Uusimman tiedon etsimiseksi käytiin läpi myös tutkimusrekisterin tutkimuksia. Tutkimukset valitsi yksi henkilö, joten toisen henkilön varmistus puuttuu, mikä pienentää validiteettia. Validiteettia pienentää myös sisäänottokriteerien mukaisten tutkimusten pieni määrä. Uusille lääkkeille ei puolueetonta tietoa ole vielä juurikaan kertynyt.

Tutkimuksen rehabiliteetti kertoo, miten luotettavasti ja toistettavasti menetelmää voidaan käyttää mittaamaan haluttua asiaa (Polit ja Beck 2014; Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 2011). Tämä tutkimus on tehty järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen ohjeistuksen mukaan, joten menetelmällä saadaan kerättyä olennainen tieto luotettavasti. Tämän tutkimuksen rehabiliteettia lisää etukäteissuunnitelma ja mukaan valitut laadultaan riittävät satunnaistetut tutkimukset ja aiemmin julkaistut järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset. Menetelmät on kuvattu

tarkkaan ja ne voidaan toistaa samanlaisina. Sattuma ei vaikuta tuloksiin. Tutkimuksen reabiliteettia heikentää yhden ihmisen päätökset, inhimilliset virheet ja kokemattomuus.

10.2 Tulosten pohdintaa

Lapatinibi, pertutsumabi ja trastutsumabiemtansiini saivat kaikki alun perin myyntiluvan metastasoituneen rintasyövän hoitoon (European Medicines Agency 2013c; European Medicines Agency 2013d; European Medicines Agency). Lapatinibia voidaan nykyään käyttää myös paikallisesti edenneen, ei vielä metastasoituneen syövän hoidossa. Pertutsumabi sai käyttöaiheen lisäyksen neoadjuvanttihoitoon nopeutetulla menettelyllä. Lapatinibista on trastutsumabin tavoin kertynyt jo paljon tutkimustietoa, mutta pertutsumabista ja trastutsumabiemtansiinista tietoa on vähemmän eikä faasi IV tutkimuksia ole vielä lainkaan.

Täsmälääkkeet on satunnaistetuissa kliinisissä kokeissa todettu tehokkaiksi ja riittävän turvallisiksi. Tehon mittareina käytetyt etenemisvapaa elossaoloaika ja kokonaiseslosaoloaika mitattiin viikoissa tai kuukausissa. Ero kontrollihoitoon oli usein pieni, mutta tilastollisesti merkitsevä. Vaikka joissain tutkimuksissa eliajan pidennys oli vain joitain viikkoja, raportoitii CLEOPATRA-tutkimuksessa jopa 16 kuukauden elossaoloajan kasvua.

Täsmälääkkeet otetaan käyttöön yleensä niissä indikaatioissa, joissa tutkimuspotilaat ovat lääkkeet saaneet ja käyttö laajenee muihin indikaatioihin hoitovasteiden perusteella. Monissa tutkimuksissa potilaat eivät olleet saaneet minkäänlaista aiempaa hoitoa levinneeseen syöpään, mikä voi näkyä tutkimuslääkkeen todellista tilannetta parempana hoitovasteena. Tutkimusryhmät olivat siis vähemmän hoidettuja ja vähemmän altistuneita rankoille hoidoille kuin lääkkeitä normaalioloissa käyttävät potilaat. Tutkimusten potilaat olivat lähtötilanteessa ECOG-luokkaa 0-1 tai 0-2 (<http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>). Luokkaan 2 kuuluvia potilaita oli vain yksittäisiä, joten tutkimushoitojen keskinäisiin tuloksiin tällä erolla ei liene vaikutusta. Lääkkeen annon olosuhteilla voi olla merkitystä hoitomyöntyvyyteen,

tutkimushoito vastaanotolla infuusiona annettavalla lääkkeellä voi olla potilaalle merkityksellisempi kuin kotona otettava lapatinibitabletti.

Suomessa käyttöaiheen mukaisia yhdistelmälääkkeitä lapatinibin kanssa ovat trastutsumabi, solunsalpaaja kabesitabiini ja hormonireseptoripositiivisen syöpätyypin kanssa aromataasi-inhibiittori (European Medicines Agency 2015b). Satunnaistettujen kliinisten kokeiden perusteella solunsalpaajan valinnalla ei ole vaikutusta hoidon tehoon, kunhan se ei ole antrasykliini sen sydänhaittojen vuoksi. Satunnaistetuissa kliinisissä kokeissa lapatinibi on yhdistetty muidenkin kuin Suomessa käyttöaiheen mukaisten solunsalpaajien kanssa. Kokeiden tulokset ovat olleet vaihtelevia. Yhteistä on, että solunsalpaajahoidon teho paranee, kun siihen yhdistetään lapatinibi. Tehoon ei juurikaan vaikuta solunsalpaajan valinta. Täsmälääke trastutsumabi on osoittautunut kuitenkin paremmaksi kuin edelliset, kun sen yhdistää joko solunsalpaajan tai lapatinibin kanssa. Teho on parempi, vaikka metastasoituneenkin syövän hoitoon olisi jo käytetty trastutsumabia ja syöpä olisi hoidosta huolimatta levinnyt. Pienmolekyylinä lapatinibi mahdollisesti pääsee myös veri-aivoesteen yli ja sitä on tutkittu aivometastaasien hoidossa. Tässä työssä aivometastaasitutkimukset jätettiin pois. Koska lapatinibia suositellaan käytettäväksi trastutsumabin kanssa tai vähintään trastutsumabihoidon jälkeen, osa tutkimuksista on joutunut ottamaan kantaa eettisiin asioihin tutkimushoitojen valinnasta. Koehenkilöt, joita ei ole vielä metastaasivaiheeseen mennessä hoidettu trastutsumabilla, ovat löytyneet maista, joissa kallista trastutsumabia ei ole ollut saatavilla (Guan ym. 2013). Janni ym. (2014) rajasi tutkimushoidon potilaille, joilla tauti oli edennyt edeltävän trastutsumabihoidon aikana, jotka ovat vasta-aiheisia trastutsumabihoidolle ja joilla on dokumentoitu lääketieteellinen syy trastutsumabin sopimattomuudelle.

Pertutsumabi täydentää trastutsumabihoitoa sitoutumalla eri kohtaan reseptoria kuin trastutsumabi. Laajan CLEOPATRA-tutkimuksen tulosten perusteella myönnettiin pertutsumabille myyntilupa (Boix-Perales H ym. 2014). Hoidon teho osoitettiin yhdistelmähoitona trastutsumabin ja doketaksin kanssa. Etenemisvapaa elossaoloaika piteni puolella vuodella ja kokonaiselossaoloaika jopa 16 kuukaudella. Myöhemmin pertutsumabin käyttöaihetta laajennettiin hyvien tutkimustulosten perusteella

neoadjuvanttihoitoihin ja inflammatorisen rintasyövän hoitoon. CLEOPATRA-tutkimuksessa potilaat eivät olleet saaneet mitään hoitoa metastaasivaiheen syöpään. Vain 10 prosenttia potilaista oli saanut trastutsumabia liitännäislääkehoitona, mikä vähensi trastutsumabilille mahdollisesti resistenttien potilaiden osuutta tutkimuksessa. Julkaisemattomassa NCT01674062-tutkimuksessa metastaasivaiheessa trastutsumabilla hoidetuilla ja tästä huolimatta etenevää syöpää sairastavilla potilailla oli tutkimushoitona pertutsumabi (clinicaltrials.gov). Suurimmalla osalla potilaista ei saatu hoidollista vastetta. Tutkimus oli yhden tutkimushaaran koe, joten vertailukohtaa tuloksille ei ole. Pertutsumabin oikea teho ja vaikuttavuus selvinnee sitten, kun lääkkeestä saadaan tutkimustuloksia pidemmältä ajalta. Tämän hetken tutkimustiedon perusteella (mm. NCT00976989, NCT00545688) pertutsumabin teho yksinään ei ole riittävä ja sitä käytetäänkin aina yhdessä trastutsumabin ja sytostaatin kanssa. Voidaankin puhua pertutsumabin tuomasta lisähyödystä täsmälääkehoitoihin.

Trastutsumabiemtansiinin tehoa selvittävistä tutkimuksista kahdessa potilaat olivat metastaasivaiheessa hoidettuja, mistä huolimatta syöpä oli edennyt (Verma ym. 2012 ja Krop ym. 2014). Etenemivapaa elossaoloaika oli näillä pienempi kuin kolmannen tutkimuksen potilailla, joita ei vielä ollut hoidettu metastaasivaiheessa. Kontrollihoito näissä kaikissa oli eri. Kahdessa tutkimuksessa ei kokonaiselossaoloaika pystytty luotettavasti määrittämään, sillä päätetapahtumia ei ollut tarpeeksi. Näissä kaikissa trastutsumabiemtansiini annettiin monoterapiana. Trastutsumabiemtansiinitutkimuksia on käynnissä useita esimerkiksi NCT01120184, jossa trastutsumabiemtansiini on yhdistetty pertutsumabiin tai NCT02144012, jossa monoterapiana annettavaa trastutsumabiemtansiinia verrataan trastutsumabin ja doketaxelin yhdistelmään.

Tutkimusta tehdään myös yhä uusien HER2-kohdennettujen lääkeaineiden parissa (clinicaltrials.gov). Neratinibi on proteiinikinaasin estäjä ja multiHER-inhibiittori, jonka faasi 3:n tutkimustulokset on julkaistu keväällä 2016. Rokote HER2-rakennetta vastaan on ollut kliinisissä kokeissa, mutta ilman merkittäviä tuloksia.

Kaikki tutkimukset käsittelevät myös hoidon turvallisuutta, jokunen myös elämänlaatua. Sairaus heikentää elämänlaatua, mutta myös hoidon haittavaikutukset voivat huonontaa

elämänlaatua merkittävästi. Tämä vaikuttaa hoitomyöntyvyyteen ja voi johtaa potilaan omaan päätökseen hoidon lopettamisesta. Tutkimuksissa haittavaikutuksen vuoksi lopettaneita potilaita oli ryhmissä kymmenisen prosenttia, kontrolliryhmissä yleensä hieman vähemmän. Kuolemaan johtaneita haittavaikutuksia oli muutamia, mutta määrät olivat tutkimuslääke- ja kontrolliryhmissä samanlaisia. Haittavaikutukset olivat samankaltaisia samoilla lääkkeillä tai lääkeyhdistelmillä. Vaikka tutkimuksissa lähes kaikki kärsivätkin jonkinasteisista haittavaikutuksista ja syöpähoidoissa sallitaan suuretkin haittavaikutukset, haitat olivat yleensä lieviä tai ohimeneviä. Haittavaikutusten raportointi ei ollut täysin yhtenevää ja tulkinta saattoi olla hankalaa. Luokituksen mukaan luokan 3 haittavaikutus on vakava. Kolme tutkimusta oli kuitenkin vielä erottanut luokan 3 ja vakavan haittavaikutuksen. Lapatinibihoidoissa yleisimpiä haittavaikutuksia olivat ripuli ja ihottumat, trastutsumabiemtansiini häiritsi verisolujen tuottoa. Yhdistelmähoidoissa haitat yleensä kasvoivat. Pertutsumabin haittoja raportoitaessa on huomioitava, että osa verisoluihin kohdistuneista haitoista johtui aina mukana olleesta solunsalpaajasta eikä pertutsumabin tiedetä yksin vaikuttavan verisoluihin. Sydänhaittoja havaittiin muutamalla prosentilla potilaista, mutta haittojen tiedetään suurenevan aiemman trastutsumabialtistuksen seurauksena varsinkin jos potilasta on hoidettu myös antrasykliineillä. Vaikka tutkimusten sisäänottokriteereissä vaadittiin normaali, vähintään 50 %:n vasemman kammion pumppausvoima, raportointi tuloksissa vaihteli mikä häyttasi tulosten tulkintaa.

Osassa tutkimuksia sallittiin PFS-tapahtumaan päätyneen potilaan siirtyminen kontrolliryhmästä tutkimuslääkeryhmään tai toiseen ryhmään, jos vertailuhoidot olivat samanarvoisia. Ryhmän vaihtaminen vaikutti lopputuloksiin, vaikka ryhmää vaihtaneet potilaat analysoitiin alkuperäisessä ryhmässään. Jos ryhmää vaihtanut potilas vastaa uuden ryhmän lääkitykseen, se kasvattaa oman ryhmän elossaoloaika. Myös potilaiden sensuroiminen kokonaan ryhmän vaihdon jälkeen vääristää tuloksia. Ryhmän vaihdon mahdollisuus lienee eettisesti oikein, tulosten käsittely riippuu tutkimusryhmästä. Vaihdon vaikutuksia voi käsitellä esimerkiksi herkkyysanalyysien.

Tutkimusten sisäiseen validiteettiin vaikuttavat muun muassa potilashistoria, koehenkilöiden valinta, testaus ja tutkimuksesta poistuvat henkilöt. Validiteettiin

vaikuttaa myös se, johtuivatko kaikki tuloksissa mitatut erot juuri tutkittavasta lääkkeestä vai vaikuttiko tapahtumaan jokin muu seikka. Tätä virheen mahdollisuutta on pienennetty satunnaistamalla potilaat ryhmiin, jotka ovat keskenään mahdollisimman samankaltaisia. Silti tehoon tai turvallisuuteen on voinut vaikuttaa muitakin seikkoja kuten aiemmin annetut hoidot. Eri tutkimusten keskinäistä vertailua vaikeuttaa potilaiden erilaiset taustat. Kaikissa tutkimuksissa käytettiin ITT-potilasryhmää eli potilasjoukkoa, joka oli alun perin satunnaistettu ryhmiin riippumatta siitä saivatko he hoitoa. ITT-potilasryhmän käyttö on suositeltavaa, sillä se vähentää harhaa, joka johtuu tutkimushoidon keskeyttäneiden vaikutuksesta tutkimustulokseen. Toisaalta jos keskeyttäneitä on paljon, tutkimuslääkkeen teho voidaan aliarvioida käytettäessä ITT-analyysiä. Sisäistä validiteettia parantaa korkea potilasmäärä tutkimusryhmissä. Näin ei ollut kaikissa tutkimuksissa.

HER2-positiivisuuden testaus luotettavasti on olennaista. Käytössä olevilla menetelmillä väriin positiivisten tai väriin negatiivisten tulosten mahdollisuus on olemassa. Tutkimusten validiteettia lisää, jos testaus on tehty keskuslaboratoriossa paikallisen laboratorion sijaan. Osassa tutkimuksia näin ei ollut tai sitä ei ollut mainittu. Tulisi myös varmistaa, että testaus on tehty metastaasista eikä alkuperäisestä kasvaimesta, sillä syövän tyyppi voi olla eri. Tosin HER2-positiivisuus säilyy yleensä myös metastaasissa. Alaryhmäanalyyseillä testattiin myös hoidon vaikutusta riippuen HER2-tuloksen luokituksista. Havaittiin, että HER2-kohdennettu hoito tehoaa paremmin, kun HER2-proteiineja ilmentyy runsaasti. Alaryhmäanalyysejä tulisi olla ennalta suunniteltuja. Alaryhmäanalyyseiden suorittamisesta päättäminen tutkimuksen ollessa käynnissä heikentää tutkimuksen laatua. Alaryhmäanalyysejä voivat olla tuloksiltaan myös harhaanjohtavia. Ne ovat havainnoivia eivätkä perustu satunnaistamiseen. Mitä enemmän tutkimuksessa on alaryhmäanalyysejä, sitä enemmän lisääntyy riski vääristä tuloksista.

Tulosmuuttujilla mitattiin olennaisia muuttujia, mikä on validin tutkimuksen edellytys. Useimmissa tutkimuksissa mitattiin etenemisvapaata elossaoloaika. Vaikka syöpähoitojen tavoitteena on kokonaiselossaoloajan pidentyminen, ei kokonaiselossaoloaika ole hoitojen kehittyessä ja elinajan pidentyessä enää tutkimusten

käyttökelpoisin tulosmuuttuja. Samoin ensisijaisena tulosmuuttujana kokonais- tai osittainen vaste on hyvä tehon alkuvaiheen tutkimisessa, mutta merkitys faasi 3:n tutkimuksissa pienenee. Kun pohditaan jonkin hoidon paremmuutta verrattuna toiseen, kannattaa miettiä onko mukana hoito, joka on käytetyin ja sen hetkinen paras hoito. Tutkimustuloksen merkitys pienenee, jos tutkimuksessa paremmalla hoidolla ei ole käytännön merkitystä. Lapatinibitutkimusten tutkimusasetelmat eivät kaikki olleet nykyisten hoitokäytäntöjen mukaisia. Tosin tutkimukset voivat hyödyttää maissa, joissa kalliimpia hoitoja ei ole saatavilla tai potilaita, joille hoito uudemmilla lääkkeillä on vasta-aiheista.

Ulkoinen validiteetti kuvaa sitä miten tutkimusten tulokset voidaan yleistää. Pohditaan, missä potilasjoukossa ja missä asetelmassa tutkimuksen tuloksia voidaan hyödyntää. Syöpätutkimusten potilasjoukko on tarkkaan rajattu ja hoidot tulevat entistä spesifisimmiksi täsmähoitojen vuoksi. Uudet kalliit hoidot siis voivat olla hyvin tärkeitä, mutta vain pienelle potilasjoukolle.

Tilastollinen merkitsevyys ilmoittaa tuloksessa sattuman määrän. Jos tulos ei ole tilastollisesti merkitsevä, se ei tarkoita että hoito olisi tehoton vaan että se ei eroa vertailuhoidosta. Tutkimusten tehoa korostettiin usein tilastollisella merkitsevyydellä, mutta parempana mittarina voidaan pitää luottamusväliä. Se ottaa huomioon joukon suuruuden ja ilmoittaa mikä hoidon tulos voi olla ääripäissä. Tulosta ilmoitettaessa on pohdittava myös sitä kuinka suuren hyödyn potilas lopulta hoidosta saa. Onko potilas valmis lääkkeen haittavaikutuksiin, jos elinikää kasvatetaan hoidolla kolme kuukautta? Vai onko potilaalle tärkeämpää parempi elämänlaatu? Syöpäsairaalla potilaalla on länsimaissa onneksi halutessaan useimmiten mahdollisuus kalliiseenkin hoitoon, jos sellainen on saatavilla.

Aiemmat järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset ja meta-analyysit käsittelivät enimmäkseen lapatinibihoitoja ja tulokset olivat yhteneväisiä. Lapatinibi parantaa hoidon tehoa, mutta trastutsumabi on parempi. Yhdistelmät ovat tehokkaampia. Verkostometanaalyysissä (Yu ym. 2015) paras hoidon teho saatiin trastutsumabiemtansiinilla tai pertutsumabilla yhdistettynä trastutsumabiin ja doketakseliin. Mukana olivat faasi 2:n tai faasi 3:n tutkimukset, jotka vertasivat HER2-

täsmälääkkeitä sytostaatti ja/tai hormonaaliseen hoitoon. Vaikka verkostometanalyysin tulokset ovat samankaltaisia kuin muidenkin johtopäätökset tutkimushoidoista, johtopäätöksiin tulisi suhtautua myös kriittisesti. Tutkimusten valinnassa ei otettu lainkaan huomioon hoidon vaihetta. Analyysissä on siis voitu verrata metastasoituneen syövän ensilinjan hoitoa toisen tai useamman linjan hoitoa saaviin potilaisiin, vaikka hoidon teho huononee mitä pidempään potilaita on hoidettu.

Meta-analyysien alkuperäisartikkeleita oli useimmissa tutkimuksissa vain muutama, pienimmissä vain kolme, joten tulosten kokoaminen meta-analyysiksi tuntuu osin turhalta. Lisäksi potilasmäärä tutkimuksissa oli pieni, joka vähentää tulosten luotettavuutta. Yksittäisten tutkimusten kokonaisuolosuhteiden riskitehtävien suhde HR saattoi olla tilastollisesti ei-merkittävä, mutta yhdistettäessä tulokset meta-analyysiksi saatiin tilastollisesti merkittävä tulos tutkimushoidon paremmuuden suuntaan.

Meta-analyysissä oli tutkittu tilastollista heterogeenisyyttä I^2 -luvulla, joka ilmoittaa heterogeenisyyden prosenttilukuna. Vaikka heterogeenisyyden syy pitäisi selvittää, vain Amir ym (2010) oli tutkimuksessaan pohtinut sen syitä ja vaikutuksia. He perustelivat heterogeenisyyttä tutkimusten pienellä potilasmäärällä, mutta puolustivat meta-analyysiä tutkimusten samanlaisilla koeasetelmilla ja samoilla lopputulosmuuttujilla. Heterogeenisyyttä voi käsitellä usealla tavalla (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 2011), näissä tutkimuksissa käytettiin useimmiten analyyseissä satunnaisten vaikutusten mallia, jossa vaikutusta ilmaiseviin arvoihin oletetaan sisältyvän satunnaisvaihtelua. Heterogeenisyyden tutkimisesta huolimatta satunnaisten vaikutusten malli ei välttämättä ole hyvä pienissä aineistoissa, sillä pienten aineistojen jakaumiin voi sisältyä harhaa. Botrel ym. (2013) poistivat analyysistä heterogeenisyyttä aiheuttaneen tutkimuksen, mikä ei vaikuttanut tulokseen.

Julkaisuharha on mahdollinen kerätessä uutta tietoa tutkimushoidoista. Julkaisuihin päätyvät tutkimukset, joiden tulokset ovat positiivisia, varsinkin kun tutkimusten rahoittajina toimivat lääkeyhtiöt. Huonoja tai ei-toivottuja tuloksia, kuten NCT01674062, ei julkaista. Yksittäisten tutkimuslääkkeiden satunnaistettuja kokeita on vähän, pertutsumabin tapauksessa neljä julkaisua raportoi samaa tutkimusta. Uuden

lääkkeen käyttökokemusten lisääntyessä nähdään, muuttuvatko tulokset vai pysyvätkö ne yhtä hyvinä. Mikään yksittäisistä tutkimuksista ei kuitenkaan ollut huono, mikä vähentää harhan mahdollisuutta. Tutkimukseen otettiin vain englanninkieliset kokotekstiartikkelit. Tämäkin voi aiheuttaa harhaa tuloksissa, vaikka kaikki merkittävät tutkimukset ovatkin yleensä englanninkielisiä.

11 JOHTOPÄÄTÖKSET

Tässä työssä kuvatut HER2-positiivisen rintasyövän hoitoon tarkoitetut täsmälääkkeet, varsinkin pertutsumabi ja trastutsumabimantansiini ovat vielä uusia lääkkeitä vailla laajaa käyttökokemusta. Satunnaistetuissa kliinisissä kokeissa on osoitettu niille selvät tehot ja riittävä turvallisuus, mutta vasta terveydenhuollon arjessa saadut laajaan käyttöön perustuvat tutkimustulokset osoittavat lääkkeiden todellisen merkityksen. Tosin tutkimusten perusteella näyttää siltä, että ne ovat parempia kuin lapatinibi ja mahdollisesti toimivat trastutsumabihoitoa täydentäen. Uusia lääkkeitä tulee varmasti markkinoille, mutta myös jo markkinoilla olevien lääkkeiden käyttöaiheet voivat käyttökokemusten ja uusien tutkimusten myötä laajeta, jolloin lääkkeistä saadaan mahdollisimman hyvä hyöty mahdollisimman varhaisessa vaiheessa. Lisää tutkimuksia tarvitaan, jotta voidaan oikeasti sanoa, mikä näistä uudemmissa täsmälääkkeistä on paras yksin tai yhdistelmänä. Tässä pro gradu -työssä tutkittiin täsmälääkehoitoa vain metastasoituneeseen rintasyöpään, jolloin hoidon tavoitteena on eliniän pidentäminen ja elämänlaadun säilyttäminen. Täsmälääkkeet ovat hyvin kalliita, mutta kalliskin hoito voi olla vaikuttavaa. Eri täsmälääkkeiden käyttöaiheet laajentuvat, kun niiden käytöstä saadaan lisää tutkimustietoa. Näiden lääkkeiden käyttö syövän varhaisessa vaiheessa voisi parantaa hoitotulosta merkittävästi.

12 KIRJALLISUUSLUETTELO

An agency of the European Union: Perjeta, pertutsumabi. Julkinen EPAR-yhteenveto. Haettu 10/07.2015 internetistä: http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002547/WC500141071.pdf

An agency of the European Union: Tyverb, lapatinibi. Julkinen EPAR-yhteenveto. Haettu 10/07.2015 internetistä: http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000795/WC500044958.pdf

An agency of the European Union: Herceptin, trastutsumabi. Julkinen EPAR-yhteenveto. Haettu 10/07.2015 internetistä: http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR__Summary_for_the_public/human/000278/WC500049819.pdf

An agency of the European Union: Kadcylya, trastutsumabiemtasiini. Julkinen EPAR-yhteenveto. Haettu 10/07.2015 internetistä: http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR__Summary_for_the_public/human/002389/WC500158596.pdf

Amir E, Ocaña A, Seruga B, Freedman O, Clemons M: Lapatinib and HER2 status: Results of a meta-analysis of randomized phase III trials in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 36: 410-415, 2010

Amiri-Kordestani L, Blumenthal GM, Xu QC, Zhang L, Tang SW, Ha L, Weinberg WC, Chi B, Candau-Chacon R, Hughes P, Russell AM, Miksinski SP, Chen XH, McGuinn WD, Palmby T, Schrieber SJ, Liu Q, Wang J, Song P, Mehrotra N, Skarupa L, Clouse K, Al-Hakim A, Sridhara R, Ibrahim A, Justice R, Pazdur R, Cortazar P: FDA approval: ado-trastuzumab emtansine for the treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 20: 4436-4441, 2014

Amiri-Kordestani L, Wedam S, Zhang L, Tang S, Tilley A, Ibrahim A, Justice R, Pazdur R, Cortazar P: First FDA approval of neoadjuvant therapy for breast cancer: pertuzumab for the treatment of patients with HER2-positive breast cancer. *Clinical Cancer Research* 20: 5359-5364, 2014

Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society: NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.2 (16.12.2015). Haettu 04/05.2016 internetistä: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/FI/frame.asp>

Baselga J, Cortés J, Kim S-, Im S-, Hegg R, Im Y-, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM: Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 366: 109-119, 2012

Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, Bianchi G, Cortes J, McNally VA, Ross GA, Fumoleau P, Gianni L: Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *Journal of Clinical Oncology* 28: 1138-1144, 2010

Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, Ellis C, Florance A, Vukelja S, Bischoff J, Baselga J, O'Shaughnessy J: Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: Final results from the EGF104900 study. *Journal of Clinical Oncology* 30: 2585-2592, 2012

Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, Ellis C, Casey M, Vukelja S, Bischoff J, Baselga J, O'Shaughnessy J: Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 28: 1124-1130, 2010

Boix-Perales H, Borregaard J, Jensen KB, Ersboll J, Galluzzo S, Giuliani R, Ciceroni C, Melchiorri D, Salmonson T, Bergh J, Schellens JH, Pignatti F: The European Medicines Agency Review of Pertuzumab for the treatment of adult patients with HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use. *Oncologist* 19: 766-773, 2014

Botrel TEA, Paladini L, Clark OAC: Lapatinib plus chemotherapy or endocrine therapy (CET) versus CET alone in the treatment of HER-2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *Core Evidence* 8: 69-78, 2013

Carey LA, Berry DA, Cirincione CT, Barry WT, Pitcher BN, Harris LN, Ollila DW, Krop IE, Henry NL, Weckstein DJ, Anders CK, Singh B, Hoadley KA, Iglesia M, Cheang MCU, Perou CM, Winer EP, Hudis CA: Molecular Heterogeneity and Response to Neoadjuvant Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Targeting in CALGB 40601, a Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Trastuzumab With or Without Lapatinib. *Journal of Clinical Oncology* 34: 542-549, 2016

Clobocan 2012. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer: Clobocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Haettu 10/26.2015 internetistä: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx

The Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. Haettu 08/07.2016 internetistä: www.handbook.cochrane.org

Corrigan PA, Cicci TA, Auten JJ, Lowe DK: Ado-trastuzumab emtansine: a HER2-positive targeted antibody-drug conjugate. *Ann Pharmacother* 48: 1484-1493, 2014

D'Amato V, Raimondo L, Formisano L, Giuliano M, De Placido S, Rosa R, Bianco R: Mechanisms of lapatinib resistance in HER2-driven breast cancer. *Cancer Treat Rev* 41: 877-883, 2015

Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH: Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *Journal of Clinical Oncology* 28: 92-98, 2010

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45: 228-247, 2009a

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45: 228-247, 2009b

European Medicines Agency: Perjeta valmisteyhteenveto. Haettu 03/31.2016 internetistä: http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf

European Medicines Agency: Tyverb valmisteyhteenveto. Haettu 03/31.2016 internetistä: http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000795/WC500044957.pdf

European Medicines Agency: Herceptin valmisteyhteenveto. Haettu 04/05.2016 internetistä: http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf

European Medicines Agency: Kadcylla valmisteyhteenveto. Haettu 04/04.2016 internetistä: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131115127009/anx_127009_fi.pdf

Fimea: Lääkehaut ja luettelot: Kulutustiedot. Haettu 11/30.2015 internetistä: http://www.fimea.fi/laakehaut_ja_luettelot/kulutustiedot

Fleeman N, Bagust A, Boland A, Dickson R, Dundar Y, Moonan M, Oyee J, Blundell M, Davis H, Armstrong A, Thorp N: Lapatinib and trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone receptor-positive breast cancer which over-expresses human epidermal growth factor 2 (HER2): a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 15: 1-93, iii-iv, 2011

Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, Mulvihill JJ: Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 81: 1879-1886, 1989

Gelmon KA, Boyle FM, Kaufman B, Huntsman DG, Manikhas A, Di Leo A, Martin M, Schwartzberg LS, Lemieux J, Aparicio S, Shepherd LE, Dent S, Ellard SL, Tonkin K, Pritchard KI, Whelan TJ, Nomikos D, Nusch A, Coleman RE, Mukai H, Tjulandin S, Khasanov R, Rizel S, Connor AP, Santillana SL, Chapman J-W, Parulekar WR: Lapatinib or trastuzumab plus taxane therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: Final results of NCIC CTG MA.31. *Journal of Clinical Oncology* 33: 1574-1583, 2015

Genentech: Efficacy endpoints in oncology clinical trials. Haettu 05/13.2016 internetistä: <https://www.biooncology.com/clinical-trials/efficacy-endpoints.html>

Genentech: Oncology endpoints in a changing landscape. *Manag Care* 1(suppl): 1-12, 2016

Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, JagielloGruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, Davidson N, Berger M, Oliva C, Rubin SD, Stein S, Cameron D: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 355: 2733-2743, 2006

Gianni L, Pienkowski T, Im Y, Roman L, Tseng L, Liu M, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im S, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P: Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncology* 13: 25-32, 2012

Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, Esteva FJ, Gonzalez-Angulo AM, Krop I, Levinson J, Lin NU, Modi S, Patt DA, Perez EA, Perlmutter J, Ramakrishna N, Winer EP, American Society of Clinical Oncology: Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology* 32: 2078-2099, 2014

Gómez HL, Neciosup S, Tosello C, Mano M, Bines J, Ismael G, Santi PX, Pinczowski H, Nerón Y, Fanelli M, Fein L, Sampaio C, Lerzo G, Capó A, Zarba JJ, Blajman C, Varela MS, Martínez-Mesa J, Werutsky G, Barrios CH: A Phase II Randomized Study of Lapatinib Combined with Capecitabine, Vinorelbine, or Gemcitabine in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer with Progression after a Taxane (Latin American Cooperative Oncology Group 0801 Study). *Clinical Breast Cancer* 16: 38-44, 2016

Guan Z, Xu B, DeSilvio ML, Shen Z, Arpornwirat W, Tong Z, Lorvidhaya V, Jiang Z, Yang J, Makhson A, Leung WL, Russo MW, Newstat B, Wang L, Chen G, Oliva C, Gomez H: Randomized trial of lapatinib versus placebo added to paclitaxel in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31: 1947-1953, 2013

Hakulinen T, Dyba T, Seppä K: Hoidon tulosten mittaaminen ja ennusteelliset tekijät. Kirjassa: Syöpätaudit, 5. painos. Toim. Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P, Jyrkkiö S, Kouri M and Teppo L, Duodecim, 2013

Harris CA, Ward RL, Dobbins TA, Drew AK, Pearson S: The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. *Annals of Oncology* 22: 1308-1317, 2011

Harris CA, Ward RL, Dobbins TA, Drew AK, Pearson S: The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. *Annals of Oncology* 22: 1308-1317, 2011

Haynes B: Can it work? Does it work? Is it worth it? The testing of healthcare interventions is evolving. *BMJ* 319: 652-653, 1999

Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, Bianchi GV, Lu J, Vinholes J, Guardino E, Song C, Tong B, Ng V, Chu Y-, Perez EA: Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 31: 1157-1163, 2013

Härkönen U, Itkonen L, Kiviniemi V, Oravilahti T: Trastutsumabiemtansiini HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa. *Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja* 3/2015 2015

Janni W, Sarosiek T, Karaszewska B, Pikiel J, Staroslawska E, Potemski P, Salat C, Brain E, Caglevic C, Briggs K, Desilvio M, Marini L, Papadimitriou C: A phase II, randomized, multicenter study evaluating the combination of lapatinib and vinorelbine in women with ErbB2 overexpressing metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 143: 493-505, 2014

Janni W, Sarosiek T, Karaszewska B, Pikiel J, Staroslawska E, Potemski P, Salat C, Brain E, Caglevic C, Briggs K, Mahood K, DeSilvio M, Marini L, Papadimitriou C: Final overall survival analysis of a phase II trial evaluating vinorelbine and lapatinib in women with ErbB2 overexpressing metastatic breast cancer. *Breast* 2015a

Janni W, Sarosiek T, Karaszewska B, Pikiel J, Staroslawska E, Potemski P, Salat C, Brain E, Caglevic C, Briggs K, Mahood K, DeSilvio M, Marini L, Papadimitriou C: Final overall survival analysis of a phase II trial evaluating vinorelbine and lapatinib in women with ErbB2 overexpressing metastatic breast cancer. *Breast* 24: 769-773, 2015b

Joensuu H: Syövän hoidon yleiset periaatteet. Kirjassa: Syöpätaudit, 5. painos. Toim. Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P, Jyrkkiö S, Kouri M and Teppo L, Kustannus Oy Duodecim, 2013

Kawalec P, Łopuch S, Mikrut A: Effectiveness of targeted therapy in patients with previously untreated metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Breast Cancer* 15: 90-100.e1, 2015

Krop IE, Kim S-, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero J-, Smitt M, Yu R, Leung ACF, Wildiers H: Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): A randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 15: 689-699, 2014

Krop IE, Lin NU, Blackwell K, Guardino E, Huober J, Lu M, Miles D, Samant M, Welslau M, Diéras V: Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: A retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Annals of Oncology* 26: 113-119, 2015

Kumler I, Tuxen MK, Nielsen DL: A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev* 40: 259-270, 2014

Lebwohl D, Kay A, Berg W, Baladi JF, Zheng J: Progression-free survival: gaining on overall survival as a gold standard and accelerating drug development. *Cancer Journal* 15: 386-394, 2009

Mendes D, Alves C, Afonso N, Cardoso F, Passos-Coelho JL, Costa L, Andrade S, Batel-Marques F: The benefit of HER2-targeted therapies on overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer - a systematic review. *Breast Cancer Research* 17: 2015

Miles D, Baselga J, Amadori D, Sunpaweravong P, Semiglazov V, Knott A, Clark E, Ross G, Swain SM: Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: Subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA). *Breast Cancer Res Treat* 142: 89-99, 2013

Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG: CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 340: 869, 2010

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 339: b2535, 2009

Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D'Amico R: Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4: 006243, 2012

Mäkelä M, Kaila M, Lampe K, Teikari M: Menetelmien arviointi terveydenhuollossa. 1. painos. Duodecim, Helsinki 2007

Nahta R, Esteva FJ: Herceptin: mechanisms of action and resistance. *Cancer Lett* 232: 123-138, 2006

Patani N, Mokbel K: Herceptin and breast cancer: an overview for surgeons. *Surg Oncol* 19: e11-21, 2010

Polit D, Beck C: Reading and critiquing research reports. Kirjassa: *Essentials of nursing research: appraising evidence for nursing practice*, ss. 87-116, 8. painos. Anonymous Philadelphia : Wolters Kluwer/Lippincott/Williams & Wilkins Health, c2014, United States 2014

Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, Tausch C, Seo JH, Tsai Y, Ratnayake J, McNally V, Ross G, Cortes J: Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Annals of Oncology* 24: 2278-2284, 2013

Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group: CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 340: 332, 2010
Sintonen H, Pekurinen M: *Terveystaloustiede*. 2. painos. WSOY Oppimateriaalit Oy, Helsinki 2006

Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu MC, Sauter G, von Minckwitz G, Visco F, Bee V, Buyse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I, Lindsay MA, Riva A, Crown J, Breast Cancer International Research Group: Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 365: 1273-1283, 2011

Squires H, Stevenson M, Simpson E, Harvey R, Stevens J: Trastuzumab Emtansine for Treating HER2-Positive, Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer After Treatment with Trastuzumab and a Taxane: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 1-8, 2016

Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2013: Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2013. Haettu 10/12.2015 internetistä: <http://rintasyoparyhma.yhdistysavain.fi/hoitosuositus/>

Swain SM, Baselga J, Kim S-, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero J-, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 372: 724-734, 2015

Swain SM, Kim S-, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero J-, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): Overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 14: 461-471, 2013

Syöpäjärjestöt: Suomen syöpärekisteri. Haettu 10/02.2015 internetistä: <http://www.cancer.fi/syoparekisteri/>

Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A: Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 65: 87-108, 2015

Uppal H, Doudement E, Mahapatra K, Darbonne WC, Bumbaca D, Shen B, Du X, Saad O, Bowles K, Olsen S, Lewis Phillips GD, Hartley D, Sliwkowski MX, Girish S, Dambach D, Ramakrishnan V: Potential mechanisms for thrombocytopenia development with trastuzumab emtansine (T-DM1). *Clinical Cancer Research* 21: 123-133, 2015

Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh D-, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K: Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 367: 1783-1791, 2012

Yip AY-, Tse L-, Ong EY-, Chow LW-: Survival benefits from lapatinib therapy in women with HER2-overexpressing breast cancer: A systematic review. *Anticancer Drugs* 21: 487-493, 2010

Yu Q, Zhu Z, Liu Y, Zhang J, Li K: Efficacy and Safety of HER2-Targeted Agents for Breast Cancer with HER2-Overexpression: A Network Meta-Analysis. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 10: e0127404, 2015

LIITTEET

LIITE 1

Kirjallisuushakustrategiat, Medline ja Scopus

Ovid Medline, Medline in-Process and Other Non-Indexed Citations, EBM-Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials ja EBM-Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews

1. breast cancer.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]
2. her?2.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]
3. lapatinib.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]
4. pertuzumab.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]
5. trastuzumab emtansine.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]
6. 1 and 2
7. 3 or 4 or 5
8. 6 and 7
9. random*.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]
10. rct.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]
11. (clinical adj trial*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]
12. (clinical adj1 trial*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]

13. 9 or 10 or 11 or 12
14. *effic*.mp.* [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]
15. *effect*.mp.* [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]
16. 14 or 15
17. 8 and 13 and 16
18. *pfs.mp.* [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]
19. *progression free survival.mp.* [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]
20. *os.mp.* [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]
21. *overall survival.mp.* [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]
22. *ae.mp.* [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]
23. *adverse effect.mp.* [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]
24. 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23
25. 17 and 24

Scopus (Elsevier)

Haun rajaus otsikon, abstraktin ja avainsanan perusteella.

Hakua rajattiin vielä aihealueen mukaan: (subject area: Life Sciences, Health sciences).

Hakusanat:

- "breast cancer"
- her2 or her-2
- lapatinib or pertuzumab or "trastuzumab emtansine"
- random* or "clinical trial" or clinical PRE/3 trial or rct
- effect* or effic*
- pfs or "progression free survival" or os or "overall survival" or ae or "adverse effect"
- metast* or advanced and not neoadjuvant
- limit to language English

```
( TITLE-ABS-KEY ( "breast cancer" ) ) AND ( ( TITLE-ABS-KEY ( her2 ) OR
TITLE-ABS-KEY ( her-2 ) ) ) AND ( ( TITLE-ABS-KEY ( lapatinib ) OR TITLE-
ABS-KEY ( pertuzumab ) OR TITLE-ABS-KEY ( "trastuzumab emtansine" ) ) )
AND ( ( TITLE-ABS-KEY ( random* ) OR TITLE-ABS-KEY ( rct ) OR TITLE-
ABS-KEY ( "clinical trial" ) OR TITLE-ABS-KEY ( clinical PRE/3 trial ) ) ) AND
( ( TITLE-ABS-KEY ( effic* ) OR TITLE-ABS-KEY ( effect* ) ) ) AND ( ( TITLE-
ABS-KEY ( "progression free survival" ) OR TITLE-ABS-KEY ( pfs ) OR TITLE-
ABS-KEY ( "overall survival" ) OR TITLE-ABS-KEY ( os ) OR TITLE-ABS-
KEY ( "adverse effect" ) OR TITLE-ABS-KEY ( ae ) ) ) AND ( ( TITLE-ABS-
KEY ( metast* ) OR TITLE-ABS-KEY ( advanced ) AND NOT TITLE-ABS-
KEY ( neoadjuvant ) ) )
```

LIITE 2

Kirjallisuushaassa hylätyt viitteet

Ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla) for HER2-positive metastatic breast cancer. *Med Lett Drugs Ther* 55: 75-76, 2013

A phase 2, randomized, open-label, study of neratinib (HKI-272) vs lapatinib plus capecitabine for 2nd/3rd-line treatment of HER2+ locally advanced or metastatic breast cancer. *Clinical Advances in Hematology and Oncology* 10: 12-13, 2012

Amiri-Kordestani L, Blumenthal GM, Xu QC, Zhang L, Tang SW, Ha L, Weinberg WC, Chi B, Candau-Chacon R, Hughes P, Russell AM, Miksinski SP, Chen XH, McGuinn WD, Palmby T, Schrieber SJ, Liu Q, Wang J, Song P, Mehrotra N, Skarupa L, Clouse K, Al-Hakim A, Sridhara R, Ibrahim A, Justice R, Pazdur R, Cortazar P: FDA approval: ado-trastuzumab emtansine for the treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 20: 4436-4441, 2014

Primary results from emilia, a phase iii study of trastuzumab emtansine (t-dm1) versus capecitabine (x) and lapatinib (l) in her2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (mbc) previously treated with trastuzumab (t) and a taxane. *Clinical Advances in Hematology and Oncology* 10: 6-8, 2012

Afonso SL, Cataneo JA, de Oliveira Carvalho EP: Lapatinib for metastatic breast cancer overexpressing HER2. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3: 2012

Agelaki S, Kalykaki A, Markomanolaki H, Papadaki MA, Kallergi G, Hatzidaki D, Kalbakis K, Mavroudis D, Georgoulas V: Efficacy of lapatinib in therapy-resistant HER2-positive circulating tumor cells in metastatic breast cancer. *PLoS ONE* 10: 2015

Alba E, Albanell J, de la Haba J, Barnadas A, Calvo L, SanchezRovira P, Ramos M, Rojo F, Burgues O, Carrasco E, Caballero R, Porras I, Tibau A, Camara MC, Lluch A: Trastuzumab or lapatinib with standard chemotherapy for HER2-positive breast cancer: results from the GEICAM/2006-14 trial. *Br J Cancer* 110: 1139-1147, 2014

Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, Tagliabue L, Pistotti V, Moja L, D'Amico R: Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 6: CD006242, 2014

Ballantyne A, Dhillon S: Trastuzumab emtansine: First global approval. *Drugs* 73: 755-765, 2013

Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, Bianchi G, Cortes J, McNally VA, Ross GA, Fumoleau P, Gianni L: Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *Journal of Clinical Oncology* 28: 1138-1144, 2010

Baselga J, Hegg R, Losada MV, Vidaurre T, Lluch A, Petrakova K, Mann H, Ghiorghiu S, Stuart M, Landers D, Thress K, Klinowska T, Cortes J: A phase II randomized placebo-controlled study of AZD8931, an inhibitors of EGFR, HER2, and HER3 signaling, plus paclitaxel (P) vs P alone in patients (pts) with low HER2-expressing advanced breast cancer (BC) (THYME). *Cancer Res* 73: 2013

Baselga J, Swain SM: CLEOPATRA: A phase III evaluation of pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 10: 489-491, 2010

Bighin C, Pronzato P, Del Mastro L: Trastuzumab emtansine in the treatment of HER-2-positive metastatic breast cancer patients. *Future Oncology* 9: 955-957, 2013

Blackwell KL, Pegram MD, Tan-Chiu E, Schwartzberg LS, Arbushites MC, Maltzman JD, Forster JK, Rubin SD, Stein SH, Burstein HJ: Single-agent lapatinib for HER2-overexpressing advanced or metastatic breast cancer that progressed on first- or second-line trastuzumab-containing regimens. *Annals of Oncology* 20: 1026-1031, 2009

Blumenthal GM, Scher NS, Cortazar P, Chattopadhyay S, Tang S, Song P, Liu Q, Ringgold K, Pilaro AM, Tilley A, King KE, Graham L, Rellahan BL, Weinberg WC, Chi B, Thomas C, Hughes P, Ibrahim A, Justice R, Pazdur R: First FDA Approval of dual anti-HER2 regimen: Pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer. *Clinical Cancer Research* 19: 4911-4916, 2013

Boix-Perales H, Borregaard J, Jensen KB, Ersbøll J, Galluzzo S, Giuliani R, Ciceroni C, Melchiorri D, Salmonson T, Bergh J, Schellens JH, Pignatti F: The European medicines agency review of pertuzumab for the treatment of adult patients with HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer: Summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use. *Oncologist* 19: 766-773, 2014

Boyraz B, Sendur MAN, Aksoy S, Babacan T, Roach EC, Kizilarslanoglu MC, Petekkaya I, Altundag K: Trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive breast cancer. *Curr Med Res Opin* 29: 405-414, 2013

Burriss HA, Tibbitts J, Holden SN, Sliwkowski MX, Phillips GDL: Trastuzumab emtansine (T-DM1): A novel agent for targeting HER2+ breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 11: 275-282, 2011

Burriss HA3, Rugo HS, Vukelja SJ, Vogel CL, Borson RA, Limentani S, Tan-Chiu E, Krop IE, Michaelson RA, Girish S, Amler L, Zheng M, Chu Y, Klencke B, O'Shaughnessy JA: Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *Journal of Clinical Oncology* 29: 398-405, 2011

- Burstein HJ, Cirincione CT, Barry WT, Chew HK, Tolaney SM, Lake DE, Ma C, Blackwell KL, Winer EP, Hudis CA: Endocrine therapy with or without inhibition of epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor 2: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of fulvestrant with or without lapatinib for postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer - CALGB 40302 (alliance). *Journal of Clinical Oncology* 32: 3959-3966, 2014
- Carli P, Turchet E, Quitadamo D, Spada A, Miolo G, Lamaj E, Spazzapan S, Di Lauro V, Dolcetti R, Veronesi A, Crivellari D: Target therapy in elderly breast cancer patients. *Crit Rev Oncol* 83: 422-431, 2012
- Cetin B, Benekli M, Turker I, Koral L, Ulas A, Dane F, Oksuzoglu B, Kaplan MA, Koca D, Boruban C, Yilmaz B, Sevinc A, Berk V, Uncu D, Harputluoglu H, Coskun U, Buyukberber S: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer: A multicentre study of Anatolian society of medical oncology (ASMO). *Journal of Chemotherapy* 26: 300-305, 2014
- Chung C, Lam MSH: Pertuzumab for the treatment of human epidermal growth factor receptor type 2-positive metastatic breast cancer. *American Journal of Health-System Pharmacy* 70: 1579-1587, 2013
- Corrigan PA, Cicci TA, Auten JJ, Lowe DK: Ado-trastuzumab emtansine: a HER2-positive targeted antibody-drug conjugate. *Ann Pharmacother* 48: 1484-1493, 2014
- Cortés J, Fumoleau P, Bianchi G, Petrella TM, Gelmon K, Pivot X, Verma S, Albanell J, Conte P, Lluch A, Salvagni S, Servent V, Gianni L, Scaltriti M, Ross GA, Dixon J, Szado T, Baselga J: Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: Activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 30: 1594-1600, 2012
- Cristofanilli M, Johnston SRD, Manikhas A, Gomez HL, Gladkov O, Shao Z, Safina S, Blackwell KL, Alvarez RH, Rubin SD, Ranganathan S, Redhu S, Trudeau ME: A randomized phase II study of lapatinib + pazopanib versus lapatinib in patients with HER2+ inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 137: 471-482, 2013
- Crivellari D, Spazzapan S, Lombardi D, Militello L, Torrisi E, Russo AE, Sorio R, Talamini R, Miolo G, Carli P, Veronesi A: Lapatinib-based therapy in heavily pretreated HER2-positive metastatic breast cancer: A single institution experience. *Tumori* 98: 33-38, 2012
- De Mattos-Arruda L, Cortes J: Use of pertuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. *Adv Ther* 30: 645-658, 2013
- Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall HNM, Wilcken N: Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3: 2015
- Delea TE, Hawkes C, Amonkar MM, Lykopoulos K, Johnston SRD: Cost-effectiveness of lapatinib plus letrozole in post-menopausal women with hormone receptor- and HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Care* 8: 429-437, 2013
- Dhillon S: Trastuzumab emtansine: A review of its use in patients with her2-positive advanced breast cancer previously treated with trastuzumab-based therapy. *Drugs* 74: 675-686, 2014
- Diéras V, Harbeck N, Budd GT, Greenon JK, Guardino AE, Samant M, Chernyukhin N, Smitt MC, Krop IE: Trastuzumab emtansine in human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: An integrated safety analysis. *Journal of Clinical Oncology* 32: 2750-2757, 2014
- Esteva FJ, Franco SX, Hagan MK, Brewster AM, Somer RA, Williams W, Florance AM, Turner S, Stein S, Perez A: An open-label safety study of lapatinib plus trastuzumab plus paclitaxel in first-line HER2-positive metastatic breast cancer. *Oncologist* 18: 661-666, 2013
- Ewer M, Baselga J, Clark E, Benyunes M, Ross G, Swain SM: Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the CLEOPATRA study. *Journal of clinical oncology* 30: 2012
- Fleeman N, Bagust A, Beale S, Dwan K, Dickson R, Proudlove C, Dundar Y: Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Docetaxel for the Treatment of HER2-Positive Metastatic or Locally Recurrent Unresectable Breast Cancer. *Pharmacoeconomics* 33: 13-23, 2014
- Fleeman N, Bagust A, Beale S, Dwan K, Dickson R, Proudlove C, Dundar Y: Pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel for the treatment of HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer. *Pharmacoeconomics* 33: 13-23, 2015
- Freedman RA, Muss HB: Managing metastatic human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer in the older patient. *Journal of Geriatric Oncology* 5: 2-7, 2014
- Gajria D, Gonzalez J, Feigin K, Patil S, Chen C, Theodoulou M, Drullinsky P, D'Andrea G, Lake D, Norton L, Hudis CA, Traina TA: Phase II trial of a novel capecitabine dosing schedule in combination with lapatinib for the treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 131: 111-116, 2012
- Garg A, Li J, Clark E, Knott A, Carrothers TJ, Marier J, Cortés J, Brewster M, Visich J, Lum B: Exposure-response analysis of pertuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer: Absence of effect on QTc prolongation and other ECG parameters. *Cancer Chemother Pharmacol* 72: 1133-1141, 2013

- Gelmon KA, Boyle F, Kaufman B, Huntsman D, Manikhas A, Di Leo A, Martin M, Schwartzberg LS, Dent SF, Ellard S, Tonkin KS, Nagarwala YM, Pritchard KI, Whelan TJ, Nomikos D, Chapman JAW, Parulekar W: Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy (Tax) with lapatinib (L) or trastuzumab (T) as first-line therapy for women with HER2+ metastatic breast cancer: Interim analysis (IA) of NCIC CTG MA.31/GSK EGF 108919. *Journal of clinical oncology* 30: 2012
- Geyer CE, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Huang CS, Mano M, Zheng M, Smitt M, Von Minckwitz G: A phase 3, randomized, open-label trial comparing trastuzumab emtansine and trastuzumab as adjuvant therapy for HER2-positive primary breast cancer with residual invasive tumor in the breast or axillary lymph nodes following preoperative therapy (KATHERINE). *Cancer research*.73(24 SUPPL 1):ONFERENE START: 2013 e 10 ONFERENE EN:-TX Unte States, 2013
- Goel S, Winer EP: POINT: HER2-targeted combinations in advanced HER2-positive breast cancer. *ONCOLOGY (United States)* 29: 2015
- Gradishar W, Wroblewski S, Huang Y, Harvey C, Franklin N, Johnston S: ALTERNATIVE (EGF114299): A study of lapatinib, trastuzumab, and endocrine therapy in patients who received neo-/adjuvant trastuzumab (IV) and endocrine therapy. *Cancer research*.73(24 SUPPL 1):ONFERENE START: 2013 e 10 ONFERENE EN:-TX Unte States, 2013
- Greil R, Borstnar S, Petrakova K, Marcou Y, Pikiel J, Wojtukiewicz MZ, Koza I, Steger GG, Linn M, Das Gupta A, Cwierzka K: Combination therapy of lapatinib and Capecitabine for ErbB2-positive metastatic or locally advanced breast cancer: results from the Lapatinib Expanded Access Program (LEAP) in Central and Eastern Europe. *Onkologie* 34: 233-238, 2011
- Haddley K: Trastuzumab emtansine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. *Drugs of Today* 49: 701-715, 2013
- Harbeck N, Beckmann MW, Rody A, Schneeweiss A, Müller V, Fehm T, Marschner N, Gluz O, Schrader I, Heinrich G, Untch M, Jackisch C: HER2 dimerization inhibitor pertuzumab - Mode of action and clinical data in breast cancer. *Breast Care* 8: 49-55, 2013
- Hurvitz SA, Kakkar R: Role of lapatinib alone or in combination in the treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy* 4: 35-51, 2012
- Iyengar NM, Datko FM, D'Andrea G, Dickler MN, Goldfarb S, Theodoulou M, Lake D, Fornier MN, Modi S, Fasano J, Comen E, Gajria D, Moynahan ME, Traina TA, Patil S, Liu J, Jochelson M, Norton L, Hudis CA, Dang CT: Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with metastatic HER2-overexpressing metastatic breast cancer with cardiac biomarker data. *Cancer research*.73(24 SUPPL 1):ONFERENE START: 2013 e 10 ONFERENE EN:-TX Unte States, 2013
- Johnston S, Wroblewski S, Huang Y, Harvey C, Nagi F, Franklin N, Gradishar W: Alternative: safety and efficacy of lapatinib (L), trastuzumab (T), or both in combination with an aromatase inhibitor (AI) for the treatment of hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 positive (HER2+) metastatic breast cancer. *Cancer research*.72(24 SUPPL 3):ONFERENE START: 2012 e 4 ONFERENE EN:-TX Unte States, 2012
- Kaufman B, Trudeau M, Awada A, Blackwell K, Bachelot T, Salazar V, DeSilvio M, Westlund R, Zaks T, Spector N, Johnston S: Lapatinib monotherapy in patients with HER2-overexpressing relapsed or refractory inflammatory breast cancer: final results and survival of the expanded HER2+ cohort in EGF103009, a phase II study. *The Lancet Oncology* 10: 581-588, 2009
- Kawajiri H, Takashima T, Kashiwagi S, Noda S, Onoda N, Hirakawa K: Pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy* 15: 17-26, 2014
- Keating GM: Pertuzumab: In the first-line treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. *Drugs* 72: 353-360, 2012
- Kim SB, Wildiers H, Krop IE, Leung ACF, Trudeau C, Yu R, De Haas S, GonzalezMartin A: Relationship between tumor biomarkers (BM) and efficacy in TH3RESA, a phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus treatment of physician's choice (TPC) in HER2-positive advanced breast cancer (BC) previously treated with trastuzumab and lapatinib. *Journal of clinical oncology* 32: 2014
- Krop I, Winer EP: Trastuzumab emtansine: A novel antibody-drug conjugate for HER2-positive breast cancer. *Clinical Cancer Research* 20: 15-20, 2014
- Krop IE, Lin NU, Blackwell K, Guardino E, Huober J, Lu M, Miles D, Samant M, Welslau M, Diéras V: Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: A retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Annals of Oncology* 26: 113-119, 2015
- Krop IE, LoRusso P, Miller KD, Modi S, Yardley D, Rodriguez G, Guardino E, Lu M, Zheng M, Girish S, Amler L, Winer EP, Rugo HS: A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *Journal of Clinical Oncology* 30: 3234-3241, 2012
- Kumler I, Tuxen MK, Nielsen DL: A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev* 40: 259-270, 2014
- Langdon SP, Cameron DA: Pertuzumab for the treatment of metastatic breast cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy* 13: 907-918, 2013

- Leary A, Evans A, Johnston SRD, A'Hern R, Bliss JM, Sahoo R, Detre S, Haynes BP, Hills M, HarperWynne C, Bundred N, Coombes G, Smith I, Dowsett M: Antiproliferative effect of lapatinib in HER2-Positive and HER2-Negative/HER3-High breast cancer: Results of the presurgical randomized MAPLE Trial (CRUK E/06/039). *Clinical cancer research* 21: 2932-2940, 2015
- Llombart A, Cortes J, Ciruelos E, Gonzalez X, De La Pena L, Villagrasa P, Bernedo E, Moreno K, Meya S, Baselga J: A phase II, randomized study of T-DM1 versus T-DM1 plus short induction with docetaxel in first line treatment for locally advanced or metastatic HER2+ breast cancer (SOLTI-1203). *Cancer research*.75(9 SUPPL 1):ONFERENE START: 2014 e 9 ONFERENE EN:-TX Unte States, 2014
- MacFarlane RJ, Gelmon KA: Lapatinib for breast cancer: A review of the current literature. *Expert Opinion on Drug Safety* 10: 109-121, 2011
- Maly JJ, Macrae ER: Pertuzumab in combination with trastuzumab and chemotherapy in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: Safety, efficacy, and progression free survival. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research* 8: 81-88, 2014
- Martin M, Bonnetterre J, Geyer Jr. CE, Ito Y, Ro J, Lang I, Kim S-, Germa C, Vermette J, Wang K, Wang K, Awada A: A phase two randomised trial of neratinib monotherapy versus lapatinib plus capecitabine combination therapy in patients with HER2+ advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 49: 3763-3772, 2013
- Martin M, Bonnetterre J, Geyer CE, Ito Y, Ro J, Lang I, Kim SB, Germa C, Vermette J, Vo Van ML, Wang K, Awada A: A phase 2, randomized, open-label, study of neratinib (HKI-272) vs lapatinib plus capecitabine for 2nd/3rd-line treatment of HER2+ locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer research*.71(24 SUPPL 3):ONFERENE START: 2011 e 6 ONFERENE EN:-TX Unte States, 2011
- Martínez MT, Pérez-Fidalgo JA, Martín-Martorell P, Cejalvo JM, Pons V, Bermejo B, Martín M, Albanel J, Lluch A: Treatment of HER2 positive advanced breast cancer with T-DM1: A review of the literature. *Crit Rev Oncol* 97: 96-106, 2016
- McCormack PL: Pertuzumab: A review of its use for first-line combination treatment of her2-positive metastatic breast cancer. *Drugs* 73: 1491-1502, 2013
- Michel LL, Bermejo JL, Gondos A, Marmé F, Schneeweiss A: T-DM1 as a new treatment option for patients with metastatic HER2-positive breast cancer in clinical practice. *Anticancer Res* 35: 5085-5090, 2015
- Miller KD, Diéras V, Harbeck N, Andre F, Mahtani RL, Gianni L, Albain KS, Crivellari D, Fang L, Michelson G, De Haas SL, Burris HA: Phase IIa trial of trastuzumab emtansine with pertuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive, locally advanced, or metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 32: 1437-1444, 2014
- Miller K, Cortes J, Hurvitz SA, Krop IE, Tripathy D, Verma S, Riahi K, Yardley DA: HERmione: A Phase 2, randomized, open label trial comparing MM-302 plus trastuzumab with physician's choice of chemotherapy plus trastuzumab, in anthracycline naive HER2-positive, locally advanced/metastatic breast cancer, previously treated with pe. *Cancer research*.75(9 SUPPL 1):ONFERENE START: 2014 e 9 ONFERENE EN:-TX Unte States, 2014
- Molina-Garrido MJ, Guillen-Ponce C, Mora-Rufete A: Targeted anti-HER2 cancer therapy in elderly women diagnosed with breast cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* 14: 639-645, 2014
- Nolting M, Schneider-Merck T, Trepel M: Lapatinib. *Recent Results in Cancer Research* 201: 125-143, 2014
- Oostra DR, Macrae ER: Role of trastuzumab emtansine in the treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy* 6: 103-113, 2014
- Papadimitriou CA, Sarosiek T, Pikiel J, Karaszewska B, Salat C, Caglevic C, Potemski P, Brain E, Briggs KJ, DeSilvio M, Marini L, Janni W: A phase II randomized trial of lapatinib with either vinorelbine or capecitabine as first- and second-line therapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (MBC). *Journal of clinical oncology* 31: 2013
- Parkinson B, Pearson S-, Viney R: Economic evaluations of trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer: A systematic review and critique. *European Journal of Health Economics* 15: 93-112, 2014
- Patel KC, Hageman K, Cooper MR: Ado-trastuzumab emtansine for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *American Journal of Health-System Pharmacy* 71: 537-548, 2014
- Peddi PF, Hurvitz SA: Trastuzumab emtansine: the first targeted chemotherapy for treatment of breast cancer. *Future Oncology* 9: 319-326, 2013
- Perez EA, Hurvitz SA, Amler LC, Mundt KE, Ng V, Guardino E, Gianni L: Relationship between HER2 expression and efficacy with first-line trastuzumab emtansine compared with trastuzumab plus docetaxel in TDM4450g: A randomized phase II study of patients with previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research* 16: 2014
- Poon KA, Flagella K, Beyer J, Tibbitts J, Kaur S, Saad O, Yi J-, Girish S, Dybdal N, Reynolds T: Preclinical safety profile of trastuzumab emtansine (T-DM1): Mechanism of action of its cytotoxic component retained with improved tolerability. *Toxicol Appl Pharmacol* 273: 298-313, 2013
- Riemsma R, Forbes CA, Amonkar MM, Lykopoulos K, Diaz JR, Kleijnen J, Rea DW: Systematic review of lapatinib in combination with letrozole compared with other first-line treatments for hormone receptor positive(HR+) and HER2+ advanced or metastatic breast cancer(MBC). *Current Medical Research & Opinion* 28: 1263-1279, 2012

- Rugo HS, Jo Chien A, Franco SX, Stopeck AT, Glencer A, Lahiri S, Arbushites MC, Scott J, Park JW, Hudis C, Nulsen B, Dickler MN: A phase II study of lapatinib and bevacizumab as treatment for HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 134: 13-20, 2012
- Ryan Q, Ibrahim A, Cohen MH, Johnson J, Ko C-, Sridhara R, Justice R, Pazdur R: FDA drug approval summary: Lapatinib in combination with capecitabine for previously treated metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *Oncologist* 13: 1114-1119, 2008
- Sasaki Y: Clinical evaluation of pertuzumab, a new HER2 targeted agent, in breast cancer. *Annals of oncology* 23: 18, 2012
- Schramm A, De Gregorio N, Widschwendter P, Fink V, Huober J: Targeted Therapies in HER2-Positive Breast Cancer - A Systematic Review. *Breast Care* 10: 173-178, 2015
- Schramm A, Friedl TWP, Schochter F, Scholz C, de Gregorio N, Huober J, Rack B, Trapp E, Alunni-Fabbroni M, Müller V, Schneeweiss A, Pantel K, Meier-Stiegen F, Hartkopf A, Taran F-, Wallwiener D, Janni W, Fehm T: Therapeutic intervention based on circulating tumor cell phenotype in metastatic breast cancer: concept of the DETECT study program. *Arch Gynecol Obstet* 293: 271-281, 2016
- Shawky H, Tawfik H: All-oral combination of lapatinib and capecitabine in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer - A phase II study. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* 26: 187-194, 2014
- Squires H, Stevenson M, Simpson E, Harvey R, Stevens J: Trastuzumab Emtansine for Treating HER2-Positive, Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer After Treatment with Trastuzumab and a Taxane: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 1-8, 2016
- Swain SM, Im Y-, Im S-, Chan V, Miles D, Knott A, Clark E, Ross G, Baselgag J: Safety profile of pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in patients from asia with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: Results from the phase III trial CLEOPATRA. *Oncologist* 19: 693-701, 2014
- Sweetlove M: Phase III trial of lapatinib: Discontinued due to inferior efficacy. *Pharm Med* 26: 321-325, 2012
- Tripathy D, Rugo HS, Kaufman PA, Swain S, O'Shaughnessy J, Jahanzeb M, Mason G, Beattie M, Yoo B, Lai C, Masaquel A, Hurvitz S: The SystHERs registry: An observational cohort study of treatment patterns and outcomes in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 14: 2014
- Van Den Mooter T, Teuwen L-, Rutten A, Dirix L: Trastuzumab emtansine in advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Expert Opinion on Biological Therapy* 15: 749-760, 2015
- Villanueva C, Romieu G, Salvat J, Chaigneau L, Merrouche Y, N'Guyen T, Vuillemin AT, Demarchi M, Dobi E, Pivot X: Phase II study assessing lapatinib added to letrozole in patients with progressive disease under aromatase inhibitor in metastatic breast cancer - Study BES 06. *Targeted Oncology* 8: 137-143, 2013
- Wang B, Jin J, Wada R, Fang L, Lu D, Guardino E, Swain SM, Untch M, Girish S: Exposure-efficacy relationship of trastuzumab emtansine (T-DM1) in EMILIA, a phase III study of T-DM1 versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC). *Journal of clinical oncology* 31: 2013
- Wang B, Jin J, Wada R, Fang L, Saad O, Olsen S, Althaus B, Swain S, Untch M, Girish S: Pharmacokinetics and exposure-efficacy relationship of trastuzumab emtansine in EMILIA, a phase 3 study of trastuzumab emtansine vs capecitabine and lapatinib in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer research*.72(24 SUPPL 3):ONFERENE START: 2012 e 4 ONFERENE EN:-TX Unte States, 2012
- Wang J, Song P, Schrieber S, Liu Q, Xu Q, Blumenthal G, Amiri Kordestani L, Cortazar P, Ibrahim A, Justice R, Wang Y, Tang S, Booth B, Mehrotra N, Rahman A: Exposure-response relationship of T-DM1: Insight into dose optimization for patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Pharmacol Ther* 95: 558-564, 2014
- Wu Y, Amonkar MM, Sherrill BH, O'shaughnessy J, Ellis C, Baselga J, Blackwell KL, Burstein HJ: Impact of lapatinib plus trastuzumab versus single-agent lapatinib on quality of life of patients with trastuzumab-refractory HER2+ metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 22: 2582-2590, 2011
- Xu B-, Jiang Z-, Chua D, Shao Z-, Luo R-, Wang X-, Liu D-, Yeo W, Yu SY, Newstat B, Preston A, Martin A-, Chi H-, Wang L: Lapatinib plus capecitabine in treating HER2-positive advanced breast cancer: Efficacy, safety, and biomarker results from Chinese patients. *Chinese Journal of Cancer* 30: 327-335, 2011
- Yardley DA, Hart L, Bosserman L, Salleh MN, Waterhouse DM, Hagan MK, Richards P, Desilvio ML, Mahoney JM, Nagarwala Y: Phase II study evaluating lapatinib in combination with nab-paclitaxel in HER2-overexpressing metastatic breast cancer patients who have received no more than one prior chemotherapeutic regimen. *Breast Cancer Res Treat* 137: 457-464, 2013
- Zardavas D, Ades F, De Azambuja E: Clinical practice-changing trials: The HERA study paradigm. *Expert Review of Anticancer Therapy* 13: 1249-1256, 2013
- Zelnak AB, Wisinski KB: Management of patients with HER2-positive metastatic breast cancer is there an optimal sequence of HER2-directed approaches? *Cancer* 121: 17-24, 2015
- Zhang X, Zhang X, Zhang T, Yu F, Wei X, Li Y, He J: Effect and safety of dual anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy compared to monotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer* 14: 625, 2014

LIITE 3

CONSORT 2010 tarkistuslista satunnaistettujen kliinisten kokeiden arviointia varten

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	_____
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	_____
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	_____
	2b	Specific objectives or hypotheses	_____
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	_____
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	_____
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	_____
	4b	Settings and locations where the data were collected	_____
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	_____
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	_____
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	_____
Sample size	7a	How sample size was determined	_____
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	_____
Randomisation: Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	_____
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	_____
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	_____
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	_____
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	_____

	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	_____
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	_____
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	_____
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	_____
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	_____
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	_____
	14b	Why the trial ended or was stopped	_____
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	_____
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	_____
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	_____
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	_____
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	_____
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	_____
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	_____
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	_____
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	_____
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	_____
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	_____
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	_____

(Moher ym. 2010)

Artikkelin abstraktin arviointi CONSORT 2010-tarkistuslistan mukaan

Item	Description
Authors	Contact details for the corresponding author
Trial design	Description of the trial design (such as parallel, cluster, non-inferiority)
Methods:	
Participants	Eligibility criteria for participants and the settings where the data were collected
Interventions	Interventions intended for each group
Objective	Specific objective or hypothesis
Outcome	Clearly defined primary outcome for this report
Randomisation	How participants were allocated to interventions
Blinding (masking)	Whether participants, care givers, and those assessing the outcomes were blinded to group assignment
Results:	
Numbers randomised	Number of participants randomised to each group
Recruitment	Trial status
Numbers analysed	Number of participants analysed in each group
Outcome	For the primary outcome, a result for each group and the estimated effect size and its precision
Harms	Important adverse events or side effects
Conclusions	General interpretation of the results
Trial registration	Registration number and name of trial register
Funding	Source of funding

(Moher ym. 2010)

Haittojen raportointi CONSORT 2010-tarkistuslistan mukaan

Table 2. Checklist of Items To Include When Reporting Harms in Randomized, Controlled Trials*

Standard CONSORT Checklist: Paper Section and Topic	Standard CONSORT Checklist: Item Number	Descriptor	Reported on Page Number
Title and abstract	1	If the study collected data on harms and benefits, the title or abstract should so state.	
Introduction Background	2	If the trial addresses both harms and benefits, the introduction should so state.	
Methods Participants Interventions Objectives Outcomes	3 4 5 6	List addressed adverse events with definitions for each (with attention, when relevant, to grading, expected vs. unexpected events, reference to standardized and validated definitions, and description of new definitions). Clarify how harms-related information was collected (mode of data collection, timing, attribution methods, intensity of ascertainment, and harms-related monitoring and stopping rules, if pertinent).	
Sample size Randomization Sequence generation Allocation concealment Implementation Blinding (masking) Statistical methods	7 8 9 10 11 12	Describe plans for presenting and analyzing information on harms (including coding, handling of recurrent events, specification of timing issues, handling of continuous measures, and any statistical analyses).	
Results Participant flow	13	Describe for each arm the participant withdrawals that are due to harms and their experiences with the allocated treatment.	
Recruitment Baseline data Numbers analyzed Outcomes and estimation Ancillary analyses Adverse events	14 15 16 17 18 19	Provide the denominators for analyses on harms. Present the absolute risk per arm and per adverse event type, grade, and seriousness, and present appropriate metrics for recurrent events, continuous variables, and scale variables, whenever pertinent.† Describe any subgroup analyses and exploratory analyses for harms.‡	
Discussion Interpretation Generalizability Overall evidence	20 21 22	Provide a balanced discussion of benefits and harms with emphasis on study limitations, generalizability, and other sources of information on harms.‡	

* This proposed extension for harms includes 10 recommendations that correspond to the original CONSORT checklist.

† Descriptors refer to items 17, 18, and 19.

‡ Descriptor refers to items 20, 21, and 22.

(Moher ym. 2010)

LIITE 4 PRISMA-tarkistuslista

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	

Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	