REF 7900001
16 Testipakkaus

CellSearch®

Circulating Tumor Cell Kit (epiteliaalinen)

IVD

KÄYTTÖTARKOITUS

***In vitro* -diagnostiikkaan.**

CELLSEARCH® CTC -pakkaus on tarkoitettu epiteliaalista alkuperää (CD45-, EpCAM+ ja sytokeratiinit 8, 18+ ja/tai 19+) olevien kiertävien kasvainsolujen (CTC) tunnistamiseen kokoverestä.

CELLSEARCH® CTC -pakkauksen tunnistamat kiertävät kasvainsolut ääreisverisuonistossa liitetään metastaattista rinta-, kolorektaali- tai eturauhassyöpää* sairastavien potilaiden lyhyempään elinaikaan ilman taudin etenemistä sekä lyhyempään kokonaiselinaikaan. Testiä käytetään apuna metastaattista rinta-, kolorektaali- tai eturauhassyöpää sairastavien potilaiden monitoroinnissa. Kiertävien kasvainsolujen sarjallista testausta on käytettävä yhdessä muiden kliinisten menetelmien kanssa metastaattisen rinta-, kolorektaali- ja eturauhassyövän monitorointiin. Kiertävien kasvainsolujen arviointi missä tahansa sairauden vaiheessa mahdollistaa taudin ennusteen arvioinnin sekä elinajan arvioinnin ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinajan arvioinnin.

**Tämän tutkimuksen eturauhassyöpäpotilailla seerumin merkkiaine PSA oli kohonnut kaksi kertaa peräkkäin viitetasoon verrattuna vakiotyyppisestä hormonihoidosta huolimatta. Näiden potilaiden syöpää kuvataan yleisesti androgeenista riippumattomaksi, hormoniresistentiksi tai kastraatioresistentiksi eturauhassyöväksi.*

YHTEENVETO JA KUVAUS

Syöpä metastoituu, kun primaarikasvaimen tai metastaattisen kasvaimen soluja kulkeutuu verenkiertoon, ja ne alkavat kasvaa etäpesäkkeinä. Karsinoomat ovat peräisin epiteelisoluista, joita ei yleensä esiinny verenkierrossa.[1] CELLTRACKS® AUTOPREP® -järjestelmä on tarkoitettu standardisoimaan ja automatisoimaan näytteiden valmistelumenetelmän käytettäväksi yhdessä CELLSEARCH® CTC -pakkauksen kanssa (CELLSEARCH®-CTC -pakkaus). Kiertävien kasvainsolujen analysointi ja luokittelu suoritetaan CELLTRACKS ANALYZER II®-analysaattorilla, joka on puoliautomatisoitu fluoresenssimikroskooppi. Testissä lasketaan vain sellaiset solut, joissa ilmenee epiteelisolun adheesiomolekyylejä (EpCAM) ja sytokeratiineja (CK) 8, 18 ja/tai 19.

TOIMENPITEEN PERIAATTEET

CELLSEARCH® CTC pakkaus sisältää magneettiseen nesteeseen pohjautuvaa talteenottoreagenssia ja immunofluoresenssireagensseja. Magneettinen reagenssi sisältää hiukkasia, joissa on polymeerikerroksella pinnoitetun kerroksen ympäröimä magneettinen ydin, ja vasta-aineita, jotka kohdentuvat EpCAM-antigeeniin ja ottavat talteen kiertäviä kasvainsoluja. Immunomagneettisen talteenoton ja rikastamisen jälkeen lisätään fluoresenssireagenssit, jotka tunnistavat ja luokittelevat kiertävät kasvainsolut. Fluoresenssireagensseja ovat seuraavat: solunsisäiselle proteiinille sytokeratiinille spesifinen anti-CK-fykoerytriini (PE) (epiteelisoluille tyypillinen), DAPI, joka värjää solun tuman ja leukosyyteille spesifinen anti-CD45-allofykosyaniini (APC).

CELLTRACKS® AUTOPREP® -järjestelmä annostelee reagenssi-näyteseoksen kasettiin, joka asetetaan MAGNEST®-kasettipidikkeeseen. MAGNEST®-kasettipidikkeen voimakas magneettikenttä vetää magneettisesti leimatut epiteelisolut kasetin pintaan. CELLTRACKS ANALYZER II® -analysaattori skannaa kasetin koko pinnan automaattisesti, rekisteröi kuvat ja näyttää käyttäjälle kaikki tapahtumat, joissa CK-PE- ja DAPI-fluoresenssi esiintyvät yhdessä. Kuvat näytetään kuvakoosteen muodossa lopullista luokitusta varten. Tapahtuma luokitellaan kasvainsoluksi, kun sen morfologiset ominaisuudet ovat yhteneviä kasvainsolun morfologian kanssa ja siinä ilmenee fenotyyppejä EpCAM+, CK+, DAPI+ ja CD45-.

MUKANA TOIMITETUT MATERIAALIT

- Käyttöohjeet
- **3,0 ml anti-EpCAM-magneettinestettä:** Sisältää suspensoituja 0,022%:n magneettihiukkasia konjugoituna hiiren monoklonaaliseen vasta-aineeseen, spesifinen epiteelisoluissa ilmenevälle EpCAM-merkkiaineelle, puskuriliuoksessa, joka sisältää 0,03% naudan seerumialbumiinia (BSA) ja 0,05% ProClin® 300 -säilöntäainetta (ruskea korkki).
- **3,0 ml värjäysreagenssia:** Sisältää 0,0006% hiiren monoklonaalisia vasta-aineita, jotka on konjugoitu fykoerytriiniin (PE) ja jotka ovat spesifisiä sytokeratiineille; 0,0012% hiiren monoklonaalista anti-CD45-vasta-ainetta konjugoituna allofykosyaniiniin (APC) puskuriliuoksessa, joka sisältää 0,5% naudan seerumialbumiinia (BSA) ja 0,1% natriumatsidia (valkoinen korkki).
- **3,0 ml nukleiinihapon värjäysainetta:** Sisältää 0,005% 4', 6-diamidino-2-fenyyli-indolia, dihydrokloridia (DAPI) ja 0,05% ProClin® 300 -säilöntäainetta (sininen korkki).
- **3,0 ml talteenottoa tehostavaa reagenssia:** Sisältää 0,02% alkuperäisreagenssia magneettisen nesteen hallittuun aggregoitumiseen, 0,5% naudan seerumialbumiinia (BSA) ja 0,1% natriumatsidia puskuriliuoksessa (läpinäkyvä korkki).
- **3,0 ml läpäisevyysreagenssia:** Sisältää 0,011% alkuperäistä läpäisevyysreagenssia ja 0,1% natriumatsidia puskuriliuoksessa (vihreä korkki).
- **3,0 ml solufiksatiivia:** Sisältää 25% alkuperäisfiksatiivia, 0,1% naudan seerumialbumiinia (BSA) ja 0,1% natriumatsidia puskuriliuoksessa (punainen korkki).
- **2 x 110 ml:n pullo laimennuspuskuria:** Sisältää puskuriliuosta ja 0,1% natriumatsidia.
- **16 kpl Kartiomaiset CELLSEARCH®-sentrifugiputket (15 ml) ja kartiomaisten putkien korkit**
- **16 kpl kasetteja ja kasettien tulppia**

TARVITTAVAT, ERIKSEEN HANKITTAVAT MATERIAALIT

- CellSave-säilöntäaineputket (tuotenro 7900005)
- CELLTRACKS® AUTOPREP® -järjestelmä (tuotenro 9541)
- CELLTRACKS ANALYZER II® -analysaattori (tuotenro 9555)
- CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Control Kit (tuotenro 7900003)
- CELLTRACKS® AUTOPREP® -instrumenttipuskuri (tuotenro 7901003)
- Vaakasuuntainen kääntyväripustimisella (ts. swing-bucket) roottorilla varustettu sentrifugi, kapasiteetti 800 x g
- Testiputkitelineet
- Kalibroidut mikropipetit ja kärjet
- Vortex-sekoitin

VAROITUKSET JA VAROTOIMET

1. *In vitro* -diagnostiikkaan.
2. Näiden käyttöohjeiden sisältö on luettava kokonaisuudessaan ennen näytteiden testaamista.
3. Huomio: Veri kerätään yksinomaan CellSave-säilöntäaineputkiin. Kiertävät kasvainsolut ovat hauraita ja niitä on säilytettävä säilöntäaineputkissa täsmällisen analyysin varmistamiseksi.
4. Huomio: Henkilökunnan on noudatettava yleisiä varotoimia ja käytettävä laboratorion suojavarusteita (ts. turvalasit, laboratoriotakki, käsineet).
5. Huomio: Reagenssien mikrobikontaminaatio voi aiheuttaa virheellisiä tuloksia ja sitä on vältettävä.
6. **Varoitus:** Kaikki biologiset näytteet, kasetit ja muut näytteiden kanssa kosketuksiin joutuvat materiaalit ovat tartuntavaarallisia. Niitä on käsiteltävä infektiota aiheuttavina materiaaleina. Jätettä on käsiteltävä ja jäte on hävitettävä asianmukaisten varotoimien ja paikallisten ja maakohtaisten säännösten mukaisesti. Pipettiä ei saa asettaa suuhun.
7. **Varoitus:** Jotkin reagenssit sisältävät natriumatsidia säilöntäaineena. Jos reagenssia niellään vahingossa, on käännyttävä välittömästi lääkärin puoleen. Pidettävä lasten ulottumattomissa. Pidettävä etäällä ruuasta ja juomasta. Asianmukaista suojavaatetusta on käytettävä. Kontakti happojen kanssa vapauttaa erittäin myrkyllisiä kaasuja. Atsidiyhdisteitä hävitettäessä on huuhtelussa käytettävä runsaasti vettä, jotta jätettä ei kerääny lyijy- tai kupariputkistoon, jossa voi kehittyä räjähdysalttiita olosuhteita. Vaara- ja turvalausekkeet R22 (Terveydelle haitallista nieltynä) ja S28 (Roiskeet iholta huuhdeltava välittömästi runsaalla määrällä saippuaa).
8. **Varoitus:** Jotkin reagenssit sisältävät ProClin® 300 -säilöntäainetta. ProClin® 300 -säilöntäaineelle ylialtistumisen oireita voivat olla ihon ja/tai silmien ärsytys sekä limakalvojen ja ylähengitysteiden ärsytys.
9. Käyttäjä on koulutettava testitoimenpiteen suorittamiseen.

REAGENSSIEN VARASTOIMINEN JA KÄSITTELEMINEN

- Reagenssit toimitetaan käyttövalmiina. Niitä säilytetään avaamattomina 2–8 °C:ssa.
- Avatussa reagenssipakkauksessa olevia reagensseja ei saa säilyttää 30 päivää pitempään 2–8 °C:ssa. Varastointia varten avattujen reagenssien värikoodatut korkit **täytyy** laittaa takaisin värikoodatuille paikoilleen reagenssitelineessä. Tämä varmistaa, että reagenssien välillä ei tapahdu ristiinkontaminaatiota.
- HUOMAUTUS: Avattua laimennuspuskuripulloa, joka ei kuulu reagenssipakkaukseen, saa säilyttää huoneenlämmössä enintään 30 päivää.
- Reagensseja on suojattava yli 35 °C:n lämmöltä. Ei saa pakastaa.
- Annettava tasaantua huoneenlämpöön (15–30 °C) ennen käyttöä.
- Reagenssipakkaus on tarkistettava silmämääräisesti ja varmistettava, että reagenssit ovat omilla paikoillaan. Varmista, että kukin reagenssi on oikealla paikallaan siten, että sen värikoodattu korkki täsmää värikoodatun tarran kanssa. Kuvassa esitetään niiden oikea sijainti. Jos reagenssit on sijoitettu väärille paikoille tai jos samaa reagenssia on kaksi pulloa, reagenssipakkausta ei saa käyttää ja vaihtopullo hankittava ilmoittamalla asiasta asiakaspalveluun.

- Reagensseja on suojattava auringonvalolta.
- Asianmukaisesti varastoituna reagenssit pysyvät stabiileina reagenssisäiliöön tai pakkauslaatikkoon merkittyyn viimeiseen käyttöpäivään saakka. Vanhentuneita reagensseja ei saa käyttää.
- Pakkauksen komponentit on valmistettu ja testattu pääerissä. Eri pakkauksien reagensseja **ei saa** sekoittaa ja käyttää keskenään.

TESTITOIMENPIDE

Näytteiden ottaminen ja valmisteleminen

Kokoverinäytteiden ottaminen CellSave-säilöntäaineputkiin

1. Ota alustavat näytteet ennen hoidon alkamista. Alustavaa näytettä seuraavat näytteet voidaan ottaa sen jälkeen, kun hoito on aloitettu, ja kiertävien kasvainsolujen määrää seurata hoidon aikana, normaalisti 3–4 viikon välein. Jos potilas saa doksorubisiinihoitoa, lääkeannoksen jälkeen on odotettava vähintään 7 päivää ennen verinäytteen ottamista.
2. Ota kokoverinäyte aseptisesti venapunktiolla tai laskimoportista yksinomaan CellSave-säilöntäaineputkeen.
3. Täytä putki verellä, kunnes verenvirtaus lakkaa. Täten varmistetaan, että näytteen suhde antikoagulanttiin ja säilöntäaineeseen on oikea. Sekoita välittömästi kääntämällä putkea varovasti ylösalaisin kahdeksan kertaa. Putken kääntäminen ylösalaisin estää veren hyytymistä. Jos putkea ei käännetä ylösalaisin tarpeeksi monta kertaa tai jos sekoittaminen viivästyy, testitulokset voivat olla epätarkkoja.
4. Verinäytteitä voi varastoida tai kuljettaa CellSave-säilöntäaineputkissa. Prosessointi-, varastointi- ja käsittelyohjeet ovat CellSave-säilöntäaineputkien käyttöohjeissa. Ei saa säilyttää jääkaapissa.

HUOMIO: Tarkista jokainen näyte silmämääräisesti verihyytymien varalta ennen prosessointia CELLTRACKS® AUTOPREP® -järjestelmässä. Hyytyneet näytteet on hävitettävä.

Prosessoiminen CELLTRACKS® AUTOPREP® -järjestelmällä

1. Sekoita veri CellSave-säilöntäaineputkessa kääntämällä putki ylösalaisin viisi kertaa. Irrota sitten kumitulppa.
2. Käytä uutta pipettiä ja siirrä 7,5ml verta CellSave-säilöntäaineputkesta vastaavasti merkittyyn 15ml:n kartiomaiseen CELLSEARCH® -sentrifugiputkeen, joka toimitettiin CELLSEARCH® CTC -pakkauksen mukana.
3. Käytä uutta pipettiä ja lisää 6,5 ml laimennuspuskuria.
4. Kiinnitä kartiomaisen CELLSEARCH®-sentrifugiputken korkki ja sekoita kääntämällä ylösalaisin viisi kertaa.
5. Sentrifugoi näytettä 800 x g:ssä 10 täyttä minuuttia jarru pois päältä swing-bucket-roottorilla varustetussa sentrifugissa. 10 minuutin sentrifugointiaika ei huomioi 800 x g:n saavuttamiseen tarvittavaa aikaa. Aseta sentrifugin jarru ”off”-asentoon, tai jos sentrifugi sisältää säädettävän jarruominaisuuden, aseta jarru matalimmalle jarrutustasolle. Sentrifugoi huoneenlämmössä käyttäen huoneenlämmössä toimivaa sentrifugia. Tarkista sentrifugoinnin jälkeen silmämääräisesti jokaisen näyteputken plasman ja punasolujen erotus.
6. Prosessoi CELLTRACKS® AUTOPREP® -järjestelmässä **1 tunnin sisällä** edellä mainitun näytteen valmistelun jälkeen. Yksityiskohtaiset ohjeet ovat CELLTRACKS® AUTOPREP® -järjestelmän käyttöoppaassa.

Näytteen analysoiminen CELLTRACKS ANALYZER II® -laitteella

CELLTRACKS® AUTOPREP® -järjestelmä annostelee prosessoidun näytteen kasettiin, joka on valmiina analysoitavaksi CELLTRACKS ANALYZER II® -analysaattorilla. MAGNEST®-kasettipidikkeessä olevan näytteen sisältävän kasetin on annettava inkuboitua pimeässä vähintään 20 minuutin ajan ja se on analysoitava 24tunnin sisällä. Lisätietoja näytteiden analysoinnista ja tietojen tarkastelusta on CELLTRACKS ANALYZER II® -analysaattorin käyttöoppaassa.

LAADUNVALVONTA

CELLSEARCH® CTC -kontrollipakkaus (tuotenro 7900003) tarkastaa järjestelmän yleisen toiminnan, mukaan lukien instrumentti, reagenssit ja käyttäjän menetelmä. CTC-kontrollipakkaus on ajettava joka potilastestipäivänä tai aina kun uusi CELLSEARCH®-pakkauserä avataan. Lisätietoa ennakoiduista arvoista on CELLSEARCH® CTC -kontrollipakkauksen käyttöohjeissa.

TULOSTEN TULKITSEMINEN

Tulokset raportoidaan CTC-solujen määränä 7,5 ml kokoverta kohti.

Metastaattinen rintasyöpä (MBC)

Vähintään **5** CTC-solua 7,5 ml:n verinäytettä kohti missään taudin vaiheessa edustaa huonoa ennustetta ja ennakoi lyhyempää elinaikaa ilman taudin etenemistä ja lyhyempää kokonaiselinaikaa.

Metastaattinen kolorektaalisyöpä (MCRC)

Vähintään **3** CTC-solua 7,5 ml:n verinäytettä kohti missään taudin vaiheessa edustaa huonoa ennustetta ja ennakoi lyhyempää elinaikaa ilman taudin etenemistä ja lyhyempää kokonaiselinaikaa.

Metastaattinen eturauhassyöpä (MPC)

Vähintään **5** CTC-solua 7,5 ml:n verinäytettä kohti missään taudin vaiheessa edustaa huonoa ennustetta ja ennakoi lyhyempää elinaikaa ilman taudin etenemistä ja lyhyempää kokonaiselinaikaa.

Varotoimi

Vähintään 5000 CTC-solua 7,5 ml:n verinäytettä kohti sisältävien näytteiden jäämät voivat vaikuttaa myöhemmin CELLTRACKS® AUTOPREP® -järjestelmällä käsiteltyihin näytteisiin, mukaan lukien seuraavaksi käsiteltävä erä. Jos jäämää jää seuraavaksi käsiteltäviin näytteisiin, näiden näytteiden CTC-arvot voivat olla virheellisesti korkeampia kuin potilaan todellinen CTC-arvo. **Lisätietoja on CELLTRACKS® AUTOPREP® -järjestelmän käyttöoppaassa.**

RAJOITUKSET

- CELLSEARCH®-tuloksia on käytettävä yhdessä kaikkien muiden diagnostiikkatestien tulosten perusteella saatujen kliinisten tietojen (ts. kuvantaminen, laboratoriokokeet), lääkärintarkastuksen ja potilaan yksityiskohtaisen anamneesin kanssa asianmukaisia terveydenhoitomenetelmiä noudattaen.
- Tämä *ennustava* tutkimus ei osoita, että *mikään* nykyinen hoitomuoto olisi yhtään tehokkaampi tai vähemmän tehokas kuin mikään muu hoito tai hoidon puuttuminen.
- CELLSEARCH®-tulokset ja kuvantamistulokset eivät ole yhtäpitäviä arvioitaessa taudin siirtymistä etenemättömästä etenevään vaiheeseen.
- Jos potilas saa doksorubisiinihoitoa, lääkeannoksen jälkeen on odotettava vähintään 7 päivää ennen verinäytteen ottamista. CELLSEARCH®-testien tuloksia on tulkittava harkiten, jos näytteet otetaan 7 päivän sisällä doksorubisiinihoidosta.
- CTC-solua, joka ei ilmennä EpCAM-antigeeniä, ei tunnisteta CELLSEARCH®-testillä.
- CTC-solu, joka ilmentää EpCAM-antigeenin mutta ei sytokeratiineja 8, 18 ja 19, ei tunnisteta CELLSEARCH®-testillä.
- Haittaavat aineet:
  Verinäytteisiin lisätyt SK-BR-3-solut altistettiin mahdollisesti haittaaville aineille ja niitä verrattiin käsittelemättömiin kontrollinäytteisiin. Seuraavien syöpälääkkeiden, käsikauppalääkkeiden ja muiden eksogeenisten valmisteiden toksisuustasot (viisinkertainen terapeuttiseen indeksiin nähden) testattiin: syklofosfamidi, Mitomycin C®, Procrit®, biotiini, 5-fluorourasiili, metotreksaatti, tamoksifeeni-sitraatti, paklitakseli, Arimidex®, asetaminofeeni, asetyylisalisyylihappo, kofeiini, dekstrometorfaani, Aredia®, ihmisen anti-hiiri-vasta-aine (HAMA) tyyppi 1, HAMA tyyppi 2, Herceptin® ja ibuprofeeni. SK-BR-3-solumäärissä ei havaittu merkittäviä eroja, mikä osoittaa sitä, että nämä aineet eivät vaikuta haittaavasti CELLSEARCH® CTC -testeihin.

Sellaisten näytteiden, joihin oli lisätty toksisia määriä doksorubisiinia, leukosyytit värjäytyivät poikkeavasti sytokeratiini- ja CD45-kaksoispositiivisiksi soluiksi siitä syystä, että doksorubisiini on fluoresoiva yhdiste, joka inkorporoituu tumallisiin soluihin. Jos näkyy värjäyskuvio, jossa kaikki solut ovat CD45- ja sytokeratiinipositiivisia, tämä on ilmeinen ja helposti käyttäjän tunnistettavissa tunnetuksi haittaavan aineen aikaansaamaksi värjäysprofiiliksi. Jos verinäyte otetaan suositellun 7 päivän odotusajan jälkeen doksorubiini-infuusiosta, tätä poikkeavaa värjäysprofiilia ei todennäköisesti esiinny kliinisessä käytössä kontrolloidut hoitoannokset ja lääkkeen nopea poistuma huomioon ottaen.

Lipemian mahdollisesti haittaavaa vaikutusta tutkittiin lisäämällä Intralipidiä näytteisiin 2,6%:n pitoisuudella, mikä vastaa yli 1000 mg/dl triglyseridiä. Näytesolut hajotettiin simuloiden täydellistä hemolyysiä. Seuraavat tutkittiin: bilirubiini 7,4 mg/dl, HAMA 1/HAMA 2 ja hematokriitti 18–60%. Lipemia, hemolyysi, ikterus ja vaihtelevat hematokriittiarvot eivät vaikuttaneet haittaavasti CELLSEARCH®-testiin. HAMA 1 ja HAMA 2 eivät myös vaikuttaneet haittaavasti, mikä osoittaa että potilaat, joille annetaan hiiren Ig-vasta-ainetta parenteraalista reittiä käyttäen, voidaan testata onnistuneesti CELLSEARCH®-testillä.

ENNAKOIDUT ARVOT

Terveet vapaaehtoiset tutkimushenkilöt, hyvänlaatuinen rinnan sairaus, hyvänlaatuinen muu sairaus

Yksi CTC-analyysi suoritettiin 145 terveestä vapaaehtoisesta tutkimushenkilöstä koostuvalla kontrolliryhmällä, joista 101 naisella oli hyvänlaatuinen rinnan sairaus ja 99 naisella muu hyvänlaatuinen sairaus. Terveiden henkilöiden ääreisverinäytteissä ei odotettu esiintyvän epiteelisoluja. Ainoastaan yhdellä terveellä tutkimushenkilöllä yhteensä 345 terveestä, hyvänlaatuista sairautta sairastavasta tutkimushenkilöstä CTC-testi oli yli 5 7,5 ml:n verinäytettä kohti. Tulokset esitetään **taulukossa 1.**

Taulukko 1. Kontrolliryhmä

Luokka	N	Keskimääräinen CTC-testi	SD	Potilaat, joilla ≥5 CTC	Min.*	Maks.*
Terve	145	0,1	0,2	0	0	1
Hyvänlaatuinen rinnan sairaus	101	0,2	1,2	1	0	12
Hyvänlaatuinen muu sairaus	99	0,1	0,4	0	0	3

* NCCLS-ohje C28-A2[3]

Terveet vapaaehtoiset tutkimushenkilöt, hyvänlaatuinen kolorektaalinen sairaus

Verinäytteet otettiin terveiltä, vähintään 35-vuotiailta miehiltä ja naisilta. Nämä terveet tutkimushenkilöt otettiin tutkimukseen kolmessa yhdysvaltalaisessa tutkimuskeskuksessa. Tätä tutkimusta varten kultakin tutkimushenkilöltä otettiin kaksi putkellista verinäytettä ja molempien CTC-arvot mitattiin. Tutkimuksessa arvioitiin yhteensä 150 tutkimushenkilöä, joilta prosessoitiin yksi tai kaksi erillistä 7,5 ml:n verinäytettä CTC-arvojen määrittämiseen. Kaikilta tutkimushenkilöiltä ei ollut saatavana CTC-tuloksia molemmista näyteputkista. Kummankin tutkimusryhmän CTC-solumäärän keskiarvo oli 0,0, keskihajonnan ollessa 0,1–0,2. Yhteensä 284 terveeltä mies- ja naisvapaaehtoisilta otetusta näytteestä yhdenkään CTC-testi ei ollut yli 3 7,5 ml:n verinäytettä kohti. Tulokset esitetään **taulukossa 2**.

Taulukko 2. CELLSEARCH® CTC -tutkimuksen kontrolliryhmän tulokset

Terve kontrolliryhmä	Koko kontrolliryhmä			Vain miehet			Vain naiset		
	Putki 1	Putki 2	Yhteensä	Putki 1	Putki 2	Yhteensä	Putki 1	Putki 2	Yhteensä
N	149	135	284	68	64	132	81	71	152
CTC-alue	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1
CTC-keskiarvo	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
CTC SD	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2
N (%) CTC-testi ≥1	2 (1%)	4 (3%)	6 (2%)	1 (1%)	1 (2%)	2 (2%)	1 (1%)	3 (4%)	4 (3%)
N (%) CTC-testi ≥2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

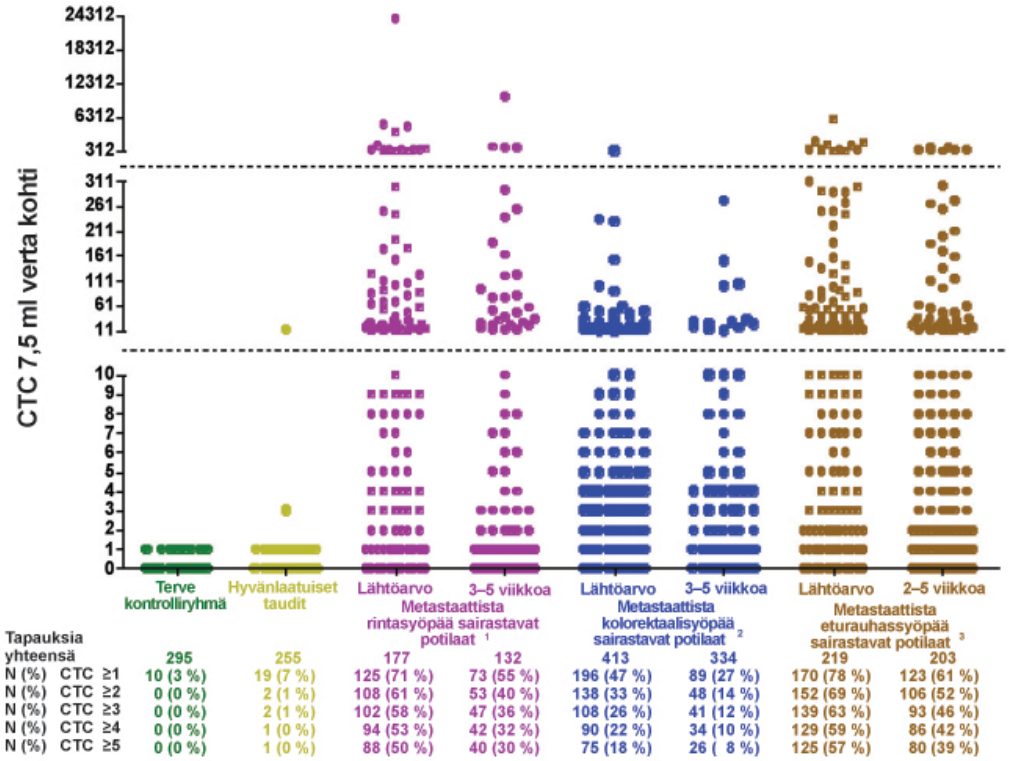
Noin 30 ml verta (solujen tunnistamisen todennäköisyyden lisäämiseksi) otettiin neljään eri CellSave-putkeen (vähintään 7,5 ml per putki) potilailta, joille suoritettiin paksusuolen tähystys tai hyvänlaatuisen kasvaimen kirurginen poisto. Enintään neljä 7,5 ml:n verinäytettä arvioitiin kunkin tutkimushenkilön osalta ennen toimenpidettä. Tulokset esitetään seuraavassa **taulukossa 3.** Kaikilta tutkimushenkilöiltä ei ollut saatavana CTC-tuloksia jokaisesta neljästä näyteputkesta. Yhdelläkään hyvänlaatuisen kolorektaalisen sairauden ryhmän potilaalla ei ollut enempää kuin yksi CTC-solu 7,5 ml:n verinäytettä kohti.

Taulukko 3. CELLSEARCH® CTC -tutkimuksen hyvänlaatuisen kolorektaalisen sairauden ryhmän tulokset

Hyvänlaatuinen sairaus	Verinäyte otettu ennen toimenpidettä				
	Putki 1	Putki 2	Putki 3	Putki 4	Yhteensä
N	55	55	53	47	210
Alue	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1
Keskiarvo	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0
SD	0,2	0,1	0,2	0,3	0,2
% CTC-testi ≥1	3 (5%)	1 (2%)	2 (4%)	4 (9%)	10 (5%)
% CTC-testi ≥2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Kuvassa 1 esitetään CTC-solujen esiintyvyys yhdistetyssä terveiden henkilöiden ja hyvänlaatuista sairautta sairastavien tutkimusryhmässä (kontrolliryhmä) ja metastaattista rinta-, kolorektaali- ja eturauhassyöpää sairastavien ryhmissä ennen hoidon alkamista ja noin 1 kuukauden kuluttua hoidon alkamisesta.

Kuva 1. CTC-solujen esiintyvyys kontrolliryhmässä (tutkimushenkilöillä ei syöpää) sekä potilailla, joilla on metastaattinen rintasyöpä [1] (MBC), metastaattinen kolorektaalisyöpä[2] (MCRC) tai metastaattinen eturauhassyöpä[3] (MPC) ennen uuden hoitomuodon alkamista (lähtöarvo) ja noin 2–5 viikon kuluttua hoidon alkamisesta.



Tapauksia yhteensä	295	255	177	132	413	334	219	203
N (%) CTC ≥1	10 (3 %)	19 (7 %)	125 (71 %)	73 (55 %)	196 (47 %)	89 (27 %)	170 (78 %)	123 (61 %)
N (%) CTC ≥2	0 (0 %)	2 (1 %)	108 (61 %)	53 (40 %)	138 (33 %)	48 (14 %)	152 (69 %)	106 (52 %)
N (%) CTC ≥3	0 (0 %)	2 (1 %)	102 (58 %)	47 (36 %)	108 (26 %)	41 (12 %)	139 (63 %)	93 (46 %)
N (%) CTC ≥4	0 (0 %)	1 (0 %)	94 (53 %)	42 (32 %)	90 (22 %)	34 (10 %)	129 (59 %)	86 (42 %)
N (%) CTC ≥5	0 (0 %)	1 (0 %)	88 (50 %)	40 (30 %)	75 (18 %)	26 (8 %)	125 (57 %)	80 (39 %)

[1]Metastaattisen rintasyövän viiteryhmän tiedot kliinisen tuoteselosteen taulukossa 1.
[2]Metastaattisen kolorektaalisyövän viiteryhmän tiedot kliinisen tuoteselosteen taulukossa 12.
[3]Metastaattisen eturauhassyövän viiteryhmän tiedot kliinisen tuoteselosteen taulukossa 22.

SUORITUSKYKYOMINAISUUDET

Saanto

Yhden terveen luovuttajan verinäytteet yhdistettiin ja viiteen kuudesta 7,5 ml:n erästä lisättiin noin 1300, 325, 81, 20 ja 5 viljeltyä rintasyöpäsolua (SK-BR-3). Kuudenteen verinäyteputkeen ei lisätty mitään soluja ja se toimi nolla-arvona. Nämä näytteet prosessoitiin CELLTRACKS® AUTOPREP® -järjestelmällä ja CELLSEARCH® CTC -pakkauksella, ja CTC-arvot määritettiin CELLTRACKS ANALYZER II® -järjestelmällä. Testi toistettiin neljän muun luovuttajan verinäytteillä. Havaittuja solumääriä verrattiin ennakoitujen solumäärien tuloksiin. Tulosten yhteenveto esitetään **taulukossa 4.**

Taulukko 4. Detektointiprosentin arviot

Ennakoitu kasvainsolumäärä	Keskimääräinen havaittu kasvainsolumäärä	Saannon prosenttialue
1300	1215	91–95%
325	308	82–101%
81	85	80–136%
20	22	95–140%
5	7	120–200%

Yleisen tai pienimmän neliösumman sovituksen määrittämisessä havaittujen ja ennakoitujen solumäärien vertaamiseen kaikkien tietojen osalta käytettiin lineaarista regressioanalyysia. Näiden 30 näytteen regressioyhtälö oli $Y=0,93x + 3,87$, ja $R^2=0,999$ ($R=0,999$). Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat, että testatulla CTC-alueella regressioanalyysin mukaan saantoprosentti on keskimäärin 93%.

Ottaen huomioon kasvainsolumäärien lineaarisen vasteen, havaittujen vs. ennakoitujen välisen kulmakertoimen voisi olettaa olevan 1,0. Kulmakerroin oli kuitenkin 0,93. Tämä johtuu siitä, että CELLTRACKS® AUTOPREP® -järjestelmä ja CELLSEARCH® CTC -pakkaus suorittavat solujen talteenoton ja fluoresenssileimaamisen, jonka jälkeen ne detektoidaan ja luokitellaan CELLTRACKS ANALYZER II® -järjestelmällä. Solukadon voidaan tästä syystä katsoa johtuvan yhdestä seuraavista mahdollisista syistä: 1) vain 93 prosentin saanto 7,5 ml:aan verta lisätyistä kasvainsoluista CELLTRACKS® AUTOPREP® -järjestelmästä; 2) ainoastaan 93% näytekammiossa olevista kasvainsoluista detektoitu CELLTRACKS ANALYZER II® -järjestelmällä; tai 3) molempien näiden virhelähteiden yhdistelmä.

Lineaarisuus/raportoitava alue
Toinen tapa tutkia edellistä tietoa on analysoida sitä laimennussarjana ja arvioida testin lineaarisuutta. Poistimme häiritsevän saantoprosentin muuttujan käyttämällä laimennussarjan alkuperäisen näytteen (ts. ensimmäinen putki) havaittua arvoa jaettuna laimennuskertoimella, minkä perusteella määritettiin kunkin potilasnäytteen laimennussarjan ennakoidut arvot. Kaikkien näiden havaittujen kasvainsolumäärien regressio vs. ennakoidut kasvainsolumäärät antoi kulmakertoimen 1,007, leikkauspisteen 3,0 ja tuloksen R^2 = 0,990 (R = 0,995). Tästä syystä poistettaessa saantoprosentti (solukato) kunkin alkuperäisen näytteen CTC-arvoista tietojen analyysi osoitti, että CTC-solujen detektointi oli lineaarinen raportoitavan 0–1238 kasvainsolun vaihteluvälin sisällä.

Detektoinnin rajoitukset
CELLTRACKS ANALYZER II® -järjestelmä voi detektoida yhden CTC-solun 7,5 ml:aa kohti, mikä tarkoittaa sitä, että detektiorajoitus on yksi CTC-solu kasettia kohti. Lineaarinen regressio osoittaa, että keskimääräinen CTC-solujen saantoprosentti 7,5 ml:ssa verinäytettä on 93%, kun CELLTRACKS® AUTOPREP® -järjestelmää käytetään näytteiden valmisteluun (lisätietoja kohdassa **Saanto**). Noin 7%:n kato CTC-solunäytteessä ei ole riittävä yhden CTC-solun detektointirajan alentamiseen.

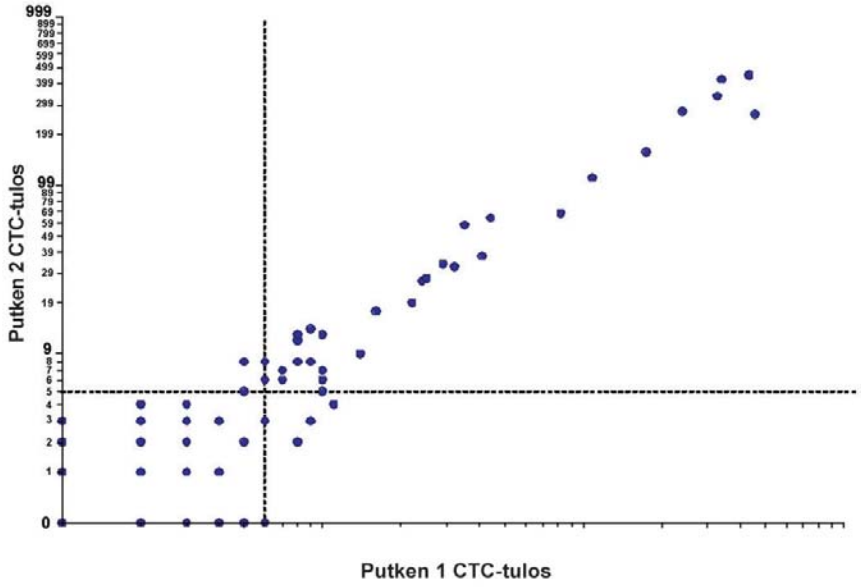
Uusittavuus:
a. Järjestelmän uusittavuus CELLSEARCH® CTC -kontrollilla
Kolme erillistä CELLSEARCH® CTC -kontrollinäytettä valmisteltiin ja prosessoitiin joka päivä 30 päivän ajan NCCLS-ohjeen EP5-A^2 pitkän ajomenetelmän mukaan. Kukin kertakäyttöinen näytepullo sisälsi alhaisen ja korkean pitoisuuden soluja kestävöidystä solulinjasta, jotka oli esivärjätty kahdella eri fluorokromilla. Korkean ja alhaisen pitoisuuden kontrollisolujen tulosten yhteenveto esitetään seuraavassa taulukossa.

Taulukko 5. Tarkkuusanalyysien yhteenveto

	Alhainen	Korkea
N	99	99
Keskimääräinen solumäärä	48	969
Kokonaistarkkuuden keskihajonta (S_D)% CV	18%	5%

b. Järjestelmän uusittavuus potilasnäytteillä
Metastaattinen rintasyöpä (MBC)
Yhteensä 163 duplikaattiverinäytettä otettiin 47 metastaattista rintasyöpää sairastavalta potilaalta kliinisen tutkimuksen aikana. Näytteet prosessoitiin eri tutkimuskeskuksissa ja CTC-mittausarvojen uusittavuus määritettiin. Näiden 163 duplikaattinäytteen regressioyhtälö oli Y=0,98x + 0,67, R^2=0,99. **Kuvassa 2** esitetään sirontakuvio metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden duplikaattiverinäytteiden CTC-tuloksista logaritmiasteikolla, jossa 5 CTC-solun kynnys esitetään pisteviivana.

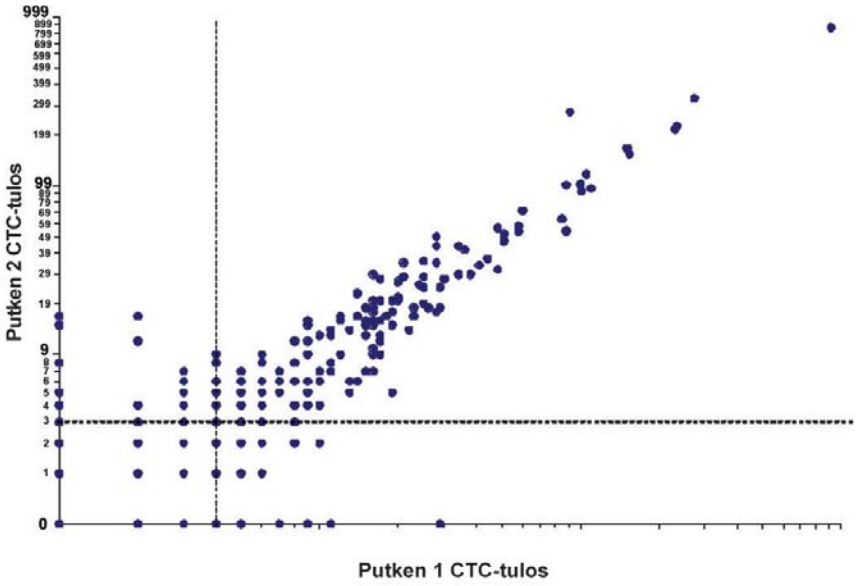
Kuva 2. CTC-arvojen uusittavuus metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden duplikaattinäytteissä (n=163), keskimääräinen CTC-testi <5 tai ≥5 7,5 ml:n verinäytettä kohti.



Kuva 2 huomautus: Yksi tai useampi pisteistä voivat olla päällekkäin. Esimerkiksi tässä kaaviossa on 50 tapausta (31%), joissa molemmissa putkissa oli 0 CTC-solua, 18 tapausta (11%), joissa putkessa 1 oli 0 CTC-solua ja putkessa 2 oli 1 CTC-solu, ja 18 tapausta (11%), joissa putkessa 1 oli 1 CTC-solu ja putkessa 2 oli 0 CTC-solua.

Metastaattinen kolorektaalisyöpä (MCRC)
Yhteensä 1627 duplikaattiverinäytettä otettiin 430 metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavalta potilaalta kliinisen tutkimuksen aikana. Näytteet prosessoitiin eri tutkimuskeskuksissa ja CTC-mittausarvojen uusittavuus määritettiin. Näiden 1627 duplikaattinäytteen regressioyhtälö oli Y=0,98x + 0,18, R^2=0,96. **Kuvassa 3** esitetään sirontakuvio metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden duplikaattiverinäytteiden CTC-tuloksista logaritmiasteikolla, jossa 3 CTC-solun kynnys esitetään pisteviivana.

Kuva 3. CTC-arvojen uusittavuus metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden duplikaattinäytteissä (n=1627), keskimääräinen CTC-testi <3 tai ≥3 7,5 ml:n verinäytettä kohti.



Kuva 3 huomautus: Yksi tai useampi pisteistä voivat olla päällekkäin. Esimerkiksi tässä kaaviossa on 975 tapausta (60%), jossa molemmissa putkissa oli 0 CTC-solua, 116 tapausta (7%), joissa putkessa 1 oli 0 CTC-solua ja putkessa 2 oli 1 CTC-solu, ja 109 tapausta (7%), joissa putkessa 1 oli 1 CTC-solu ja putkessa 2 oli 0 CTC-solua.

Putkien välinen CTC-arvon vaihtelu metastaattista rinta- ja kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden verinäytteissä esitetään **kuvissa 2 ja 3**. Harvinaisten tapahtumien (kuten kasvainsolut) jakauma tietyssä näytemäärässä on satunnainen ja riippumaton solun tai taudin tyypistä. Tätä voi luonnehtia parhaiten Poissonin jakaumalla– mallintamisjärjestelmien omaksuma matemaattinen menetelmä, jossa tapahtuman todennäköisyys on hyvin alhainen, mutta esiintymismahdollisuus hyvin suuri[5]. On kohtuullista ennakoida, että hyvin vähän eturauhas-CTC-soluja sisältävien putkien tulosten variaatio on samantyyppinen kuin **kuvissa 2 ja 3 esitetty**. Koska kaksi aiempaa metastaattista rinta- ja kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla suoritettua tutkimusta osoittivat melkein identtisiä tuloksia, putkien välistä CTC-solujen vertailua ei suoritettu metastaattista eturauhassyöpää sairastavilla potilailla kliinisen CELLSEARCH® CTC -eturauhassyöpätutkimuksen aikana. Kuitenkin erillisessä, Memorial Sloan-Kettering Cancer Centerissä suoritetussa, CELLSEARCH®-teknologiaa käyttävässä tutkimuksessa ei osoitettu systemaattista tutkimuskeskuksien tai putkien välistä variaatiota CTC-arvoissa 0–1192 CTC-määriä sisältäneissä näyteputkissa metastaattista eturauhassyöpää sairastavilla potilailla [4].

LÄHTEET

1. Cancer Biology, 3rd edition, Ray Ruddon 1995
2. NCCLS Approved Guideline EP5-A, “Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices”.
3. NCCLS Approved Guideline C28-A2, “How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory”.
4. Shaffer DR, Leversha MA, Danila DC, Lin O, Gonzalez-Espinoza R, Gu B, Anand A, Smith K, Maslak, P, Doyle GV, Terstappen LWMM, Lilja H, Heller G, Fleisher M and Scher HI. “Circulating Tumor Cell Analysis in Patients with Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer”, Clinical Cancer Research, Vol 13 No.7: 2023-2029, (2007).
5. Tibbe A.G.J, Miller C.M and Terstappen LWMM “Statistical Considerations for Enumeration of Circulating Tumor Cells”, Cytometry Part A 71a:154-162 (2007).

REF 7900001
16 Testipakkaus

CellSearch®

Circulating Tumor Cell Kit (epiteliaalinen)

KLIINISEN TUTKIMUKSEN TULOKSET

Sisällysluettelo

1 Metastaattista rintasyöpää sairastavat potilaat (MBC) 6

1.1 CTC-solujen esiintyvyys 6

1.2 Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden elinaikaennuste ilman taudin etenemistä 7

1.2.1 Elinaikaennuste ilman taudin etenemistä lähtöarvon CTC-tuloksia käyttäen 7

1.2.2 Elinaikaennuste ilman taudin etenemistä seurannan CTC-tuloksia käyttäen 7

1.2.3 CTC-arvon laskeminen tai kohoaminen ennakoi parempaa tai huonompaa elinaikaennustetta ilman taudin etenemistä 8

1.3 Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaikaennuste 9

1.3.1 Kokonaiselinaikaennuste lähtöarvon CTC-tuloksia käyttäen 9

1.3.2 Kokonaiselinaikaennuste seurannan CTC-tuloksia käyttäen 10

1.3.3 CTC-arvon laskeminen tai kohoaminen ennakoi parempaa tai huonompaa kokonaiselinaikaa 10

1.3.4 Yksimuuttujainen metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi 11

1.3.5 Monimuuttujainen metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi 12

1.4 CTC-testin käyttäminen metastaattisen rintasyövän kliinisen tilan monitorointiin 13

1.4.1 Elinajan, CTC-testin ja kuvantamista käyttävän taudinarvioinnin välinen suhde 13

1.4.2 CTC-testi 13

1.4.3 Kuvantaminen 13

1.4.4 Elinajan suhde kuvantamiseen ja CTC-testiin 14

1.4.5 CTC-testin ja radiologisen monitoroinnin välinen yhtäpitävyys 16

1.4.6 CTC-testi kuvantamisen lisänä 18

1.5 CTC-testin ja radiologisten arviointien vaihteluvuus 18

1.5.1 CTC-testi 18

1.5.2 Kuvantaminen 18

2 Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavat potilaat (MCRC) 19

2.1 CTC-solujen esiintyvyys 20

2.2 Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden elinaikaennuste ilman taudin etenemistä 21

2.2.1 Elinaikaennuste ilman taudin etenemistä lähtöarvon CTC-tuloksia käyttäen 21

2.2.2 Elinaikaennuste ilman taudin etenemistä seurannan CTC-tuloksia käyttäen 21

2.2.3 CTC-arvon laskeminen tai kohoaminen ennakoi parempaa tai huonompaa elinaikaennustetta ilman taudin etenemistä 22

2.3 Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaikaennuste 23

2.3.1 Kokonaiselinaikaennuste lähtöarvon CTC-tuloksia käyttäen 23

2.3.2 Kokonaiselinaikaennuste seurannan CTC-tuloksia käyttäen 24

2.3.3 CTC-arvon laskeminen tai kohoaminen ennakoi parempaa tai huonompaa kokonaiselinaikaa 25

2.3.4 Yksimuuttujainen metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi 26

2.3.5 Monimuuttujainen metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi 27

2.4 CTC-testin käyttäminen metastaattisen kolorektaalisyövän kliinisen tilan monitorointiin 28

2.4.1 Elinajan, CTC-testin ja kuvantamista käyttävän taudinarvioinnin välinen suhde 28

2.4.2 CTC-testi 28

2.4.3 Kuvantaminen 28

2.4.4 Elinajan suhde kuvantamiseen ja CTC-testiin 28

2.4.5 CTC-testin ja radiologisen monitoroinnin välinen yhtäpitävyys metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla 30

2.4.6 CTC-testi kuvantamisen lisänä 32

3 Metastaattista eturauhassyöpää sairastavat potilaat (MPC) 32

3.1 CTC-solujen esiintyvyys 33

3.2 Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden elinaikaennuste ilman taudin etenemistä 34
3.2.1 Elinaikaennuste ilman taudin etenemistä lähtöarvon CTC-tuloksia käyttäen 34
3.2.2 Elinaikaennuste ilman taudin etenemistä seurannan CTC-tuloksia käyttäen 35
3.2.3 CTC-arvon laskeminen tai kohoaminen ennakoi parempaa tai huonompaa elinaikaennustetta ilman taudin etenemistä 36
3.3 Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaikaennuste 37
3.3.1 Kokonaiselinaikaennuste lähtöarvon CTC-tuloksia käyttäen 37
3.3.2 Kokonaiselinaikaennuste seurannan CTC-tuloksia käyttäen 37
3.3.3 CTC-arvon laskeminen tai kohoaminen ennakoi parempaa tai huonompaa kokonaiselinaikaa 38
3.3.4 Yksimuuttujainen metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi 39
3.3.5 Monimuuttujainen metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi 40
3.4 CTC-testin käyttäminen metastaattisen eturauhassyövän kliinisen tilan monitorointiin 42
3.4.1 Elinajan, CTC-testin ja PSA-pitoisuuden monitorointia käyttävän taudinarvioinnin välinen suhde 42
3.4.2 CTC-testin ja PSA-pitoisuuden muutosten välinen yhtäpitävyys metastaattista eturauhassyöpää sairastavilla potilailla 43
3.4.3 CTC-tasot ja PSA-pitoisuuden lasku yhdistettynä metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinajan ennakointiin 45

Taulukot

Taulukko 1: Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden (MBC) väestötiedot 6
Taulukko 2: Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden elinaika ilman taudin etenemistä CTC:n ollessa <5 tai ≥5 eri ajankohtina 8
Taulukko 3: Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika CTC:n ollessa <5 tai ≥5 eri ajankohtina 10
Taulukko 4: Yksimuuttujainen metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi 12
Taulukko 5: Elinaika ilman taudin etenemistä–monimuuttujainen metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi 12
Taulukko 6: Kokonaiselinaika–monimuuttujainen metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi 13
Taulukko 7: Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika ja CTC-testi noin yhden kuukauden kuluttua hoidon alkamisesta ja yhden kuukauden sisällä radiologisesta arvioinnista 15
Taulukko 8: Potilaslähtöinen vertailu CTC-testin ja kuvantamisen välillä, metastaattista rintasyöpää sairastavat potilaat 17
Taulukko 9: Havaintolähtöinen vertailu CTC-testin ja kuvantamisen välillä, metastaattista rintasyöpää sairastavat potilaat 17
Taulukko 10: Potilaslähtöinen vertailu CTC-testin ja kuvantamisen välillä, metastaattista rintasyöpää sairastavat potilaat 17
Taulukko 11: Radiologisten ja CTC-testeihin perustuvien arviointien vaihtelevuus metastaattista rintasyöpää sairastavilla potilailla 19
Taulukko 12: Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden (MCRC) väestötiedot 20
Taulukko 13: Elinaika-analyysista ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinaika-analyysista poissuljetut metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavat potilaat 20
Taulukko 14: Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden elinaika ilman taudin etenemistä CTC-arvon ollessa <3 tai ≥3 eri ajankohtina 22
Taulukko 15: Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika CTC-arvon ollessa <3 tai ≥3 eri ajankohtina 25
Taulukko 16: Yksimuuttujainen metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi 26
Taulukko 17: Monimuuttujainen metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi 27

Taulukko 18: Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika ja CTC-testi noin yhden kuukauden kuluttua hoidon alkamisesta ja yhden kuukauden sisällä radiologisesta arvioinnista.....29
Taulukko 19: Potilaslähtöinen vertailu CTC-testin ja kuvantamisen välillä, metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavat potilaat.....31
Taulukko 20: Havaintolähtöinen vertailu CTC-testin ja kuvantamisen välillä, metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavat potilaat.....31
Taulukko 21: Potilaslähtöinen vertailu CTC-testin ja kuvantamisen välillä, metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavat potilaat.....32
Taulukko 22: Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden (MPC) väestötiedot 33
Taulukko 23: Elinaika-analyysista ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinaika-analyysista poissuljetut metastaattista eturauhassyöpää sairastavat potilaat.....34
Taulukko 24: Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden elinaika ilman taudin etenemistä CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 eri ajankohtina 36
Taulukko 25: Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 eri ajankohtina 38
Taulukko 26: Yksimuuttujainen metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi 40
Taulukko 27: Monimuuttujainen metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi.....41
Taulukko 28: Mediaanikokonaiselinajan vertailu myönteisten ja kielteisten CTC- ja PSA-tulosryhmien välillä 43
Taulukko 29: Potilaslähtöinen CTC-arvon ja 30% PSA-pitoisuuden laskun välinen vertailu viikolla 2–5, metastaattista eturauhassyöpää sairastavat potilaat.....44
Taulukko 30: Potilaslähtöinen CTC-arvon ja 30% PSA-pitoisuuden laskun välinen vertailu viikolla 13–20, metastaattista eturauhassyöpää sairastavat potilaat.....44
Taulukko 31: Havaintolähtöinen CTC-arvon ja 30% PSA-pitoisuuden laskun välinen vertailu, metastaattista eturauhassyöpää sairastavat potilaat.....45

Kuvat

Kuva 1: Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden elinaika ilman taudin etenemistä lähtöarvon CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 (N=177) 7
Kuva 2: Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden elinaika ilman taudin etenemistä CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 seurannan eri aikoina.....8
Kuva 3: CTC-arvon laskeminen alle viiteen hoidon alkamisen jälkeen ennakoi pidempää elinaikaa ilman taudin etenemistä metastaattista rintasyöpää sairastavilla potilailla.....9
Kuva 4: Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika lähtöarvon CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 (N=177) 9
Kuva 5: Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 seurannan eri aikoina.....10
Kuva 6: CTC-arvon laskeminen alle viiteen hoidon alkamisen jälkeen ennakoi pidempää kokonaiselinaikaa, kun taas CTC-arvon kohoaminen vähintään viiteen ennakoi lyhyempää kokonaiselinaikaa metastaattista rintasyöpää sairastavilla potilailla 11
Kuva 7: Radiologisten arviointien ja CTC-testien korreloituminen kokonaiselinajassa: Etenemätöntä tai etenevää metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika ensimmäisessä seurantakuvantamistutkimuksessa (N=138) 15
Kuva 8: Radiologisten arviointien ja CTC-testien korreloituminen kokonaiselinajassa: Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 ensimmäisessä seurannassa hoidon alkamisen jälkeen (N=138).....16
Kuva 9: Radiologisten arviointien ja CTC-testien korreloituminen kokonaiselinajassa: Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 ensimmäisen (±1) kuukauden aikana ensimmäisestä seurantakuvantamisesta (N=134) 16
Kuva 10: Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika ryhmissä 1, 2, 3 ja 4 käyttäen ensimmäistä CTC-seurantatestiä hoidon alkamisen jälkeen ja (n=138) ja ensimmäisessä seurantakuvantamistutkimuksessa määritettyä taudin tilaa.....18
Kuva 11: Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden elinaika ilman taudin etenemistä lähtöarvon CTC-arvon ollessa <3 tai ≥3 (N=413).....21
Kuva 12: Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden elinaika ilman taudin etenemistä CTC-arvon ollessa <3 tai ≥3 seurannan eri aikoina.....22

Kuva 13: CTC-arvon laskeminen alle kolmeen hoidon alkamisen jälkeen ennakoi pidempää elinaikaa ilman taudin etenemistä metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla 23
Kuva 14: Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika lähtöarvon CTC-arvon ollessa <3 tai ≥3 (N=413)....24
Kuva 15: Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika CTC-arvon ollessa <3 tai ≥3 seurannan eri aikoina....24
Kuva 16: CTC-arvon laskeminen alle kolmeen hoidon alkamisen jälkeen ennakoi pidempää kokonaiselinaikaa, kun taas CTC-arvon kohoaminen vähintään kolmeen ennakoi lyhyempää kokonaiselinaikaa metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla....25
Kuva 17: Radiologisten arviointien ja CTC-testien korreloituminen kokonaiselinajassa: Etenemätöntä tai etenevää metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika ensimmäisessä seurantakuvantamistutkimuksessa (N=402)....29
Kuva 18: Radiologisten arviointien ja CTC-testien korreloituminen kokonaiselinajassa: Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika CTC-arvon ollessa <3 tai ≥3 ensimmäisessä seurannassa hoidon alkamisen jälkeen (N=320)....30
Kuva 19: Radiologisten arviointien ja CTC-testien korreloituminen kokonaiselinajassa: Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika CTC-arvon ollessa <3 tai ≥3 ensimmäisen (±1) kuukauden aikana ensimmäisen seurantakuvantamisen tai kuoleman jälkeen (N=364)....30
Kuva 20: Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika ryhmissä 1, 2, 3 ja 4 käyttäen CTC-seurantatestiä 3–5 viikkoa hoidon alkamisen jälkeen ja (n=320) ja ensimmäisessä seurantakuvantamistutkimuksessa määritettyä taudin tilaa....32
Kuva 21: Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden elinaika ilman taudin etenemistä lähtöarvon CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 (N=219)....35
Kuva 22: Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden elinaika ilman taudin etenemistä CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 seurannan eri aikoina....35
Kuva 23: CTC-arvon laskeminen alle viiteen hoidon alkamisen jälkeen ennakoi pidempää elinaikaa ilman taudin etenemistä metastaattista eturauhassyöpää sairastavilla potilailla....36
Kuva 24: Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika lähtöarvon CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 (N=219)....37
Kuva 25: Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 seurannan eri aikoina....38
Kuva 26: CTC-arvon laskeminen alle viiteen hoidon alkamisen jälkeen ennakoi pidempää kokonaiselinaikaa, kun taas CTC-arvon kohoaminen vähintään viiteen ennakoi lyhyempää kokonaiselinaikaa metastaattista eturauhassyöpää sairastavilla potilailla....39
Kuva 27: Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika 2–5 viikkoa hoidon alkamisen jälkeen....42
Kuva 28: Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika 6–8 viikkoa hoidon alkamisen jälkeen....42
Kuva 29: Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika 9–12 viikkoa hoidon alkamisen jälkeen....43
Kuva 30: Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika 13–20 viikkoa hoidon alkamisen jälkeen....43
Kuva 31: CTC-tasot ja PSA-pitoisuudet, joiden perusteella ennakoidaan kokonaiselinaikaa viikolla 2–5 (paneeli A), viikolla 6–8 (paneeli B), viikolla 9–12 (paneeli C) ja viikolla 13–20 (paneeli D) hoidon alkamisen jälkeen....45–47

1 Metastaattista rintasyöpää sairastavat potilaat (MBC)

Monikeskuksisessa prospektiivisessa kliinisessä tutkimuksessa määritettiin voidaanko CTC-solujen esiintyvyyden perusteella ennakoida taudin etenemistä ja elinaikaa. Tutkimukseen otettiin uutta hoitomuotoa aloittavia, metastaattista rintasyöpää sairastavia potilaita, joilla oli mitattavissa oleva (N=177) tauti. Kliiniset tiedot analysoitiin hoitoaikomuksen (intent-to-treat) perusteella. Potilaiden väestötiedot esitetään **taulukossa 1**.

Taulukko 1: Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden (MBC) väestötiedot

Luokka		N=177 potilasta
Ikä lähtöarvon ajankohtana	Keskiarvo ± keskihajonta Mediaani	58 ±13 58
	Luokkien kuvaukset	Tutkimushenkilöitä yhteensä (%)
Levinneisyysaste	1 2 3 4 Ei tiedetä	26 (15%) 92 (52%) 26 (15%) 20 (11%) 13 (7%)
Rotu	Valkoihoinen Mustaihoinen Latinalaisamerikkalainen Ei tiedetä	153 (86%) 14 (8%) 7 (4%) 3 (2%)
Lähtöarvon ECOG-suoritusluokka	0 1 2 Ei tiedetä	82 (46%) 72 (41%) 18 (10%) 5 (3%)
Taudin anatominen sijainti	Sisäelin Luu	152 (86%) 153 (86%)
ER/PR-tyyppi	+ - Ei tiedetä	121 (68%) 54 (31%) 2 (1%)
HER2	0 1+ 2+ 3+ Ei tiedetä	91 (51%) 12 (7%) 18 (10%) 27 (15%) 29 (17%)
Hoitomuoto	1. hoitomuoto 2. hoitomuoto ≥3. hoitomuoto Ei tiedetä	82 (46%) 26 (15%) 67 (38%) 2 (1%)
Hoitotyyppi	Kemoterapia (Ch) Endokriini (En) Täsmähoito (Ta) Ch/En Ch/Ta En/Ta Ch/En/Ta Muu Ei tiedetä	74 (42%) 45 (25%) 9 (5%) 10 (6%) 23 (13%) 7 (4%) 2 (1%) 2 (1%) 5 (3%)

Lähtöarvon CTC-testi määritettiin ennen uuden hoitomuodon alkamista. Seurannan CTC-arvot määritettiin hoidon alkamisen jälkeen noin 3–4 viikon välein. Lähtöarvon analyysissä elinaika ilman taudin etenemistä mitattiin lähtöarvon verinäytteen ottoajankohdasta CT-kuvantamisen ja/tai kliinisten merkkien ja oireiden perusteella diagnosoituun taudin etenemiseen, ja kokonaiselinaika mitattiin lähtöarvon verinäytteen ottoajankohdasta kuolemaan. Seuranta-analyyseissä elinaika ilman taudin etenemistä mitattiin seurantaverinäytteen ottoajankohdasta diagnosoituun taudin etenemiseen tai kuolemaan, ja kokonaiselinaika mitattiin seurantaverinäytteen ottoajankohdasta kuolemaan.

1.1 CTC-solujen esiintyvyys

Seurantaverinäytteistä saadut CTC-tulokset viikolla 3–5, viikolla 6–8, viikolla 9–12 ja viikolla 13–20 hoidon alkamisesta luokiteltiin myönteisiksi (CTC-testi <5) tai kielteisiksi (CTC-testi ≥5). Jos yhdelläkään määritetyistä seuranta-ajankohdista saatiin useampi kuin yksi CTC-tulos, analyysissä käytettiin verinäytettä, jonka CTC-tulos erosi eniten lähtöarvon verinäytteestä.

Metastaattista rintasyöpää sairastavasta 177 potilaasta 23 potilasta ei arvioitu ensimmäisenä seuranta-ajankohtana. Näistä 23 potilaasta kymmenen kuoli ennen seurantaverinäytteen ottamista, yhdeksän potilaan tauti eteni ennen seurantaverinäytteen ottamista ja neljä menetettiin seurannassa. On huomioitava, että kullakin kuolleesta kymmenestä potilaasta lähtöarvon CTC-testi vaihteli ≥5:sta erittäin korkeaan (CTC-arvot 9, 11, 15, 24, 111, 126, 301, 1143, 4648 ja 23618). Seurantaan saatavilla olevasta 154 potilaasta 132 potilaalta otettiin seurantaverinäyte viikolla 3–5, 99 potilaalta viikolla 6–8, 129 potilaalta viikolla 9–14 ja 85 potilaalta viikolla 15–20.

Taulukossa 3 annetaan yhteenveto niiden potilaiden kokonais- ja prosenttimääristä, joiden kielteinen CTC-tulos kliinisessä kokonaiselinaikaa koskevassa tutkimuksessa eroaa **taulukossa 2** esitetyistä, potilaiden elinaikaa ilman taudin etenemistä koskevista kokonais- ja prosenttimääristä. Potilaslukumäärien ero kullakin ajankohdalla taulukkojen *välillä* johtuu siitä, että joidenkin potilaiden tauti eteni ennen verinäytteen ottamista. Potilaslukumäärien ero taulukkojen *sisällä* johtuu saatujen verinäytteiden ja analysointikelpoisten CTC-tulosten määrien vaihtelevuudesta kunakin ajankohtana.

1.2 Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden elinaikaennuste ilman taudin etenemistä

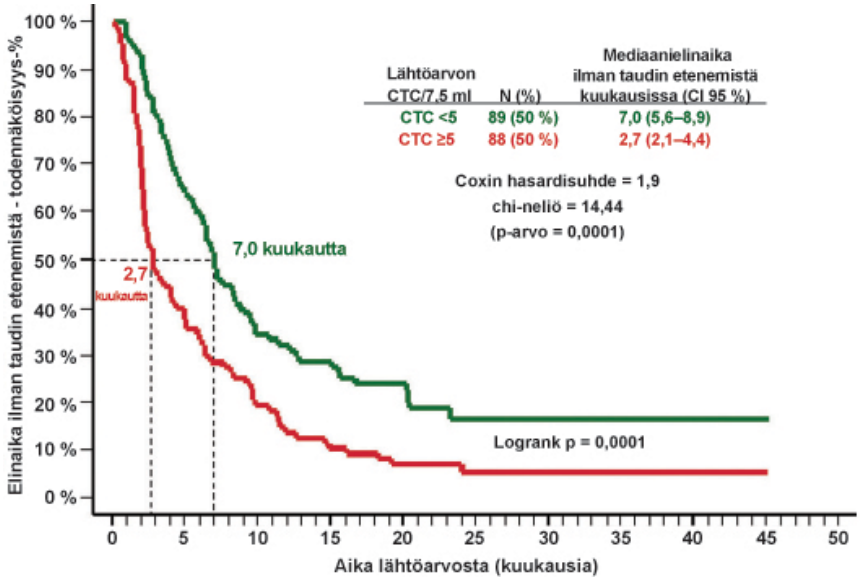
1.2.1 Elinaikaennuste ilman taudin etenemistä lähtöarvon CTC-tuloksia käyttäen

Kullekin metastaattista rintasyöpää sairastavalle 177 potilaalle suoritettiin lähtöarvon CTC-testi. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään lähtöarvon CTC-tuloksen perusteella Kaplan-Meierin analyysia varten:

- Myönteinen ryhmä (N=89) (kaaviossa **vihreä**) koostui potilaista, joiden CTC-testi oli <5.
- Kielteinen ryhmä (N=88) (kaaviossa **punainen**) koostui potilaista, joiden CTC-testi oli ≥5.

Mediaanielinaika ilman taudin etenemistä oli merkitsevästi pitempi myönteisessä ryhmässä (7,0 kuukautta) verrattuna kielteiseen ryhmään (2,7 kuukautta). Tulokset esitetään kuvassa 1.

Kuva 1: Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden elinaika ilman taudin etenemistä lähtöarvon CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 (N=177)

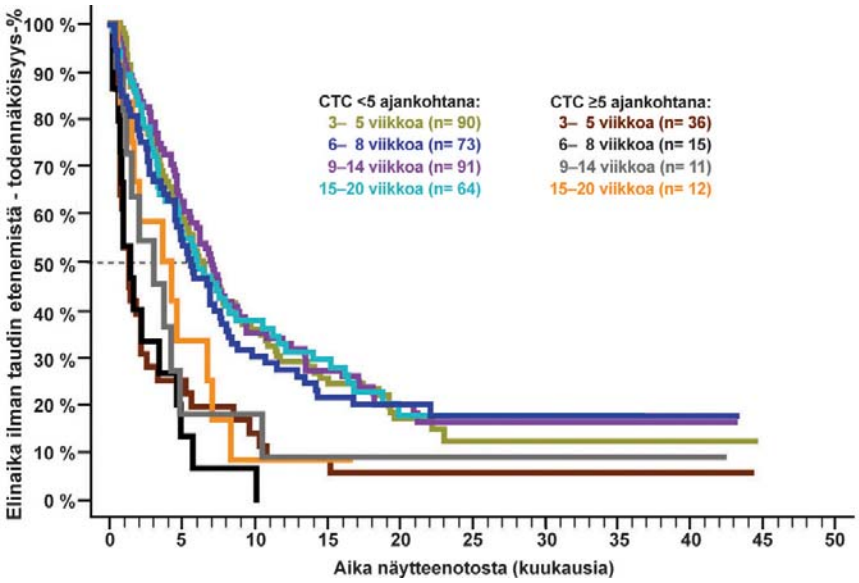


1.2.2 Elinaikaennuste ilman taudin etenemistä seurannan CTC-tuloksia käyttäen

Metastaattista rintasyöpää sairastavat potilaat jaettiin kahteen ryhmään kunkin seurantaverinäytteen CTC-tuloksen perusteella Kaplan-Meierin analyysia varten. **Kuvassa 2** esitetään molempien potilasryhmien elinaika ilman taudin etenemistä kunkin eri seurantaverinäytteen ottoajankohtana hoidon alkamisen jälkeen. Elinajat ilman taudin etenemistä laskettiin kunkin verinäytteen ottoajankohdasta ja potilaat, joilla ilmeni taudin etenemistä ennen tiettyä verinäytteen ottoajankohtaa suljettiin pois kyseisestä ja kaikista sitä seuraavista seurantaverinäytteenotoista. **Kuvassa 2** esitetään CTC-tuloksen kykyä ennakoida taudin kliinistä etenemisajankohtaa metastaattista rintasyöpää sairastavalla 177 potilaalla, joiden CTC-testi oli <5 ja ≥5 viikolla 3–5, viikolla 6–8, viikolla 9–14 ja viikolla 15–20 hoidon alkamisesta.

- Myönteisen ryhmän potilaiden (kuvassa **vihreä**, **sininen**, **violetti** ja **turkoosi**) CTC-testi oli <5.
- Kielteisen ryhmän potilaiden (kuvassa **ruskea**, **musta**, **harmaa** ja **oranssi**) CTC-testi oli ≥5.

Kuva 2: Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden elinaika ilman taudin etenemistä, kun CTC-testi on <5 tai ≥5 seurannan eri aikoina



Taulukossa 2 on yhteenveto elinajasta ilman taudin etenemistä CTC-arvojen ja CTC-kynnyksen ≥5/7,5 ml perusteella kunkin eri verinäytteen ottoajankohtana.

Taulukko 2: Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden elinaika ilman taudin etenemistä CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 eri ajankohtina

1	2	3	4	5	6
Näytteenottoaika Hoidon alkamisen jälkeen	**N**	**CTC ≥5**	**Mediaanielinaika ilman taudin etenemistä kuukausissa (CI 95%)**		**Log-rank p-arvo**
			CTC <5	**CTC ≥5**	
Lähtöarvo	117	88 (50%)	7,0 (5,6–8,9)	2,7 (2,1–4,4)	0,0001
Viikko 3–5	126	36 (29%)	6,1 (4,7–8,6)	1,3 (0,7–2,1)	<0,0001
Viikko 6-8	88	15 (17%)	5,6 (4,5–7,6)	1,4 (0,6–3,4)	0,0001
Viikko 9-14	102	11 (11%)	7,0 (5,1–8,8)	3,0 (0,9–4,8)	0,0251
Viikko 15-20	76	12 (16%)	5,9 (3,8–8,7)	3,6 (0,7–7,0)	0,0610

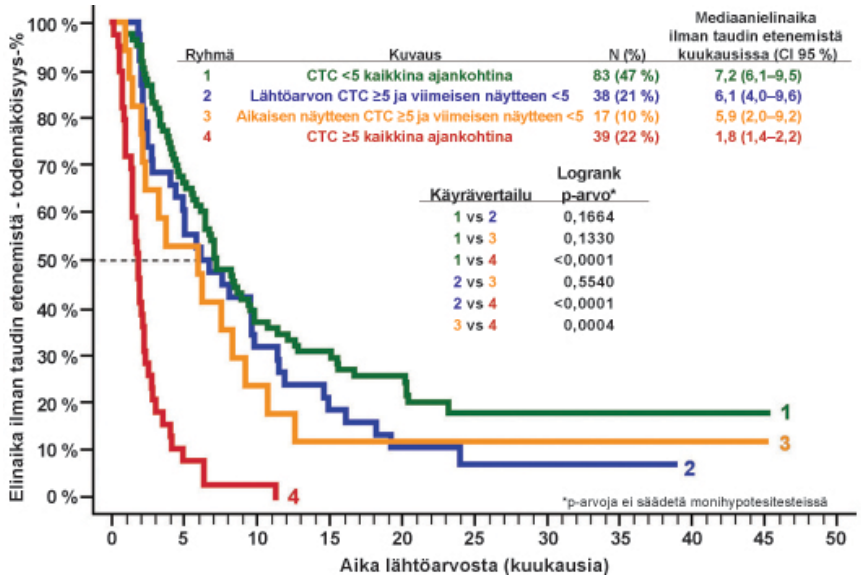
Kuten **kuvassa 2** ja **taulukossa 2** esitetään, potilailla, joiden CTC-testi oli korkea (≥5/7,5 ml kokoverta) minä tahansa ajankohtana, taudin nopea eteneminen oli todennäköisempää kuin potilailla, joiden CTC-testi oli <5. **Taulukossa 2** sarakkeessa 4 esitetään, että mediaanielinaika ilman taudin etenemistä potilailla, joiden CTC-testi oli <5, oli 5,6–7,0 kuukautta ja huomattavasti pitempi kuin mediaanielinaika ilman taudin etenemistä potilailla, joiden CTC-testi oli ≥5 CTC, joka oli 1,3–3,6 kuukautta (sarake 5).

1.2.3 CTC-arvon laskeminen tai kohoaminen ennakoi parempaa tai huonompaa elinaikaennustetta

Kulunut elinaika ilman taudin etenemistä laskettiin lähtöarvon verinäytteen ottoajankohdasta. Metastaattista rintasyöpää sairastavat potilaat jaettiin neljään ryhmään lähtöarvon ajankohtana, viikolla 3–5, viikolla 6–8, viikolla 9–14 ja viikolla 15–20 hoidon alkamisesta saatujen CTC-tulosten perusteella Kaplan-Meierin analyysia varten (**kuva 3**):

- Ryhmä 1 (**vihreä** käyrä), 83 potilaalla (47%) CTC-testi <5 kunakin näytteen ottoajankohtana. Näistä viideltä potilaalta (6%) oli otettu vain lähtöarvon verinäyte, kun taas kahdelta (2%) otettiin yksi verinäyte ensimmäisen ja viimeisen verinäytteen välillä, jonka CTC-testi oli ≥5.
- Ryhmä 2 (**sininen** käyrä), 38 potilaalla (21%) CTC-testi oli ≥5 ennen hoidon alkamista, mutta laskenut CTC-arvoon <5 viimeisen verinäytteen ottoajankohtana.
- Ryhmä 3 (**oranssi** käyrä), 17 potilaalla (10%) CTC-testi oli <5 aikaisessa näytteenotossa (lähtöarvo, viikko 3–5 ja/tai viikko 6–8), mutta nousi CTC-arvoon ≥5 viimeisen verinäytteen ottoajankohtana.
- Ryhmä 4 (**punainen** käyrä), 39 potilaalla (22%) CTC-testi oli ≥5 kunakin verinäytteen ottoajankohtana. Kymmenellä (26%) näistä potilaista oli vain lähtöarvon verinäyte.

Kuva 3: CTC-arvon laskeminen alle viiteen hoidon alkamisen jälkeen ennakoi pidempää elinaikaa ilman taudin etenemistä metastaattista rintasyöpää sairastavilla potilailla



Kuva 3 osoittaa, että metastaattista rintasyöpää sairastavilla potilailla, joiden CTC-testi oli ≥5 kaikkina verinäytteen ottoajankohtina (**ryhmä 4**) oli lyhyin mediaanielinaika ilman taudin etenemistä, ja erosi merkitsevästi verrattuna **ryhmän 3**, **ryhmän 2** ja **ryhmän 1** mediaanielinaikaan ilman taudin etenemistä. Tässä kuvassa olevien muiden ryhmien käyrien välillä ei ollut huomattavia eroja.

1.3 Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaikaennuste

1.3.1 Kokonaiselinaikaennuste lähtöarvon CTC-tuloksia käyttäen

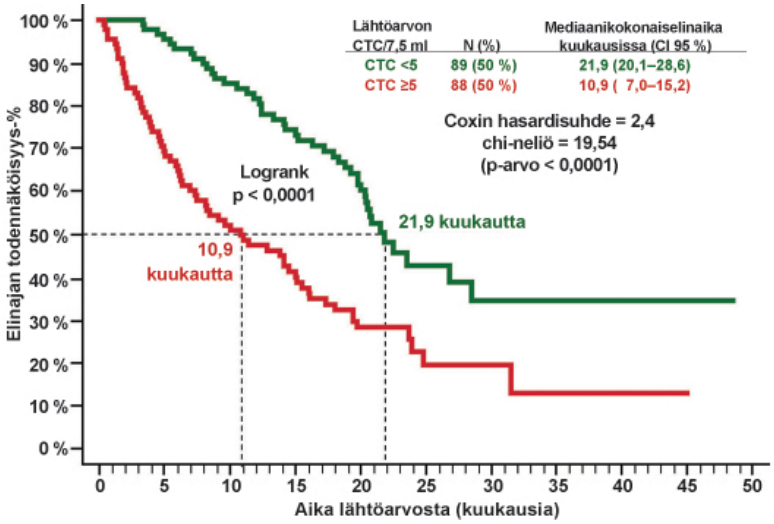
Metastaattista rintasyöpää sairastavasta 177 potilaasta kuoli 109 potilasta (62%) elossa olevan 68 potilaan (38%) keskimääräisen seuranta-ajan ollessa 22,7 ±9,4 kuukautta (mediaani = 21,1, vaihteluväli = 4,4–48,6). Analyysin aikana yhteensä 44 potilasta (49%) myönteiseen ryhmään (lähtöarvon CTC-testi <5) kuuluvasta 89 potilaasta kuoli verrattuna 65 potilaaseen (74%) kielteisen ryhmään kuuluvasta 88 potilaasta (lähtöarvon CTC-testi ≥5).

Potilaat jaettiin kahteen ryhmään lähtöarvon CTC-tuloksen perusteella Kaplan-Meierin analyysia varten:

- Myönteinen ryhmä (N=89) (kaaviossa **vihreä**) koostui potilaista, joiden CTC-testi oli <5.
- Kielteinen ryhmä (N=88) (kaaviossa **punainen**) koostui potilaista, joiden CTC-testi oli ≥5.

Mediaanikokonaiselinaika oli merkitsevästi pitempi myönteisessä ryhmässä (21,9 kuukautta) verrattuna kielteiseen ryhmään (10,9 kuukautta). Tulokset esitetään **kuvassa 4**.

Kuva 4: Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika lähtöarvon CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 (N=177)

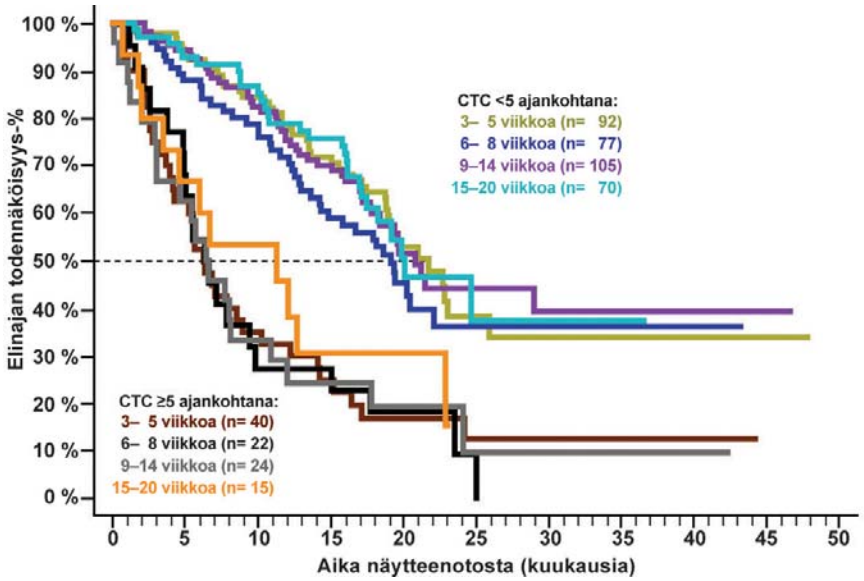


1.3.2 Kokonaiselinaikaennuste seurannan CTC-tuloksia käyttäen

Kaplan-Meierin analyysi molemmista metastaattista rintasyöpää sairastavista potilasryhmistä kunakin eri seurantanäytteen ottoajankohtana hoidon alkamisen jälkeen esitetään **kuvassa 5**. Tässä kuvassa esitetään CTC-tuloksen kykyä ennakoida kuoleman ajankohtaa metastaattista rintasyöpää sairastavalla 177 potilaalla, joiden CTC-testi oli <5 ja ≥5 viikolla 3–5, viikolla 6–8, viikolla 9–14 ja viikolla 15–20 hoidon alkamisesta. Kokonaiselinajat laskettiin kunkin verinäytteen ottoajankohdasta.

- Myönteisen ryhmän potilaiden (kuvassa **vihreä**, **sininen**, **violetti** ja **turkoosi**) CTC-testi oli <5.
- Kielteisen ryhmän potilaiden (kuvassa **ruskea**, **musta**, **harmaa** ja **oranssi**) CTC-testi oli ≥5.

Kuva 5: Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 seurannan eri aikoina



Taulukossa 3 on yhteenveto kokonaiselinajasta CTC-arvojen ja CTC-kynnyksen ≥5/7,5 ml perusteella kunakin eri verinäytteen ottoajankohtana.

Taulukko 3: Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 eri ajankohtina

1	2	3	4	5	6
Näytteenottoaika Hoidon alkamisen jälkeen	**N**	**CTC ≥5**	**Mediaanikokonaiselinaika kuukausissa (CI 95%)**		**Log-rank p-arvo**
			CTC <5	**CTC ≥5**	
Lähtöarvo	177	88 (50%)	21,9 (20,1–28,6)	10,9 (7,0–15,2)	<0,0001
Viikko 3–5	132	40 (30%)	21,7 (18,8–25,9)	6,2 (4,1– 8,9)	<0,0001
Viikko 6–8	99	22 (22%)	19,1 (14,2–22,1)	6,3 (4,8– 9,8)	0,0001
Viikko 9–14	129	24 (19%)	20,8 (17,8–≥45)	6,4 (3,0–10,9)	<0,0001
Viikko 15–20	85	15 (18%)	20,1 (17,1–≥35)	11,3 (2,0–22,9)	0,0021

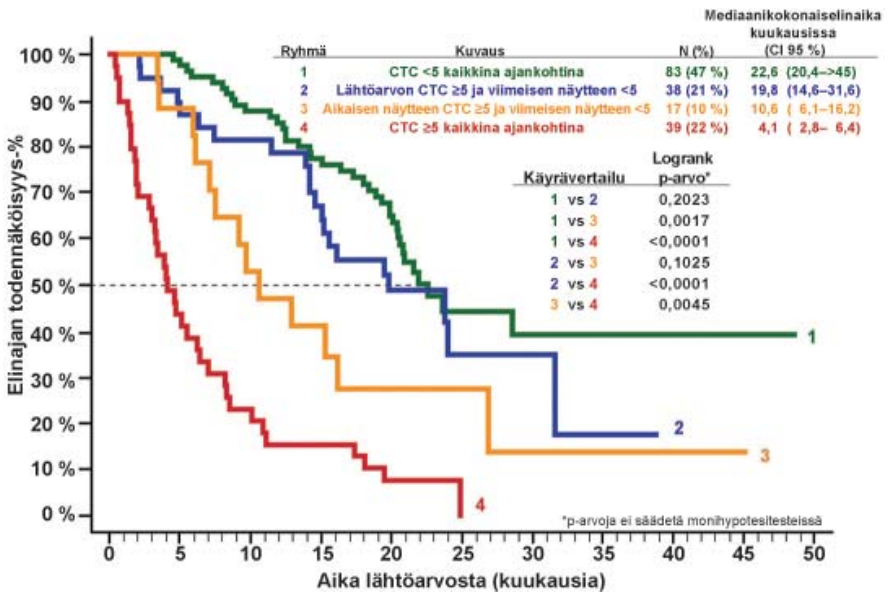
1.3.3 CTC-arvon laskeminen tai kohoaminen ennakoi parempaa tai huonompaa kokonaiselinaikaennustetta

Kulunut kokonaiselinaika laskettiin lähtöarvon verinäytteen ottoajankohdasta. Potilaat jaettiin neljään ryhmään lähtöarvon ajankohtana, viikolla 3–5, viikolla 6–8, viikolla 9–14 ja viikolla 15–20 hoidon alkamisesta saatujen CTC-tulosten perusteella Kaplan-Meierin analyysia varten (**kuva 6**):

- Ryhmä 1 (**vihreä** käyrä), 83 potilaalla (47%) CTC-testi oli <5 kunakin verinäytteen ottoajankohtana. Näistä viideltä potilaalta (6%) oli otettu vain lähtöarvon verinäyte, kun taas kahdelta (2%) otettiin yksi verinäyte ensimmäisen ja viimeisen verinäytteen välillä, jonka CTC-testi oli ≥5.
- Ryhmä 2 (**sininen** käyrä), 38 potilaalla (21%) CTC-testi oli ≥5 ennen hoidon alkamista, mutta laskenut CTC-arvoon <5 viimeisen verinäytteen ottoajankohtana.
- Ryhmä 3 (**oranssi** käyrä), 17 potilaalla (10%) CTC-testi oli <5 aikaisessa näytteenotossa (lähtöarvo, viikko 3–5 ja/tai viikko 6–8), mutta nousi CTC-arvoon ≥5 viimeisen verinäytteen ottoajankohtana.
- Ryhmä 4 (**punainen** käyrä), 39 potilaalla (22%) CTC-testi oli ≥5 kunakin verinäytteen ottoajankohtana. Kymmenellä (26%) näistä potilaista oli vain lähtöarvon verinäyte.

Kuvassa 6 osoitetaan, että 5 CTC-solun kynnysarvon missä tahansa vaiheessa hoidon alkamisen jälkeen ylittävien metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden todennäköisyys lyhyempään kokonaiselinaikaan on merkitsevästi suurempi. Metastaattista rintasyöpää sairastavilla potilailla, joiden CTC-testi oli ≥5 kaikkina verinäytteen ottoajankohtina (**ryhmä 4**) oli lyhyin mediaanikokonaiselinaika, ja erosi merkitsevästi verrattuna **ryhmän 3**, **ryhmän 2** ja **ryhmän 1** mediaanikokonaiselinaikaan. **Ryhmän 3** ja **ryhmän 1** välinen mediaanikokonaiselinajan ero oli myös huomattava, ja vaikka **ryhmän 3** mediaanikokonaiselinaika oli lyhyempi kuin **ryhmän 2**, ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. **Kuvassa 6** osoitetaan myös että potilailla, joiden lähtöarvon CTC-testi oli ≥5, mutta laski lopulta CTC-arvoon <5 hoidon alkamisen jälkeen, oli suurin piirtein sama kuoleman riski kuin potilailla, jotka eivät ylittäneet 5 CTC-solun kynnysarvoa missään vaiheessa.

Kuva 6: CTC-arvon laskeminen alle viiteen hoidon alkamisen jälkeen ennakoi pidempää kokonaiselinaikaa, kun taas CTC-arvon kohoaminen vähintään viiteen ennakoi lyhyempää kokonaiselinaikaa metastaattista rintasyöpää sairastavilla potilailla



Kuten **kuvassa 6** ja **taulukon 3** sarakkeissa 4 ja 5 osoitetaan, metastaattista rintasyöpää sairastavilla potilailla, joiden CTC-testi on ≥5 minä tahansa ajankohtana, on paljon suurempi aikaisemman kuoleman riski kuin potilailla, joiden CTC-testi on <5. Mediaanikokonaiselinaika potilailla, joiden CTC-testi oli <5, vaihteli 19,1–21,9 kuukauden välillä ja oli huomattavasti pidempi kuin potilaiden, joiden CTC-testi oli ≥5, ja joiden mediaanikokonaiselinaika vaihteli 6,2–11,3 kuukauden välillä.

1.3.4 Yksimuuttujainen metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi

Seuraavia parametrejä analysoitiin käyttäen yksimuuttujaista Cox-regressioanalyysia arvioitaessa niiden yhteyttä elinaikaan ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinaikaan: potilaan ikä (jatkuva), taudin levinneisyysaste diagnoosivaiheessa (1–4), aika metastoitumiseen (jatkuva), ECOG-suorituskykyluokka ennen uuden hoitomuodon alkamista (0–2), ER/PR-tyyppi (+/-), HER2/neu-luokka (0–3+), hoitomuoto (≥2. tai 1.), hoitotyyppi (vain kemoterapia tai hormoni/yhdistelmä), lähtöarvon CTC-testi (≥5 tai <5/7,5 ml) ja seurannan CTC-arvot viikolla 3–5, viikolla 6–8, viikolla 9–14 ja viikolla 15–20 hoidon alkamisen jälkeen (≥5 tai <5/7,5 ml). **Taulukossa 4** esitetään tämän analyysin tulokset, Coxin hasardisuhde (HR) ja siihen liittyvä p-arvo (Waldin testillä) sekä kussakin arvioinnissa olevien potilaiden lukumäärä.

Taulukko 4: Yksimuuttujainen metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi

Parametri	Luokat		MBC-potilaiden lkm	Elinaika ilman taudin etenemistä, riski lähtöarvosta		Kokonaiselinaika, riski lähtöarvosta	
	Positiivinen	Negatiivinen		HR	p-arvo	HR	p-arvo
Ikä lähtöarvon verinäytteen ottoaikana	Ikä vuosina		175	0,99	0,173	0,99	0,375
Levinneisyysaste ensisijaisessa diagnoosissa	4 vs. 3 vs. 2 vs. 1		164	0,97	0,723	1,00	0,969
ER/PR-tyyppi	Positiivinen	Negatiivinen	175	0,84	0,327	0,53	0,002
Her-2/neu	3+ vs. 2+ vs. 1+ vs. 0		148	0,91	0,207	0,93	0,422
Lähtöarvon ECOG-suoritusluokka	2 vs. 1 vs. 0		172	1,14	0,307	1,64	0,001
Aika metastaasiin	Aika vuosina		175	0,97	0,048	0,95	0,018
Hoitomuoto	≥2.	1.	175	1,55	0,007	1,91	0,001
Hoitotyyppi	Vain kemoterapia	H / C ja/tai I	172	1,97	<0,001	2,22	<0,001
Lähtöarvon CTC-testi	≥5	<5	177	1,85	<0,001	2,36	<0,001
CTC-testi viikolla 3–5	≥5	<5	132	2,52	<0,001	3,30	<0,001
CTC-testi viikolla 6–8	≥5	<5	99	3,57	<0,001	2,87	<0,001
CTC-testi viikolla 9–14	≥5	<5	129	2,89	<0,001	3,64	<0,001
CTC-testi viikolla 15–20	≥5	<5	85	1,86	0,041	2,85	0,004

H / Y / ja/tai I – Hormoni- tai immunoterapiahoito yksin tai hormoni- ja/tai kemoterapia- ja/tai immunoterapiahoidon yhdistelmä

1.3.5 Monimuuttujainen metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi

Monimuuttujaiset Cox-regressioanalyysit suoritettiin metastaattista rintasyöpää sairastavilla potilailla, ja niiden perusteella arvioitiin riippumattoman CTC-arvon kykyä ennakoida elinaikaa säätämällä tiettyjen tärkeiden, yksimuuttujaisissa analyyseissä tilastollisesti merkitsevien kliinisten tekijöiden vaikutuksia. CTC-arvon todettiin oleva vahva ennuste elinaikaan ilman taudin etenemistä (**taulukko 5**) ja kokonaiselinaikaan (**taulukko 6**).

Taulukko 5: Elinaika ilman taudin etenemistä–monimuuttujainen metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi

Muuttuja	N	Hasardisuhde	p-arvo
Lähtöarvon CTC (<5 vs. ≥5)	172	1,69	0,001
Aika metastaasiin (vuosi)		0,98	0,154
Hoitomuoto (1. vs. ≥2.)		1,52	0,013
Hoitotyyppi (hormoni/muu vs. vain kemoterapia)		1,74	0,001
CTC-testi viikon 3–5 seurannassa (<5 vs. ≥5)	132	2,32	<0,001
Aika metastaasiin (vuosi)		0,97	0,166
Hoitomuoto (1. vs. ≥2.)		1,68	0,008
Hoitotyyppi (hormoni/muu vs. vain kemoterapia)		1,50	0,060
CTC-testi viikon 6–8 seurannassa (<5 vs. ≥5)	99	2,92	<0,001
Aika metastaasiin (vuosi)		0,93	0,023
Hoitomuoto (1. vs. ≥2.)		1,36	0,175
Hoitotyyppi (hormoni/muu vs. vain kemoterapia)		1,90	0,005
CTC-testi viikon 9–14 seurannassa (<5 vs. ≥5)	129	2,23	0,002
Aika metastaasiin (vuosi)		0,97	0,170
Hoitomuoto (1. vs. ≥2.)		1,48	0,061
Hoitotyyppi (hormoni/muu vs. vain kemoterapia)		1,73	0,007
CTC-testi viikon 15–20 seurannassa (<5 vs. ≥5)	85	1,58	0,140
Aika metastaasiin (vuosi)		0,96	0,064
Hoitomuoto (1. vs. ≥2.)		1,80	0,018
Hoitotyyppi (hormoni/muu vs. vain kemoterapia)		1,66	0,049

Taulukko 6: Kokonaiselinaika–monimuuttujainen metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi

Muuttuja	N	Hasardisuhde	p-arvo
Lähtöarvon CTC (<5 vs. ≥5)	170	2,62	<0,001
ER/PR (negatiivinen vs. positiivinen)		0,57	0,016
Lähtöarvon ECOG-suoritusluokka (2 vs. 1 vs. 0)		1,58	0,001
Aika metastaasiin (v)		0,97	0,078
Hoitomuoto (1. vs. 2.)		2,33	<0,001
Hoitotyyppi (hormoni/muu vs. vain kemoterapia)		1,78	0,006
CTC-testi viikon 3–5 seurannassa (<5 vs. ≥5)	130	3,78	<0,001
ER/PR (negatiivinen vs. positiivinen)		0,51	0,020
Lähtöarvon ECOG-suoritusluokka (2 vs. 1 vs. 0)		1,69	0,001
Aika metastaasiin (vuosi)		0,96	0,142
Hoitomuoto (1. vs. 2.)		2,30	0,001
Hoitotyyppi (hormoni/muu vs. vain kemoterapia)		1,72	0,026
CTC-testi viikon 6–8 seurannassa (<5 vs. ≥5)	99	2,88	0,001
ER/PR (negatiivinen vs. positiivinen)		0,58	0,062
Lähtöarvon ECOG-suoritusluokka (2 vs. 1 vs. 0)		1,32	0,173
Aika metastaasiin (vuosi)		0,94	0,135
Hoitomuoto (1. vs. 2.)		2,51	0,001
Hoitotyyppi (hormoni/muu vs. vain kemoterapia)		2,33	0,003
CTC-testi viikon 9–14 seurannassa (<5 vs. ≥5)	129	4,14	<0,001
ER/PR (negatiivinen vs. positiivinen)		0,39	0,002
Lähtöarvon ECOG-suoritusluokka (2 vs. 1 vs. 0)		1,57	0,016
Aika metastaasiin (vuosi)		0,98	0,388
Hoitomuoto (1. vs. 2.)		2,21	0,003
Hoitotyyppi (hormoni/muu vs. vain kemoterapia)		2,28	0,003
CTC-testi viikon 15–20 seurannassa (<5 vs. ≥5)	85	3,44	0,006
ER/PR (negatiivinen vs. positiivinen)		0,38	0,024
Lähtöarvon ECOG-suoritusluokka (2 vs. 1 vs. 0)		1,33	0,321
Aika metastaasiin (vuosi)		0,94	0,150
Hoitomuoto (1. vs. 2.)		3,43	0,001
Hoitotyyppi (hormoni/muu vs. vain kemoterapia)		1,67	0,166

1.4 CTC-testin käyttäminen metastaattisen rintasyövän kliinisen tilan monitorointiin

1.4.1 Elinajan, CTC-testin ja kuvantamista käyttävän taudinarvioinnin välinen suhde

Radiologinen kuvantaminen on yksi ensijaisista taudin tilaa ja hoitovastetta määrittävistä menetelmistä metastaattista rintasyöpää sairastavilla potilailla. Kuvantamisen ja CTC-testin määrittämien kliinisten tilojen välinen suhde määritettiin vertaamalla kahtena eri ajankohtana mitattuja CTC-arvoja ja kuvantamistuloksia 1) todelliseen kliiniseen vastemuuttujaan kokonaiselinaikaan ja 2) toisiinsa.

1.4.2 CTC-testi

Aiemmat tiedot ovat osoittaneet, että metastaattista rintasyöpää sairastavilla potilailla, joiden CTC-testi oli ≥5 7,5 ml kokoverta kohti millä tahansa seurantakäynnillä hoidon alkamisesta, taudin eteneminen ja kokonaiselinajan lyheneminen on todennäköisesti huomattavampi verrattuna potilaisiin, joiden CTC-testi oli <5 7,5 ml kokoverta kohti. Ensimmäisellä seurantakäynnillä hoidon alkamisen jälkeen saadut CTC-tulokset sekä yhden kuukauden (±) sisällä kuvantamisesta saadut CTC-tulokset luokiteltiin CTC-arvoiksi <5 ja ≥5. Jos useampi kuin yksi CTC-testi saatiin yhden kuukauden (±) sisällä kuvantamistutkimuksesta, lähempänä kuvantamispäivää saatua CTC-tulosta käytettiin arviointiin.

1.4.3 Kuvantaminen

Kaikki kuvantamispaikat noudattivat DICOM-standardeja. Kaksi kliiniisistä tiedoista sokkoutettua asiantuntijaradiologia (lukijat) työskentelivät erikseen käyttäen standardoituja digitaalisia kuvia ja luokittelivat mitattavissa olevan taudin yhteensä 138 potilaalta (yhteensä 231 kuvaa) otettujen seurantakuvien perusteella joko tuntemattomaksi (I), stabiiliksi (S), osittaisvasteiseksi (PR) tai eteneväksi (PD) Maailman terveysjärjestön kaksiulotteisten kriteerien

mukaisesti. Mitattavissa oleva tauti määritettiin vähintään yhdeksi pisimmältä ulottuvuudeltaan ≥2cm:n mittaiseksi leesioksi. Lukijat tunnistivat enintään kahdeksan leesiota potilasta kohti yhtenä ajankohtana kuvaten leesion pisimmän mitan ja pisimmän kohtisuoran mitan mukaan. Nämä kaksi mittaa kerrottin keskenään ja niiden ristitulo raportoitiin. Ristitulot laskettiin yhteen ja edellisestä ajankohdasta tapahtunut prosentuaalinen muutos määritettiin. Vaikka kaikilla potilailla oli mitattavissa oleva tauti, ei-mitattavissa olevia leesioita (jotka voitiin havaita radiologisesti) otettiin mukaan potilaan tilan arviointiin Maailman terveysjärjestön ohjeiden mukaisesti. >25%:n lisäys leesioiden kokonaismäärässä tai uuden mitattavissa tai ei-mitattavissa olevan leesion ilmaantuminen määritettiin eteneväksi taudiksi. Osittainen vaste määritettiin leesioiden kokonaismäärän laskuksi ≥50% ilman uusien leesioiden ilmaantumista.

Kahden asiantuntijaradiologin tulkinnat luokiteltiin seuraavasti:

- S ja PR edustivat etenemätöntä tautia
- PD edusti etenevää tautia
- Tilanteissa, joissa yksi radiologi luokitteli taudin tuntemattomaksi (I) ja toisen radiologin luokitus oli S, PR tai PD, jälkimmäisen radiologin luokitusta käytettiin vertailuun CTC-arvon kanssa (n=11)
- Kun molemmat radiologit määrittivät taudin tuntemattomaksi (I), tietoja ei käytetty vertailuun CTC-arvon kanssa (n=3)
- Kolmas, riippumaton radiologi ratkaisi kahden pääasiallisen radiologin väliset etenevän ja etenemättömän taudin luokituksia koskevat eroavuudet (n=27)
- Kun kolmas riippumaton radiologi määritti taudin tuntemattomaksi (I), tietoja ei käytetty vertailuun CTC-arvon kanssa (n=2)
- Sarjallisissa kuvantamistutkimuksissa alle kuukausi edellisistä radiologiatuloksista saadut tulokset suljettiin pois (n=1).

1.4.4 Elinajan suhde kuvantamiseen ja CTC-testiin

Erillisissä Kaplan-Meier-analyyseissa verrattiin metastoitunutta rintasyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaikaa myönteisen (CTC-testi <5) ja kielteisen (CTC-testi ≥5) ryhmän välillä käyttäen kahden eri ajankohdan CTC-tuloksia ja ensimmäisen seurannan kuvantamistutkimusta. Käyttäen ensimmäisen, viikolla 10,1 (±5,1 viikkoa) suoritetun seurantakuvantamisen tuloksia (mediaani = 9,0 viikkoa) hoidon alkamisen jälkeen (ts. lähtöarvon verinäytteenoton jälkeen), mediaanielinaika etenemätöntä tautia sairastavien 96 potilaan (70%) kesken määritettiin olevan 23,8 kuukautta (95% CI 20,4–28,6) (**kuva 7**, **taulukko 7**) kuvantamistulosten perusteella. Yhteensä 42 potilaalla (30%), joilla määritettiin olevan etenevä tauti kuvantamistulosten perusteella, mediaanielinajan määritettiin olevan 12,9 kuukautta (95% CI 7,1–19,3).

Ensimmäisen seurantaverinäytteen CTC-testissä, joka suoritettiin 4,3 ±2,5 viikkoa (keskiarvo = 4,0 viikkoa) hoidon alkamisesta, mediaanielinaika myönteisen ryhmän (CTC-testi <5) 104 potilaalla (75%) oli 21,9 kuukautta (95% CI 20,4–26,9) (**kuva 8**, **taulukko 7**). Kielteisen CTC-ryhmän (CTC-testi ≥5) 34 potilaalla (25%) mediaanielinaika oli 8,3 kuukautta (95% CI 5,9–15,1).

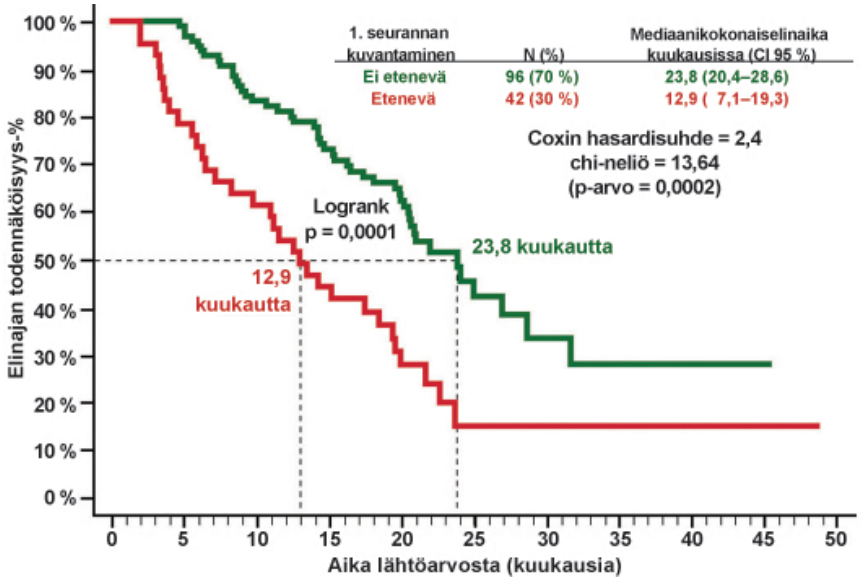
Määritettäessä johtivatko lähempänä kuvantamisajankohtaa suoritetut CTC-arvioinnit samoihin elinaikaennusteisiin verrattuna noin 4 viikkoa hoidon alkamisesta suoritettuihin CTC-arviointeihin, ainoastaan CTC-arvioinnit, jotka suoritettiin yhden kuukauden sisällä ensimmäisestä seurantakuvantamisesta (9,9 ±5,1 viikkoa, mediaani = 8,8 viikkoa, hoidon alkamisesta) analysoitiin (**kuva 9**, **taulukko 7**). Yhteensä 134 potilaan CTC-arvioinnit 138 potilaasta (97%) suoritettiin yhden kuukauden sisällä ensimmäisestä seurantakuvantamisesta. Myönteisen CTC-ryhmän 105 potilaan (78%) mediaanielinaika oli 21,9 kuukautta (95% CI 19,9–31,6). Kielteisen CTC-ryhmän 29 potilaan (22%) mediaanielinaika oli 8,5 kuukautta (95% CI 5,5–15,1). Nämä tiedot osoittavat, että molempina ajankohtina suoritetut CTC-arvioinnit tuottavat samantyyppiset tulokset kuin kuvantaminen noin 9 viikon kuluttua hoidon alkamisesta (*Clin. Cancer Res*. Vol 12: 6403-6409, November 2006).

Taulukko 7: Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika ja CTC-testi noin yhden kuukauden kuluttua hoidon alkamisesta ja yhden kuukauden sisällä radiologisesta arvioinnista

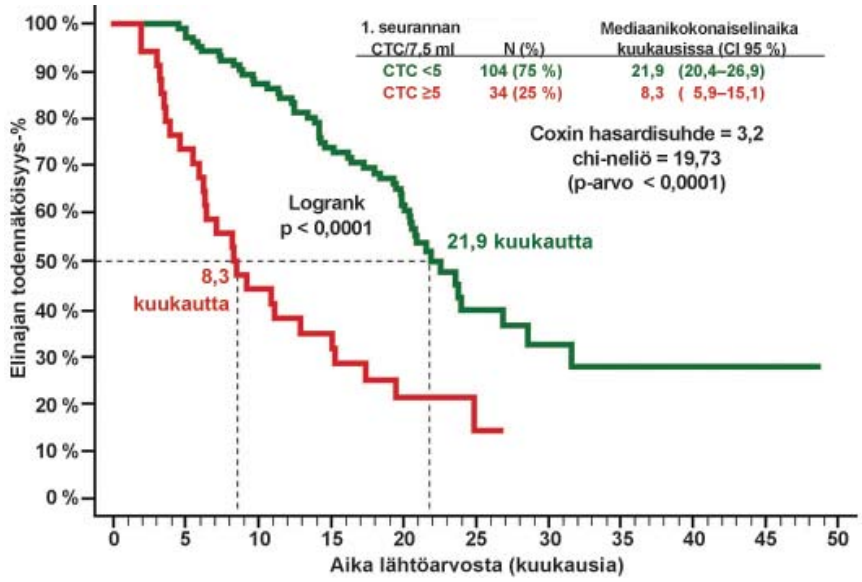
	N	Mediaanielinaika kuukausissa (CI 95%)
Kuvantaminen	138	
Myönteinen (ei etenevä)	96 (70%)	23,8 (20,4–28,6)
Kielteinen (etenevä)	42 (30%)	12,9 (7,1–19,3)
1. seurannan CTC-testi	138	
myönteinen (<5)	104 (75%)	21,9 (20,4–26,9)
kielteinen (≥5)	34 (25%)	8,3 (5,9–15,1)
CTC-testi (±1 kk kuvantamisesta)	134*	
myönteinen (<5)	105 (78%)	21,9 (19,9–31,6)
kielteinen (≥5)	29 (22%)	8,5 (5,5–15,1)

*134/138 potilaalle suoritettiin CTC-arviointi 1 kuukauden (±) sisällä kuvantamisesta.

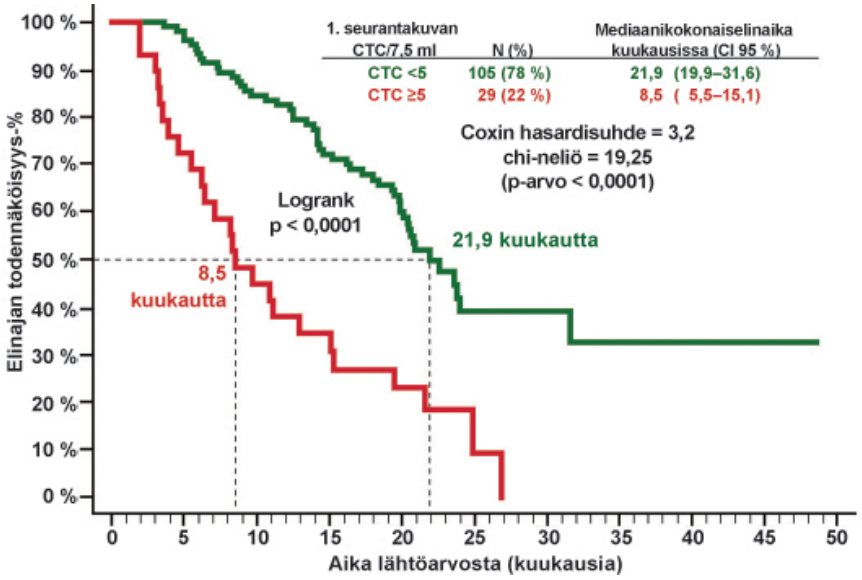
Kuva 7: Radiologisten arviointien ja CTC-testien korreloituminen kokonaiselinajassa: Etenemätöntä tai etenevää metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika ensimmäisessä seurantakuvantamistutkimuksessa (N=138)



Kuva 8: Radiologisten arviointien ja CTC-testien korreloituminen kokonaiselinajassa: Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 ensimmäisessä seurannassa hoidon alkamisen jälkeen (N=138)



Kuva 9: Radiologisten arviointien ja CTC-testien korreloituminen kokonaiselinajassa: Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 ensimmäisen (±1) kuukauden aikana ensimmäisen seurantakuvantamisen jälkeen (N=134)



1.4.5 CTC-testin ja radiologisen monitoroinnin välinen yhtäpitävyys

Kuten edellä on mainittu, kuvantamistutkimukset ovat huomattava osa nykyistä hoitostandardia ja niiden perustella määritetään taudin eteneminen ja hoitovaste metastaattisen rintasyövän hoidossa. CTC-arvojen tehokkuuden tukemiseksi edelleen näiden kliinisten arviointien tekemisessä (*Clin. Cancer Res.* Vol 12: 6403-6409, November 2006), kaksi tabulointia yhtäpitävistä ja ristiriitaisista havainnoista CTC-arvojen ja radiologisten kuvien välillä rakennettiin aiemmin kuvattuja kriteerejä käyttäen.

Käyttäen vain ensimmäistä seurantakuvantamista, käynnin radiologista vastetta verrattiin yhden kuukauden (±) sisällä tästä kuvantamistutkimuksesta saatuun CTC-tulokseen. Yhteensä 134 potilaalla metastaattista syöpää sairastavasta 138 potilaasta (97%) oli tätä kriteeriä vastaava CTC-tulos. Tämän potilaslähtöisen CTC-arvon ja kuvantamisen välisen vertailun tulos esitetään **taulukossa 8**.

Taulukko 8: Potilaslähtöinen vertailu CTC-testin ja kuvantamisen välillä, metastaattista rintasyöpää sairastavat potilaat

1. seurantakuvantamisen vaste	CTC-testi ±1 kuukauden sisällä kuvantamisesta		Yhteensä
	<5 CTC / 7,5 ml	≥5 / 7,5 ml	
Etenemätön tauti	85	9	**94**
Etenevä tauti	20	20	**40**
Yhteensä	**105**	**29**	**134**

Mittaus	Arvio	Alempi 95% CI	Ylempi 95% CI
Positiivinen yhtäpitävyys-%	50%	34%	66%
Negatiivinen yhtäpitävyys-%	90%	83%	96%
Positiivinen ennakoiva arvo	69%	49%	85%
Negatiivinen ennakoiva arvo	81%	72%	88%
Yleinen yhtäpitävyys	78%	70%	85%
Ristitulosuhde	9,4	3,4	26,8

Kaikkia käyttökelpoiseen radiologiseen vasteeseen johtaneita seurantakuvantamistutkimuksia (n=225), jotka suoritettiin hoidon alkamisen jälkeen metastaattista rintasyöpää sairastavalla 138 potilaalla, verrattiin yhden kuukauden sisällä (±) kuvantamisesta saatuihin CTC-tuloksiin. Yhteensä 219 kuvantamistutkimuksella 225 kuvantamistutkimuksesta (97%) oli tämän kriteerin täyttävä CTC-tulos. Tämän havaintolähtöisen CTC-arvon ja kuvantamisen välisen vertailun tulos esitetään **taulukossa 9**.

Taulukko 9: Havaintolähtöinen vertailu CTC-testin ja kuvantamisen välillä, metastaattista rintasyöpää sairastavat potilaat

Kunkin seurantakuvantamisen vaste	CTC-testi ±1 kuukauden sisällä kuvantamisesta		Yhteensä
	<5 CTC / 7,5 ml	≥5 / 7,5 ml	
Etenemätön tauti	151	16	**167**
Etenevä tauti	30	22	**52**
Yhteensä	**181**	**38**	**219**

Mittaus	Arvio	Alempi 95% CI	Ylempi 95% CI
Positiivinen yhtäpitävyys-%	42%	29%	57%
Negatiivinen yhtäpitävyys-%	90%	85%	94%
Positiivinen ennakoiva arvo	58%	41%	74%
Negatiivinen ennakoiva arvo	83%	77%	89%
Yleinen yhtäpitävyys	79%	73%	84%
Ristitulosuhde	6,9	3,0	15,8

Sarjallisissa havainnoissa ainoastaan vähäinen määrä etenemättömän ja etenevän taudin välisistä kuvantamistuloksista täsmäsi <5 ja ≥5/7,5 ml:n CTC-arvojen kanssa.

Koska aiempien ajankohtien CTC-tulosten ennustava arvo vastasi kuvantamisajankohdan CTC-tuloksia (kuva 8 ja kuva 9), potilaslähtöinen vertailu suoritettiin käyttäen hoidon alkamisesta noin 9 viikon kuluttua suoritetun ensimmäisen seurantakuvantamisen tuloksia ja hoidon alkamisesta noin 4 viikon kuluttua suoritetun ensimmäisen seurannan CTC-tuloksia. Kullakin metastaattista rintasyöpää sairastavalla 138 potilaalla oli tätä kriteeriä vastaava CTC-tulos. Tämän potilaslähtöisen aiemman ajankohdan CTC-arvon ja kuvantamisen välisen vertailun tulos esitetään **taulukossa 10**.

Taulukko 10: Potilaslähtöinen vertailu CTC-testin ja kuvantamisen välillä, metastaattista rintasyöpää sairastavat potilaat

1. seurantakuvantamisen vaste	1. seurannan CTC		Yhteensä
	<5 CTC / 7,5 ml	≥5 / 7,5 ml	
Etenemätön tauti	84	12	**96**
Etenevä tauti	20	22	**42**
Yhteensä	**104**	**34**	**138**

Mittaus	Arvio	Alempi 95% CI	Ylempi 95% CI
Positiivinen yhtäpitävyys-%	52%	36%	68%
Negatiivinen yhtäpitävyys-%	88%	79%	93%
Positiivinen ennakoiva arvo	65%	46%	80%
Negatiivinen ennakoiva arvo	81%	72%	88%
Yleinen yhtäpitävyys	77%	69%	84%
Ristitulosuhde	7,7	3,0	19,9

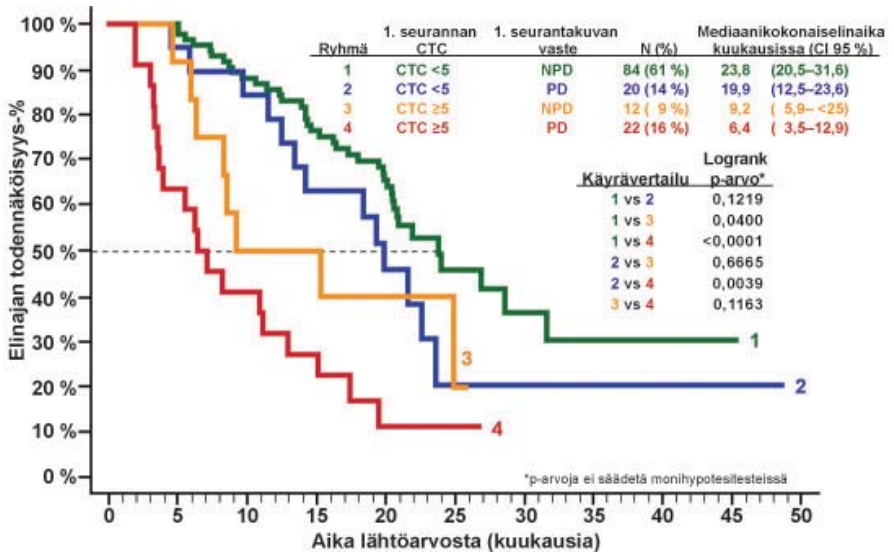
1.4.6 CTC-testi kuvantamisen lisänä

CTC-tulosten ja kuvantamisen välinen yleinen yhtäpitävyys oli hyvä (noin 78%), mutta noin 22% metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden tuloksista ei ollut yhtäpitäviä. Koska CTC-testien tietoja on tarkoitus käyttää yhdessä muiden diagnostisten menetelmien kanssa hoitopäätösten tekemiseen, ensimmäisen seurannan CTC-testiä (noin 4 viikkoa hoidon alkamisesta) ja seuraavien ryhmien kuvantamista verrattiin kokonaiselinaikaan sen määrittämiseksi, mitkä eriävistä tuloksista parhaiten heijastivat potilaan ennustetta (**kuva 10**):

- Ryhmä 1 (**vihreä** käyrä), 84 potilasta (61%), joiden CTC-testi <5 ensimmäisessä seurannassa ja tauti etenemätön
- Ryhmä 2 (**sininen** käyrä), 20 potilasta (14%), joiden CTC-testi <5 ensimmäisessä seurannassa ja tauti etenevä
- Ryhmä 3 (**oranssi** käyrä), 12 potilasta (9%), joiden CTC-testi ≥5 ensimmäisessä seurannassa ja tauti etenemätön
- Ryhmä 4 (**punainen** käyrä), 22 potilasta (16%), joiden CTC-testi ≥5 ensimmäisessä seurannassa ja tauti etenevä

Tässä tutkimuksessa CTC-määritys on vahva ja riippumaton kokonaiselinajan ennakoija. Tutkimustulokset osoittivat, että CTC-tulosten ja radiologisten arviointien yhdistelmä antaa kaikista täsmällisimmän ennusteen.

Kuva 10: Metastaattista rintasyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika ryhmissä 1, 2, 3 ja 4 käyttäen ensimmäistä CTC-seurantatestiä hoidon alkamisen jälkeen (n=138) ja ensimmäisessä seurantakuvantamis-tutkimuksessa määritettyä taudin tilaa



1.5 CTC-testin ja radiologisten arviointien vaihteluvuus

1.5.1 CTC-testi

Lukijoiden väliset eroavuudet ensimmäisen seurantaverinäytteen CTC-arvoissa määritettiin laskemalla tapaukset, joissa tutkimuskeskuksen käyttäjän arvot eivät olleet yhteneviä keskuslaboratorion arvojen kanssa näytteen luokittelussa joko CTC-arvoksi ≥5 tai CTC-arvoksi <5. 71 potilaan alaryhmässä sekä tutkimuskeskus että keskuslaboratorio otti ja prosessoi kaksi verinäyteputkea ja luokitteli näytteiden CTC-arvoksi ≥5 tai <5, jonka jälkeen luokituksia verrattiin.

1.5.2 Kuvantaminen

Lukijoiden välinen eroavuus määritettiin vertaamalla kahden radiologin etenemättömäksi ja eteneväksi taudiksi luokittelemia tulkintoja. Lukijoiden välinen eroavuus laskettiin vertaamalla kahden radiologin tulkintoja potilaiden alaryhmässä, jossa kumpikin radiologi määritteli vasteen kolmessa eri istunnossa istuntojen välisen ajan ollessa vähintään yksi viikko. Myös myöhempien arviointien kuvantamisosat näiden metastaattista rintasyöpää sairastavien 138 potilaan osalta ja CTC-arvioinnit ennen hoidon alkamista ja myöhemmissä seurantatulok-sissa tutkittiin.

Taulukko 11: Radiologisten ja CTC-testeihin perustuvien arviointien vaihtelevuus metastaattista rintasyöpää sairastavilla potilailla

	n	Radiologia etenemättömän vs. etenevän ristiriita	n	CTC / 7,5 ml ≤5 vs. ≥5 ristiriita
Lukijoiden välinen				
1. seuranta	132	11,4%	138	0,7%
Mikä tahansa seuranta	217	13,4%	695	1,0%
Lukijakohtainen				
1. seuranta				
Lukija 1 (radiologia)	24	25,0%	—	—
Lukija 2 (radiologia)	22	9,1%	—	—
Mikä tahansa seuranta				
Lukija 1 (radiologia)	30	20,0%	—	—
Lukija 2 (radiologia)	28	10,7%	—	—
CTC putkien välinen				
1. seuranta	—	—	71	5,6%
Mikä tahansa seuranta	—	—	403	5,5%

Taulukossa 11 osoitetaan, että lukijoiden välinen radiologisten tulkintojen vaihtelevuus oli merkitsevästi korkeampi molemmissa ensimmäisen seurannan taudinarvioinneissa ja kaikissa niitä seuraavissa taudin seurantatesteissä verrattuna lukijoiden väliseen vaihtelevuuteen samojen ryhmien CTC-tuloksissa (Fisherin P<0,001).

Tapauksissa, joissa CTC- ja radiologiset arvioinnit olivat epäyhteneviä, CTC-testi antoi täsmällisimmän ennusteen.

2 Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavat potilaat (MCRC)

Monikeskuksisessa prospektiivisessa kliinisessä tutkimuksessa määritettiin voidaanko CTC-solujen esiintyvyyden perusteella ennakoida taudin etenemistä ja elinaikaa. Tutkimukseen otettiin uutta hoitomuotoa aloittavia, metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavia potilaita, joilla oli mitattavissa oleva (N=430) tauti. Kliiniset tiedot analysoitiin hoitoaikomuksen (intent-to-treat) perusteella. Potilaiden väestötiedot esitetään **taulukossa 12**.

Lähtöarvon CTC-testi määritettiin ennen uuden hoitomuodon alkamista. Seurannan CTC-arvot määritettiin hoidon alkamisen jälkeen noin 3–4 viikon välein. Lähtöarvon analyysissä elinaika ilman taudin etenemistä mitattiin lähtöarvon verinäytteen ottoajankohdasta CT-kuvantamisen ja/tai kliinisten merkkien ja oireiden perusteella diagnosoituun taudin etenemiseen, ja kokonaiselinaika mitattiin lähtöarvon verinäytteen ottoajankohdasta kuolemaan. Seuranta-analyyseissä elinaika ilman taudin etenemistä mitattiin seurantaverinäytteen ottoajankohdasta diagnosoituun taudin etenemiseen tai kuolemaan, ja kokonaiselinaika mitattiin seurantaverinäytteen ottoajankohdasta kuolemaan.

Taulukko 12: Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden (MCRC) väestötiedot

Luokka		N=430 potilasta
Ikä lähtöarvon ajankohtana (vuosissa)	Keskiarvo ± keskihajonta (mediaani)	63,0 ±12,6 (64)
Vuosia metastaasiin	Keskiarvo ± keskihajonta (mediaani)	0,9 ±1,4 (0,1)
	Luokkien kuvaukset	Tutkimushenkilöitä yhteensä (%)
Sukupuoli	Nainen Mies	192 (45%) 238 (55%)
Rotu	Valkoihoinen Mustaihoinen Muu Ei tiedetä	305 (71%) 44 (10%) 12 (3%) 69 (16%)
Lähtöarvon ECOG-suoritusluokka	0 1 2 Ei tiedetä	196 (46%) 187 (43%) 31 (7%) 16 (4%)
Kasvaintyyppi ensisijaisessa diagnoosissa	Paksusuoli Peräsuoli Kolorektaalinen Ei tiedetä	292 (68%) 71 (17%) 66 (15%) 1 (0%)
Levinneisyysaste ensisijaisessa diagnoosissa	1 2 3 4 Ei tiedetä	12 (3%) 45 (11%) 118 (27%) 232 (54%) 23 (5%)
Maksan metastaasi	Ei Kyllä	117 (27%) 313 (73%)
Hoitomuoto	1. hoitomuoto 2. hoitomuoto 3. hoitomuoto	309 (72%) 95 (22%) 26 (6%)
Hoitotyyppi	Bevatsetsumabi Irinotekaani Oksaliplatiini Ei tiedetä	243 (56%) 103 (24%) 253 (59%) 25 (6%)

2.1 CTC-solujen esiintyvyys

Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavasta 430 potilaasta 9 potilaalla oli lähtöarvon verinäyte, mutta ei seurantaverinäytteitä. Näistä 9 potilaasta neljä kuoli ennen seurantaverinäytteiden ottoa, kahden hoito keskeytettiin hoitoon liittyvän toksisuuden johdosta, yhden potilaan mitattavissa oleva kasvain poistettiin kirurgisesti, yksi potilas kieltäytyi jatkohoidosta ja yksi potilas kieltäytyi verinäytteiden otosta. Jäljellä olevista potilaista 362 potilaalta otettiin seurantaverinäytteet viikolla 1–2, 342 potilaalta viikolla 3–5, 321 potilaalta viikolla 6–12 ja 211 potilaalta viikolla 13–20 hoidon alkamisen jälkeen. Kokonaiselinajan ja elinajan vertailuissa ilman taudin etenemistä arviointikelpoisten potilasmäärien erot kunakin ajankohtana johtuivat siitä, että joidenkin potilaiden tauti eteni ennen verinäytteen ottoa, kun taas potilasmäärien erot kunakin ajankohtana johtuvat saatujen verinäytteiden ja arviointikelpoisten CTC-tulosten määrästä.

Taulukossa 13 esitetään kunakin ajankohtana elinaika-analyyseista poissuljetut potilaat ja poissulkemisen perusteet.

Taulukko 13: Elinaika-analyysista ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinaika-analyysista poissuljetut metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavat potilaat

Verinäytteen ajoitus	Perustelut metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden poissulkemiseen analyyseistä:						Arviointikelpoisia metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavia potilaita yhteensä:	
	Elinaika ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinaika				Vain elinaika ilman taudin etenemistä	Vain kokonaiselinaika		
	Verinäytettä ei otettu	Verinäyte otettiin 1–7 päivän kuluttua hoidon antamisesta	Ei seurantaa verinäytteen ottopäivän jälkeen	Arviointikelvottomat CTC-tulokset	Verinäyte otettu taudin etenemispäivän jälkeen	Ei seurantaa verinäytteen ottopäivän jälkeen	Elinaika ilman taudin etenemistä	Kokonaiselinaika
Lähtöarvo	1	11	0	5	0	0	413	413
Viikko 1–2	68	0	0	5	1	0	356	357
Viikko 3–5	88	0	1	8	4	0	329	333
Viikko 6–12	109	0	4	7	26	0	284	310
Viikko 13–20	219	0	9	8	14	1	180	193

Seurantaverinäytteistä saadut CTC-tulokset viikolla 1–2, viikolla 3–5, viikolla 6–12 ja viikolla 13–20 hoidon alkamisesta luokiteltiin myönteisiksi (CTC-testi <3) tai kielteisiksi (CTC-testi ≥3). Jos yhdelläkään määritetyistä seuranta-ajankohdista saatiin useampi kuin yksi CTC-tulos, analyysissä käytettiin verinäytettä, jonka CTC-tulos erosi eniten lähtöarvon verinäytteestä.

Taulukossa 15 annetaan yhteenveto niiden metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden kokonais- ja prosenttimääristä, joiden kielteinen CTC-tulos kliinisessä tutkimuksessa eroaa **taulukossa 14** esitetyistä, elinaikaa ilman taudin etenemistä koskevista kokonais- ja prosenttimääristä.

2.2 Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden elinaikaennuste ilman taudin etenemistä

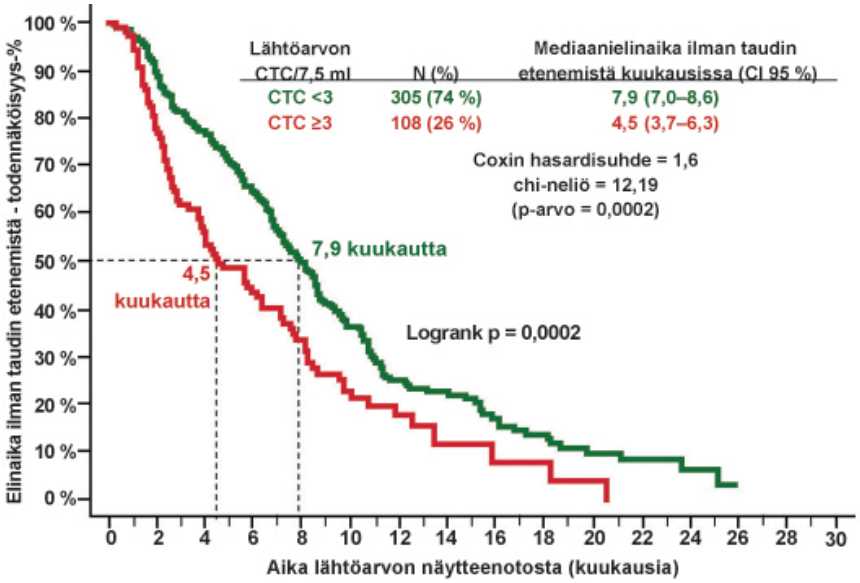
2.2.1 Elinaikaennuste ilman taudin etenemistä lähtöarvon CTC-tuloksia käyttäen

Yhteensä 413 potilaalla metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavasta 430 potilaasta oli saatavana lähtöarvon CTC-tulos. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään lähtöarvon CTC-tuloksen perusteella Kaplan-Meierin analyysia varten:

- Myönteinen ryhmä (N=305) (kaaviossa **vihreä**) koostui potilaista, joiden CTC-testi oli <3.
- Kielteinen ryhmä (N=108) (kaaviossa **punainen**) koostui potilaista, joiden CTC-testi oli ≥3.

Mediaanielinaika ilman taudin etenemistä oli merkitsevästi pitempi myönteisessä ryhmässä (7,9 kuukautta) verrattuna kielteiseen ryhmään (4,5 kuukautta). Tulokset esitetään **kuvassa 11** ja **taulukossa 14**.

Kuva 11: Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden elinaika ilman taudin etenemistä lähtöarvon CTC-arvon ollessa <3 tai ≥3 (N=413)

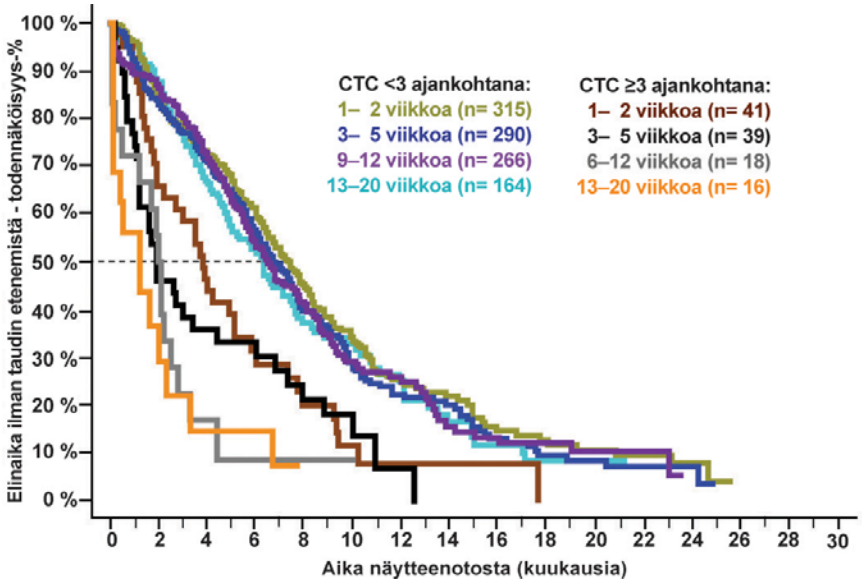


2.2.2 Elinaikaennuste ilman taudin etenemistä seurannan CTC-tuloksia käyttäen

Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavat potilaat jaettiin kahteen ryhmään kunkin seurantaverinäytteen CTC-tuloksen perusteella Kaplan-Meierin analyysia varten. **Kuvassa 12** esitetään molempien potilasryhmien elinaika ilman taudin etenemistä kunkin eri seurantaverinäytteen ottoajankohtana hoidon alkamisen jälkeen. Elinajat ilman taudin etenemistä laskettiin kunkin verinäytteen ottoajankohdasta ja potilaat, joilla esiintyi taudin etenemistä ennen tiettyä verinäytteen ottoajankohtaa suljettiin pois kyseisestä ja kaikista sitä seuraavista seurantaverinäytteenotoista. **Kuvassa 12** kuvataan CTC-arvon kykyä ennustaa elinaikaa ilman taudin etenemistä metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla, joiden CTC-testi oli <3 ja ≥3 viikolla 1–2, viikolla 3–5, viikolla 6–12 ja viikolla 13–20 hoidon alkamisen jälkeen.

- Myönteisen ryhmän potilaiden (kuvassa **vihreä**, **sininen**, **violetti** ja **turkoosi** CTC-testi oli <3.
- Kielteisen ryhmän potilaiden (kuvassa **ruskea**, **musta**, **harmaa** ja **oranssi**) CTC-testi oli ≥3.

Kuva 12: Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden elinaika ilman taudin etenemistä CTC-arvon ollessa <3 tai ≥3 seurannan eri aikoina



Taulukossa 14 on yhteenveto elinajasta ilman taudin etenemistä CTC-arvojen ja CTC-kynnyksen ≥3/7,5 ml perusteella kunkin eri verinäytteen ottoajankohtana.

Taulukko 14: Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden elinaika ilman taudin etenemistä CTC-arvon ollessa <3 tai ≥3 eri ajankohtina

1	2	3	4	5	6
Näytteenottoaika hoidon alkamisen jälkeen	**N**	**CTC ≥3**	**Mediaanielinaika ilman taudin etenemistä kuukausissa (CI 95%)**		**Log-rank p-arvo**
			CTC <3	**CTC ≥3**	
Lähtöarvo	413	108 (26%)	7,9 (7,0–8,6)	4,5 (3,7–6,3)	0,0002
Viikko 1–2	356	41 (12%)	7,3 (6,5–8,1)	3,8 (1,9–5,1)	<0,0001
Viikko 3–5	329	39 (12%)	6,8 (6,1–7,6)	1,9 (1,2–4,4)	<0,0001
Viikko 6–12	284	18 (6%)	6,5 (5,8–7,7)	2,0 (0,5–2,5)	<0,0001
Viikko 13–20	180	16 (9%)	6,3 (4,9–7,4)	1,2 (0,1–2,3)	<0,0001

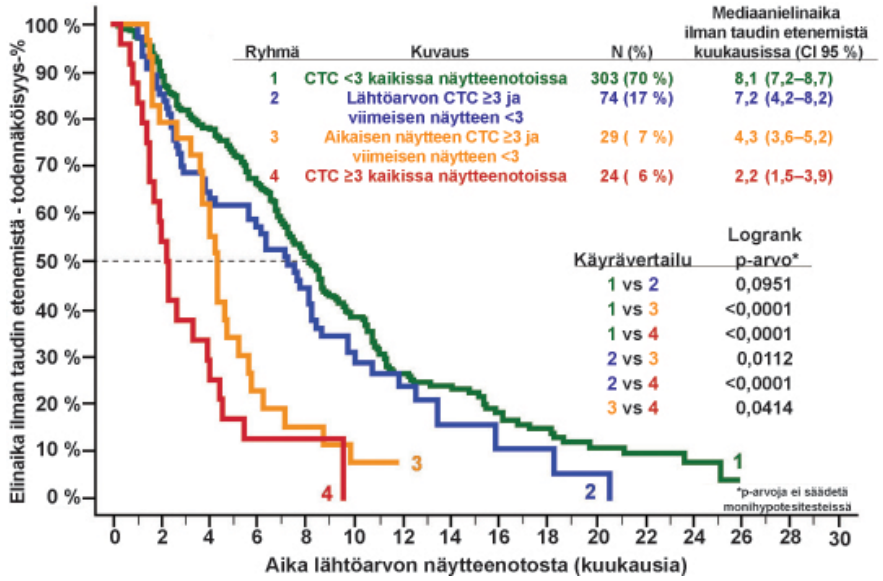
Kuten **kuvassa 12** ja **taulukossa 14** esitetään, metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla, joiden CTC-testi oli korkea (≥3/7,5 ml kokoverta) minä tahansa ajankohtana, taudin nopea eteneminen oli todennäköisempää kuin potilailla, joiden CTC-testi oli <3. **Taulukossa 14** sarakkeessa 4 esitetään, että mediaanielinaika ilman taudin etenemistä potilailla, joiden CTC-testi oli <3, oli 6,3–7,9 kuukautta ja merkitsevästi pitempi kuin mediaanielinaika ilman taudin etenemistä potilailla, joiden CTC-testi oli ≥3, joka oli 1,2–4,5 kuukautta (sarake 5).

2.2.3 CTC-arvon laskeminen tai kohoaminen ennakoi parempaa tai huonompaa elinaikaennustetta

Kulunut elinaika ilman taudin etenemistä laskettiin lähtöarvon verinäytteen ottoajankohdasta. Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavat potilaat jaettiin neljään ryhmään CTC-tulosten perusteella lähtöarvon ajankohtana, viikolla 1–2, viikolla 3–5, viikolla 6–12 ja viikolla 13–20 hoidon alkamisesta Kaplan-Meierin analyysia varten (**kuva 13**):

- Ryhmä 1 (**vihreä** käyrä), 303 potilaalla (70%) CTC-testi oli <3 kaikkina ajankohtina. Näistä seitsemältä potilaalta (2%) oli otettu vain lähtöarvon verinäyte, kun taas kahdeksalta (3%) otettiin yksi verinäyte ensimmäisen ja viimeisen verinäytteen välillä, jonka CTC-testi oli ≥3.
- Ryhmä 2 (**sininen** käyrä), 74 potilaalla (17%) CTC-testi oli ≥3 ennen hoidon alkamista, mutta laskenut CTC-arvoon <3 viimeisen verinäytteen ajankohtana.
- Ryhmä 3 (**oranssi** käyrä), 29 potilaalla (7%) CTC-testi oli <3 aikaisessa näytteenotossa (lähtöarvo, viikko 1–2 ja/tai viikko 3–5), mutta nousi CTC-arvoon ≥3 viimeisen verinäytteen ajankohtana.
- Ryhmä 4 (**punainen** käyrä), 24 potilaalla (6%) CTC-testi oli ≥3 kaikkina ajankohtina. Näistä potilaista kolmella (13%) oli vain lähtöarvon verinäyte, yhdellä (4%) vain viikon 3–5 verinäyte ja yhdellä (4%) oli yksi verinäyte ensimmäisen ja viimeisen verinäytteen välillä, jonka CTC-testi oli <3.

Kuva 13: CTC-arvon laskeminen alle kolmeen hoidon alkamisen jälkeen ennakoi pidempää elinaikaa ilman taudin etenemistä metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla



Kuva 13 osoittaa, että metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla, joiden CTC-testi oli ≥3 kaikkina näytteenoton ajankohtina (**ryhmä 4**) oli lyhyin mediaanielinaika ilman taudin etenemistä, ja erosi merkitsevästi verrattuna **ryhmän 3**, **ryhmän 2** ja **ryhmän 1** mediaanielinaikaan ilman taudin etenemistä. Niiden potilaiden mediaanielinajan ero ilman taudin etenemistä, jotka osoittivat CTC-arvon laskua hoidon alkamisen jälkeen (**ryhmä 2**) oli merkitsevästi pitempi verrattuna potilaisiin, jotka osoittivat kohonnutta CTC-arvoa (**ryhmä 3**).

2.3 Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaikaennuste

2.3.1 Kokonaiselinaikaennuste lähtöarvon CTC-tuloksia käyttäen

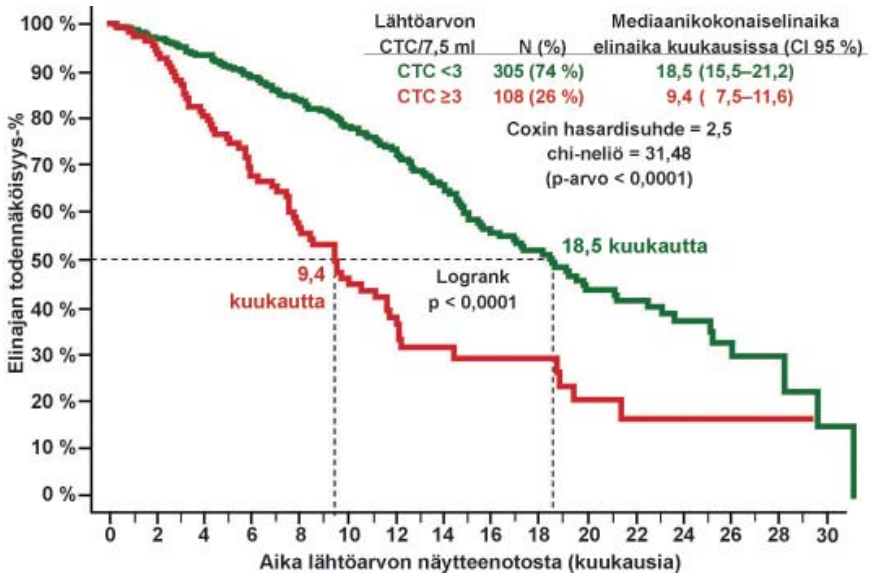
Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavasta 430 potilaasta kuoli 202 potilasta (47%) vielä elossa olevan 228 potilaan (53%) keskimääräisen seuranta-ajan ollessa 12,6 ±6,5 kuukautta (mediaani = 11,0, vaihteluväli = 0,8–30,0). Analyysin aikana yhteensä 124 potilasta (41%) myönteiseen ryhmään (lähtöarvon CTC-testi <3) kuuluvasta 305 potilaasta kuoli verrattuna 68 potilaaseen (63%) kielteisen ryhmään kuuluvasta 108 potilaasta (lähtöarvon CTC-testi ≥3).

Potilaat jaettiin kahteen ryhmään lähtöarvon CTC-tuloksen perusteella Kaplan-Meierin analyysia varten:

- Myönteinen ryhmä (N=305) (kaaviossa **vihreä**) koostui potilaista, joiden CTC-testi oli <3.
- Kielteinen ryhmä (N=108) (kaaviossa **punainen**) koostui potilaista, joiden CTC-testi oli ≥3.

Mediaanikokonaiselinaika oli merkitsevästi pitempi myönteisessä ryhmässä (18,5 kuukautta) verrattuna kielteiseen ryhmään (9,4 kuukautta). Tulokset esitetään **kuvassa 14**.

Kuva 14: Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika lähtöarvon CTC-arvon ollessa <3 tai ≥3 (N=413)

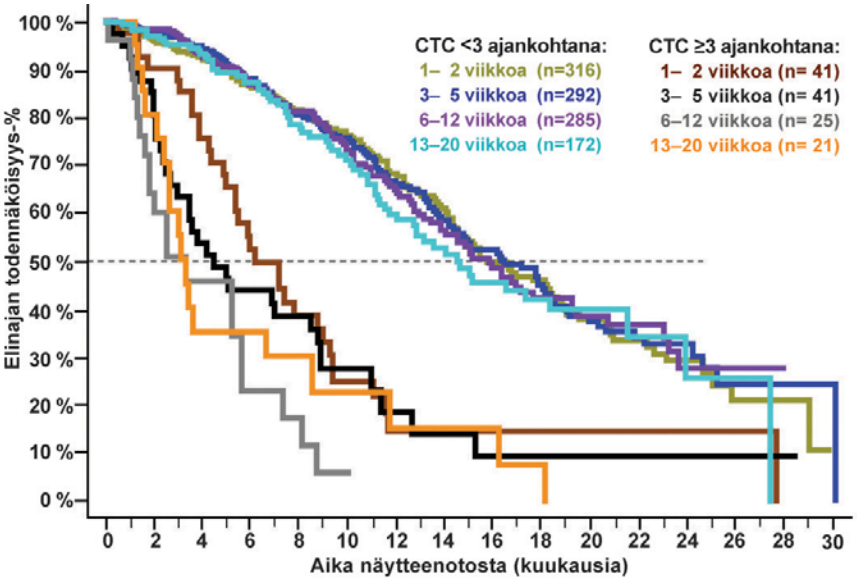


2.3.2 Kokonaiselinaikaennuste seurannan CTC-tuloksia käyttäen

Kaplan-Meierin analyysi molemmista metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavista potilasryhmistä kunakin eri seurantanäytteen ottoajankohtana hoidon alkamisen jälkeen esitetään **kuvassa 15**. Tässä kuvassa esitetään CTC-tuloksen kykyä ennustaa kuoleman ajankohtaa metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavalla 421 potilaalla, joiden CTC-testi oli <3 ja ≥3 viikolla 1–2, viikolla 3-5, viikolla 6–12 ja viikolla 13–20 hoidon alkamisesta. Kokonaiselinajat laskettiin kunkin verinäytteen ottoajankohdasta.

- Myönteisen ryhmän potilaiden (kuvassa **vihreä**, **sininen**, **violetti** ja **turkoosi**) CTC-testi oli <3.
- Kielteisen ryhmän potilaiden (kuvassa **ruskea**, **musta**, **harmaa** ja **oranssi**) CTC-testi oli ≥3.

Kuva 15: Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika CTC-arvon ollessa <3 tai ≥3 seurannan eri aikoina



Taulukossa 15 on yhteenveto kokonaiselinajasta CTC-arvojen ja CTC-kynnyksen ≥3/7,5 ml perusteella kunkin eri verinäytteen ottoajankohtana.

Taulukko 15: Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika CTC-arvon ollessa <3 tai ≥3 eri ajankohtina

1	2	3	4	5	6
Näytteenottoaika Hoidon alkamisen jälkeen	N	≥3 CTC	Mediaanikokonaiselinaika kuukausissa (CI 95%)		Log-rank p-arvo
			CTC <3	≥3 CTC	
Lähtöarvo	413	108 (26%)	18,5 (15,5–21,2)	9,4 (7,5–11,6)	<0,0001
Viikko 1–2	357	41 (11%)	15,7 (14,3–18,4)	6,1 (4,9– 8,9)	<0,0001
Viikko 3–5	333	41 (12%)	16,4 (14,1–18,3)	4,4 (2,6– 8,7)	<0,0001
Viikko 6–12	310	25 (8%)	15,8 (13,8–19,2)	3,3 (1,8– 5,6)	<0,0001
Viikko 13–20	193	21 (11%)	14,6 (12,0–21,5)	3,3 (2,4– 8,5)	<0,0001

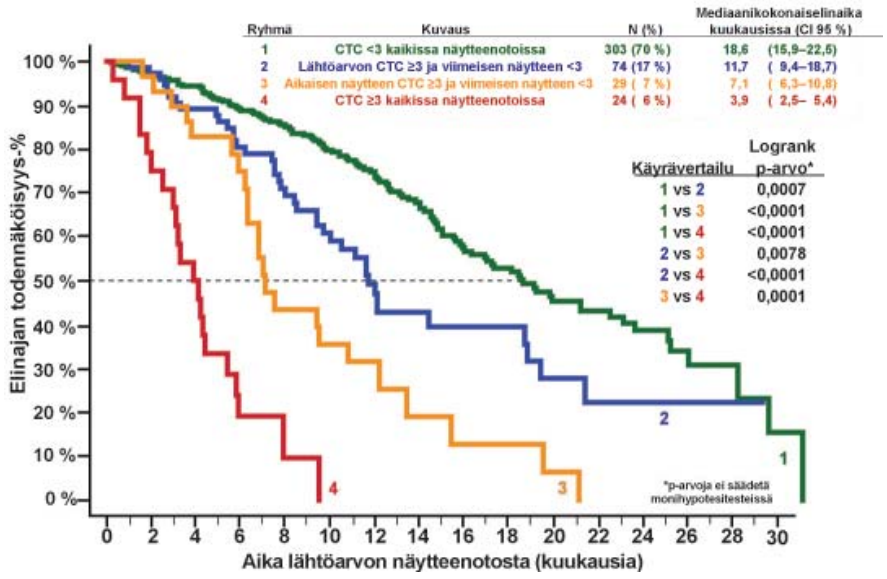
Kuten **kuvassa 15** ja **taulukon 15** sarakkeissa 4 ja 5 osoitetaan, metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla, joiden CTC-testi on ≥3 minä tahansa ajankohtana, on paljon suurempi aikaisemman kuoleman riski kuin potilailla, joiden CTC-testi on <3. Mediaanikokonaiselinaika potilailla, joiden CTC-testi oli <3, vaihteli 14,6–18,5 kuukauden välillä ja oli merkitsevästi pidempi kuin potilaiden, joiden CTC-testi oli ≥3, ja joiden mediaanikokonaiselinaika vaihteli 3,3–9,4 kuukauden välillä.

2.3.3 CTC-arvon laskeminen tai kohoaminen ennakoi parempaa tai huonompaa kokonaiselinaikaennustetta

Kulunut kokonaiselinaika laskettiin lähtöarvon verinäytteen ottoajankohdasta. Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavat potilaat jaettiin neljään ryhmään CTC-tulosten perusteella lähtöarvon ajankohtana, viikolla 1–2, viikolla 3–5, viikolla 6–12 ja viikolla 13–20 hoidon alkamisesta Kaplan-Meierin analyysia varten (**kuva 16**):

- Ryhmä 1 (**vihreä** käyrä), 303 potilaalla (70%) CTC-testi oli <3 kaikkina ajankohtina. Näistä seitsemältä (2%) oli otettu vain lähtöarvon verinäyte, kun taas kahdeksalta (3%) otettiin yksi verinäyte ensimmäisen ja viimeisen verinäytteen välillä, jonka CTC-testi oli ≥3.
- Ryhmä 2 (**sininen** käyrä), 74 potilaalla (17%) CTC-testi oli ≥3 ennen hoidon alkamista, mutta laskenut CTC-arvoon <3 viimeisen verinäytteen ajankohtana.
- Ryhmä 3 (**oranssi** käyrä), 29 potilaalla (7%) CTC-testi oli <3 aikaisessa näytteenotossa (lähtöarvo, viikko 1–2 ja/tai viikko 3–5), mutta nousi CTC-arvoon ≥3 viimeisen verinäytteen ajankohtana.
- Ryhmä 4 (**punainen** käyrä), 24 potilaalla (6%) CTC-testi oli ≥3 kaikkina ajankohtina. Näistä potilaista kolmella (13%) oli vain lähtöarvon verinäyte, yhdellä (4%) vain viikon 3–5 verinäyte ja yhdellä (4%) oli yksi verinäyte ensimmäisen ja viimeisen verinäytteen välillä, jonka CTC-testi oli <3.

Kuva 16: CTC-arvon laskeminen alle kolmeen hoidon alkamisen jälkeen ennakoi pidempää kokonaiselinaikaa, kun taas CTC-arvon kohoaminen vähintään kolmeen ennakoi lyhyempää kokonaiselinaikaa metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla



Kuvassa 16 osoitetaan, että 3 CTC-solun kynnysarvon missä tahansa vaiheessa hoidon alkamisen jälkeen ylittävien metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden todennäköisyys lyhyempään kokonaiselinaikaan on merkitsevästi suurempi. Potilailla, joiden CTC-testi oli ≥3 kaikkina näytteenoton ajankohtina (**ryhmä 4**) oli lyhyin

mediaanikokonaiselinaika, ja erosi merkitsevästi verrattuna **ryhmän 3**, **ryhmän 2** ja **ryhmän 1** mediaanielinaikaan. Potilailla, joiden CTC-testi oli <3 kaikkina ajankohtina(**ryhmä 1**) oli pisin mediaanikokonaiselinaika ja erosi merkitsevästi verrattuna **ryhmän 4**, **ryhmän 3** ja **ryhmän 2** mediaanikokonaiselinaikaan. Kuvassa 16 osoitetaan myös, että potilailla, joilla esiintyi CTC-arvon laskua (**ryhmä 2**), oli merkitsevästi alhaisempi kuolleisuusriski kuin potilailla, joiden CTC-testi kohosi (**ryhmä 3**).

2.3.4 Yksimuuttujainen metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi

Seuraavia parametrejä analysoitiin käyttäen yksimuuttujaista Cox-regressioanalyysia arvioitaessa niiden yhteyttä elinaikaan ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinaikaan: sukupuoli, taudin levinneisyysaste diagnoosin aikana (1–4), aika metastoitumiseen (jatkuva), potilaan ikä (≥65 tai <65), primaaritaudin anatominen kohta (paksusuoli ja peräsuoli, peräsuoli tai paksusuoli), ECOG-suoritusluokka ennen hoidon alkamista (0–2), hoitomuoto (1., 2. tai 3.), maksan metastoituminen (kyllä tai ei), hoitotyyppi (bevasitsumabi, irinotekaani, ja/tai oksaliplatiini sisällytetty tai ei), lähtöarvon CTC-arvot (≥3 tai <3/7,5 ml) ja seurannan CTC-arvot viikolla 1–2, viikolla 3–5, viikolla 6–12 ja viikolla 13–20 hoidon alkamisesta (≥3 tai <3/7,5 ml). **Taulukossa 16** esitetään tämän analyysin tulokset, Coxin hasardisuhde (HR) ja siihen liittyvä p-arvo (Waldin testillä) sekä kussakin arvioinnissa olevien potilaiden lukumäärä.

Taulukko 16: Yksimuuttujainen metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi

Parametri	Luokat		Kolorektaali-syöpäpotilaat, lkm	Elinaika ilman taudin etenemistä, riski lähtöarvosta		Kokonaiselinaika, riski lähtöarvosta	
	Positiivinen	Negatiivinen		HR	p-arvo	HR	p-arvo
Sukupuoli	Mies (1)	Nainen (0)	430	1,01	0,944	1,23	0,156
Levinneisyysaste ensisijaisessa diagnoosissa	4 vs. 3 vs. 2 vs. 1		407	0,98	0,734	1,09	0,330
Aika metastaasiin	Aika vuosina		428	1,00	0,901	0,92	0,121
Ikä lähtöarvon verinäytteen ottoaikana	≥65 vuotta	<65 vuotta	430	1,65	<0,001	1,82	<0,001
Primaaritaudin anatominen kohta	Paksusuoli ja peräsuoli (2) vs. peräsuoli (1) vs. paksusuoli (0)		429	1,03	0,733	1,02	0,866
Lähtöarvon ECOG-suoritusluokka	2 vs. 1 vs. 0		414	1,32	0,002	1,65	<0,001
Hoitomuoto	3 vs. 2 vs. 1		430	2,04	<0,001	1,63	<0,001
Maksan metastaasit	Kyllä	Ei	430	0,86	0,225	1,23	0,198
Bevasitsumabi	Kyllä	Ei	405	0,54	<0,001	0,62	0,001
Irinotekaani	Kyllä	Ei	405	1,51	0,001	1,39	0,029
Oksaliplatiini	Kyllä	Ei	405	0,53	<0,001	0,69	0,008
Lähtöarvon CTC-testi	≥3	<3	413	1,59	<0,001	2,48	<0,001
CTC-testi viikolla 1–2	≥3	<3	357	2,02	<0,001	3,23	<0,001
CTC-testi viikolla 3–5	≥3	<3	334	2,19	<0,001	4,23	<0,001
CTC-testi viikolla 6–12	≥3	<3	314	4,59	<0,001	10,88	<0,001
CTC-testi viikolla 13–20	≥3	<3	203	5,07	<0,001	4,88	<0,001

2.3.5 Monimuuttujainen metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi

Monimuuttujaiset Cox-regressioanalyysit suoritettiin, ja niiden perusteella arvioitiin riippumattoman CTC-arvon kykyä ennakoida elinaikaa säätämällä tiettyjen tärkeiden, yksimuuttujaisissa analyyseissä tilastollisesti merkitsevien kliinisten tekijöiden vaikutuksia. CTC-arvon todettiin oleva vahva ennuste elinaikaan ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinaikaan (**taulukko 17**).

Taulukko 17: Monimuuttujainen metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi

Muuttuja	N	Elinaika ilman taudin etenemistä, riski lähtöarvosta		Kokonaiselinaika, riski lähtöarvosta	
		Hasardisuhde	p-arvo	Hasardisuhde	p-arvo
Lähtöarvon CTC (<3 vs. ≥3)	373	1,76	<0,001	2,46	<0,001
Ikä lähtöarvon ajankohtana (<65 vs. ≥65)		1,47	0,002	1,84	<0,001
Lähtöarvon ECOG-suoritusluokka (0 vs. 1 vs. 2)		1,16	0,107	1,48	0,001
Hoitomuoto (1. vs. 2. vs. 3.)		1,59	<0,001	1,41	0,009
Bevasitsumabi (ei vs. kyllä)		0,65	0,001	0,68	0,021
Irinotekaani (ei vs. kyllä)		0,76	0,156	1,25	0,363
Oksaliplatiini (ei vs. kyllä)		0,57	0,002	1,00	0,984
Viikon 1–2 CTC (<3 vs. ≥3)	321	1,76	0,003	2,77	<0,001
Ikä lähtöarvon ajankohtana (<65 vs. ≥65)		1,53	0,001	1,85	<0,001
Lähtöarvon ECOG-suoritusluokka (0 vs. 1 vs. 2)		1,26	0,025	1,54	0,001
Hoitomuoto (1. vs. 2. vs. 3.)		1,76	<0,001	1,62	0,001
Bevasitsumabi (ei vs. kyllä)		0,66	0,003	0,77	0,156
Irinotekaani (ei vs. kyllä)		0,67	0,066	1,25	0,402
Oksaliplatiini (ei vs. kyllä)		0,53	0,002	0,97	0,904
Viikon 3–5 CTC (<3 vs. ≥3)	302	2,35	<0,001	4,54	<0,001
Ikä lähtöarvon ajankohtana (<65 vs. ≥65)		1,58	0,001	2,06	<0,001
Lähtöarvon ECOG-suoritusluokka (0 vs. 1 vs. 2)		1,16	0,149	1,33	0,032
Hoitomuoto (1. vs. 2. vs. 3.)		1,74	<0,001	1,65	0,001
Bevasitsumabi (ei vs. kyllä)		0,68	0,007	0,86	0,410
Irinotekaani (ei vs. kyllä)		0,58	0,012	0,99	0,966
Oksaliplatiini (ei vs. kyllä)		0,47	<0,001	0,88	0,594
Viikon 6–12 CTC (<3 vs. ≥3)	279	3,04	<0,001	9,43	<0,001
Ikä lähtöarvon ajankohtana (<65 vs. ≥65)		1,43	0,013	1,73	0,005
Lähtöarvon ECOG-suoritusluokka (0 vs. 1 vs. 2)		1,30	0,027	1,53	0,004
Hoitomuoto (1. vs. 2. vs. 3.)		1,73	<0,001	1,20	0,282
Bevasitsumabi (ei vs. kyllä)		0,61	0,001	0,82	0,337
Irinotekaani (ei vs. kyllä)		0,78	0,258	1,47	0,181
Oksaliplatiini (ei vs. kyllä)		0,62	0,020	1,35	0,278
Viikon 13–20 CTC (<3 vs. ≥3)	186	4,50	<0,001	4,97	<0,001
Ikä lähtöarvon ajankohtana (<65 vs. ≥65)		1,26	0,218	1,55	0,061
Lähtöarvon ECOG-suoritusluokka (0 vs. 1 vs. 2)		1,13	0,417	1,13	0,526
Hoitomuoto (1. vs. 2. vs. 3.)		1,68	0,004	1,12	0,628
Bevasitsumabi (ei vs. kyllä)		0,68	0,058	0,89	0,655
Irinotekaani (ei vs. kyllä)		0,73	0,311	1,20	0,636
Oksaliplatiini (ei vs. kyllä)		0,65	0,135	1,31	0,477

2.4 CTC-testin käyttäminen metastaattisen kolorektaalisyövän kliinisen tilan monitorointiin

2.4.1 Elinajan, CTC-testin ja kuvantamista käyttävän taudinarvioinnin välinen suhde

Radiologinen kuvantaminen on yksi ensijaisesti käytetyistä taudin tilaa ja hoitovastetta määrittävistä menetelmistä metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla. Kuvantamisen ja CTC-testin määrittämien kliinisten tilojen välinen suhde määritettiin vertaamalla kahtena eri ajankohtana mitattuja CTC-arvoja ja kuvia 1) todelliseen kliiniseen vastemuuttujaan kokonaiselinaikaan ja 2) toisiinsa.

2.4.2 CTC-testi

Aiemmat tiedot ovat osoittaneet, että metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla, joiden CTC-testi oli ≥3 7,5 ml kokoverta kohti millä tahansa seurantakäynnillä hoidon alkamisesta, taudin eteneminen ja elinajan lyheneminen oli todennäköisesti huomattavampi verrattuna potilaisiin, joiden CTC-testi oli <3 7,5 ml kokoverta kohti. Hoidon alkamisesta 3–5 viikon kuluttua saadut CTC-tulokset sekä yhden kuukauden (±) sisällä kuvantamistutkimuksesta saadut CTC-tulokset luokiteltiin myönteisiksi (CTC-testi <3) ja kielteisiksi (CTC-testi ≥3). Jos useampi kuin yksi CTC-testi saatiin yhden kuukauden (±) sisällä kuvantamistutkimuksesta, lähempänä kuvantamispäivää saatua CTC-tulosta käytettiin arviointiin.

2.4.3 Kuvantaminen

Kullakin metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavalla potilaalla oli oltava mitattavissa oleva tauti, ts. vähintään 2 cm pitkä leesio ja enintään yhteensä 10 kyseisen tyyppistä leesiota. Potilasta hoitava onkologi määritti kunkin potilaan kuvantamismenetelmän voimassa olevien hoitostandardien mukaisesti. Joko rintakehän, vatsan tai lantion CT-tai MK-kuva otettiin siten, että kaikista leesioista saatiin lähtöarvon kuva ja samaa kuvantamismenetelmää käytettiin kaikissa sitä seuraavissa kuvantamistutkimuksissa. Sertifioitu radiologi tulkitsi kuvat tutkimukseen osallistuvassa tutkimuskeskuksessa käyttäen yksiulotteisia RECIST-kriteerejä ja luokitellen jokaisen taudin seurantatestin joko täydelliseksi vasteeksi (CR), osittaiseksi vasteeksi (PR), stabiiliksi taudiksi (SD) tai eteneväksi taudiksi (PD).

Kukin potilas kuvattiin vähintään kahtena eri ajankohtana ja enintään 8 ajankohtana. Nämä tutkimukset käsittivät lähtöarvon kuvan, sitä seuraavat kuvat 2–3 kuukauden välein (6–12 viikon välein) ja viimeinen kuvantamistutkimus ennen kuin tutkimus loppui potilaan osalta. Kunkin potilaan kuvantamistutkimuksista lähetettiin jäljennös kunkin tutkimuskeskuksen tutkimuskoordinaattorille kliinisten potilastietojen arkistoon.

Arvioitavasta metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavasta 430 potilaasta 28 potilaalle (7%) ei suoritettu seurantakuvantamista, 18 potilasta (4%) kuoli ennen kuin seurantakuvantaminen voitiin suorittaa ja 384 potilaalle (89%) suoritettiin yksi tai useampi seurantakuvantaminen, jotka arvioitiin RECIST-kriteerien mukaan. Ensimmäisen seurantakuvantamisen aikana 384 potilaasta 4 potilasta (4%) osoittivat täydellistä vastetta, 117 potilasta (31%) osittaista vastetta, 186 potilaan (48%) tauti oli stabiili ja 77 potilaan (20%) tauti oli etenevä. Tämän tutkimuksen analyysissa ennen seurantakuvantamista kuolleiden potilaiden katsottiin sairastaneen etenevää tautia.

Ensimmäisessä taudin seurantatestissä hoitovaste myönteisessä ryhmässä määritettiin stabiiliksi taudiksi (SD), osittaiseksi vasteeksi (PR) tai täydelliseksi vasteeksi (CR) RECIST-kriteerien mukaan (etenemätön tauti) ja kielteisessä ryhmässä eteneväksi taudiksi (PD) tai kuolemaksi.

2.4.4 Elinajan suhde kuvantamistutkimukseen ja CTC-testiin

Erillisissä Kaplan-Meier-analyyseissa verrattiin metastoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaikaa myönteisen (CTC-testi <3) ja kielteisen (CTC-testi ≥3) ryhmän välillä käyttäen kahden eri ajankohdan CTC-tuloksia ja ensimmäisen seurannan kuvantamistutkimusta. Käyttäen ensimmäisen, viikolla 9,1 (±2,9 viikkoa) suoritetun seurantakuvantamisen tuloksia (mediaani = 8,6 viikkoa) hoidon alkamisen jälkeen (ts. lähtöarvon verinäytteenoton jälkeen), mediaanielinaika etenemätöntä tautia sairastavien 307 potilaan (70%) kesken määritettiin olevan 19,1 kuukautta (95% CI 17,0–23,1) (**kuva 17, taulukko 18**) kuvantamistulosten perusteella. Yhteensä 95 potilaan (24%), joilla määritettiin olevan etenevä tauti kuvantamistulosten perusteella, mediaanielinaika oli 5,8 kuukautta (95% CI = 4,4–7,7).

Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavat 320 potilasta kuvattiin ennen hoidon alkamista ja sen jälkeen, tai he kuolivat ennen seurantakuvantamista ja heidän CTC-arvonsa oli arvioitu viikolla 3–5 hoidon alkamisesta (keskiarvo = 3,8 ±0,7 viikkoa lähtöarvon verinäytteestä, mediaani = 4,0 viikkoa). Myönteisen CTC-tuloksen omaavan (CTC-testi <3) 282 potilaan (88%) mediaanielinaika oli 17,3 kuukautta (95% CI = 15,0–19,5 kuukautta) (**kuva 18, taulukko 18**). Kielteisen tuloksen omaavan (CTC-testi ≥3) 38 potilaan (12%) mediaanielinaika oli 5,4 kuukautta (95% CI = 3,6–9,4 kuukautta).

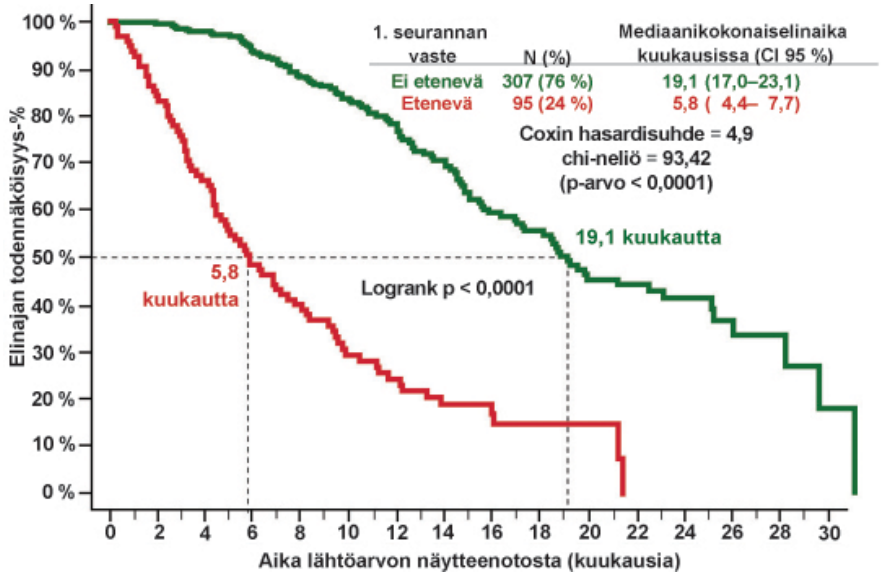
Määritettäessä johtivatko lähempänä kuvantamisajankohtaa suoritetut CTC-testit samoihin elinaikaennusteisiin verrattuna noin 4 viikkoa hoidon alkamisesta suoritettuihin CTC-testeihin, ainoastaan CTC-testit, jotka suoritettiin yhden kuukauden (±) sisällä ensimmäisestä seurantakuvantamisesta (**kuva 19, taulukko 18**) analysoitiin. 364 potilaalle 402 potilaasta (91%) suoritettiin CTC-testi yhden kuukauden sisällä ensimmäisestä seurantakuvantamisesta, joka suoritettiin 9,0 viikkoa ±2,9 viikkoa (mediaani = 8,5 viikkoa) hoidon alkamisesta. Myönteisen CTC-ryhmän 335 potilaan (92%) mediaanielinaika oli 17,2 kuukautta (95% CI 15,0–19,2). Kielteisen CTC-ryhmän 29 potilaan (8%) mediaanielinaika oli 5,4 kuukautta (95% CI 3,2–7,5 kuukautta). Nämä tiedot osoittavat, että molempina ajankohtina suoritetut CTC-arvioinnit tuottavat samantyyppiset tulokset kuin kuvantaminen noin 9 viikon kuluttua hoidon alkamisesta.

Kun monimuuttujaisessa Cox-regressioanalyysissa säädetään kuvantamista, tämä tutkimus osoittaa, että sekä CTC-testi että kuvantaminen viikolla 6–12 liittyvät erikseen kokonaiselinaikaan, mutta että CTC-testi (säädetty hasardisuhde: 7,9 (4,6–13,6)) on vahvempi ennuste kuin kuvantaminen (säädetty hasardisuhde: 3,1 (2,1–4,6)).

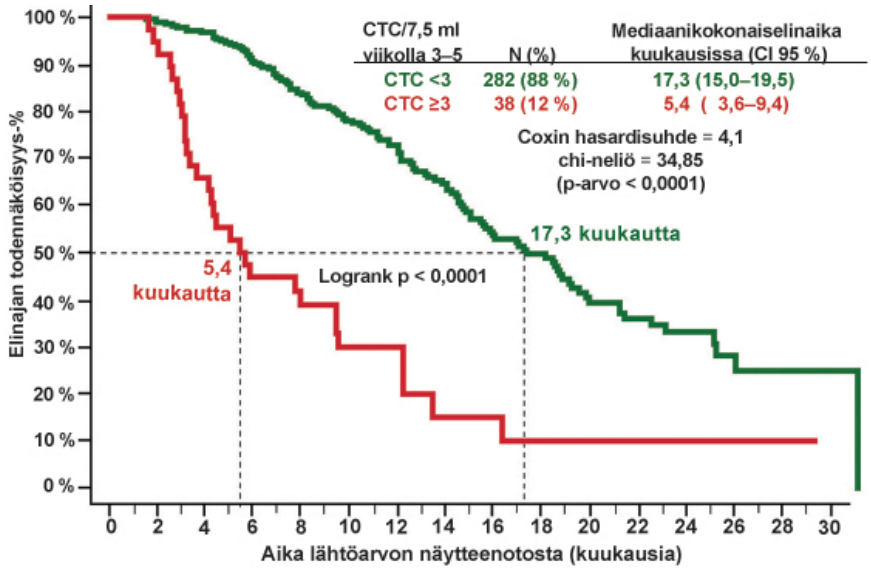
Taulukko 18: Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika ja CTC-testi noin yhden kuukauden kuluttua hoidon alkamisesta ja yhden kuukauden sisällä radiologisesta arvioinnista

	N	Mediaanielinaika kuukausissa (CI 95%)
A. Kuvantaminen	402	
Myönteinen (ei etenevä)	307 (76%)	19,1 (17,0–23,1)
Kielteinen (etenevä)	95 (24%)	5,8 (4,4– 7,7)
B. Viikon 3–5 CTC-testi	320	
Myönteinen (CTC <3)	282 (88%)	17,3 (15,0–19,5)
Kielteinen (CTC ≥3)	38 (12%)	5,4 (3,6– 9,4)
C. CTC-testi (±1 kk kuvantamisesta)	364	
Myönteinen (CTC <3)	335 (92%)	17,2 (15,0–19,2)
Kielteinen (CTC ≥3)	29 (8%)	5,4 (3,2– 7,5)

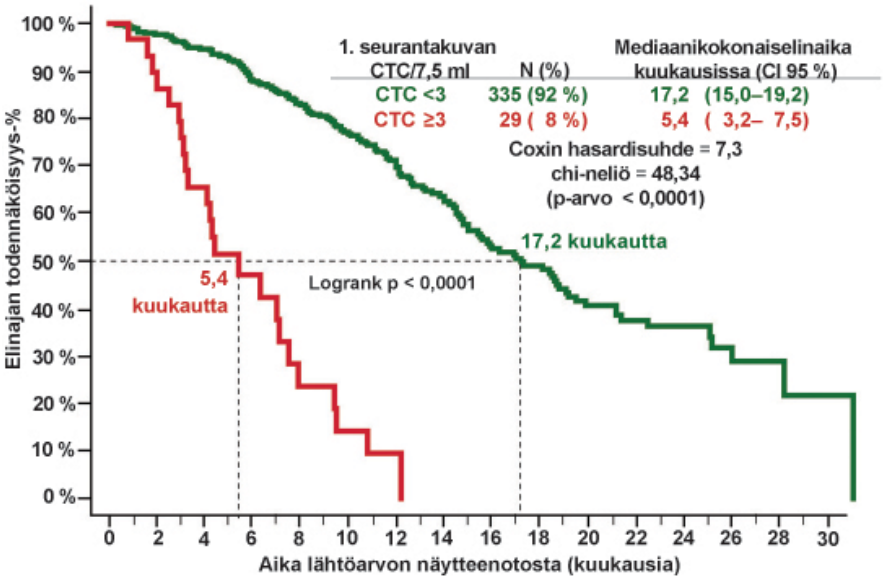
Kuva 17: Radiologisten arviointien ja CTC-testien korreloituminen kokonaiselinajassa: Etenemätöntä tai etenevää metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika ensimmäisessä seurantakuvantamis-tutkimuksessa (N=402)



Kuva 18: Radiologisten arviointien ja CTC-testien korreloituminen kokonaiselinajassa: Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika CTC-arvon ollessa <3 tai ≥3 ensimmäisessä seurannassa hoidon alkamisen jälkeen (N=320)



Kuva 19: Radiologisten arviointien ja CTC-testien korreloituminen kokonaiselinajassa: Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika CTC-arvon ollessa <3 tai ≥3 ensimmäisen (±1) kuukauden aikana ensimmäisen seurantakuvantamisen tai kuoleman jälkeen (N=364)



2.4.5 CTC-testin ja radiologisen monitoroinnin välinen yhtäpitävyys metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla

Kuten edellä on mainittu, kuvantamistutkimukset ovat huomattava osa nykyistä hoitostandardia ja niiden perustella määritetään taudin eteneminen ja hoitovaste metastaattisen kolorektaalisyövän hoidossa. CTC-tulosten tehokkuuden tukemiseksi edelleen näiden kliinisten arviointien tekemisessä tehtiin kaksi tabulointia yhtäpitävistä ja ristiriitaisista havainnoista CTC-arvojen ja radiologisten kuvien välillä.

Hoitovaste myönteisessä ryhmässä määritettiin stabiiliksi taudiksi (SD), osittaiseksi vasteeksi (PR) tai täydelliseksi vasteeksi (CR) RECIST-kriteerien mukaan (etenemätön tauti) ja kielteisessä ryhmässä eteneväksi taudiksi (PD) tai kuolemaksi. Ennen seurantakuvantamista kuolleesta 18 potilaasta 10 potilaalta oli otettu seurantaverinäyte 30 päivän sisällä kuolemasta ja näiden 10 potilaan tauti luokiteltiin eteneväksi (PD) näissä vertailuissa.

Kuvantamistutkimuksesta yhden (±) kuukauden sisällä saadut CTC-arvot luokiteltiin myönteisiksi (CTC-testi <3) ja kielteisiksi (CTC-testi ≥3). Jos useampi kuin yksi CTC-testi saatiin yhden kuukauden (±) sisällä kuvantamistutkimuksesta, lähempänä kuvantamispäivää saatua CTC-tulosta käytettiin arviointiin. Tässä analyysissä käytettiin kaikkia saatavana olevia verinäytteitä, jotka voitiin täsmätä kuvantamistutkimuksien kanssa, ei ainoastaan niitä, jotka valittiin määrätyistä ajankohdista kuten edellä olevassa kohdassa 2.1 kuvataan.

Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavalla 366 potilaalla oli CTC-tulos yhden kuukauden sisällä kuvantamistutkimuksesta tai kuolemasta. Tämän potilaslähtöisen CTC-arvon ja kuvantamisen välisen vertailun tulos esitetään **taulukossa 19**.

Taulukko 19: Potilaslähtöinen vertailu CTC-testin ja kuvantamisen välillä, metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavat potilaat

1. seurantakuvantamisen vaste	CTC-testi ±1 kuukauden sisällä kuvantamisesta tai kuolemasta		Yhteensä
	<3 CTC / 7,5 ml	≥3 CTC / 7,5 mL	
Etenemätön tauti	272	13	**285**
Etenevä tauti	65	16	**81**
Yhteensä	**337**	**29**	**366**

Mittaus	Arvio	Alempi 95% CI	Ylempi 95% CI
Positiivinen yhtäpitävyys-%	20%	12%	30%
Negatiivinen yhtäpitävyys-%	95%	92%	98%
Positiivinen ennakoiva arvo	55%	36%	74%
Negatiivinen ennakoiva arvo	81%	76%	85%
Yleinen yhtäpitävyys	79%	74%	83%
Ristitulosuhde	5,2	2,4	11,2

Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavalle 384 potilaalle, joilla oli yksi tai useampia kuvantamistutkimuksia, suoritettiin yhteensä 911 kuvantamistutkimusta, jotka aikaansaivat käyttökelpoisen radiologisen vasteen. Näistä 911 kuvantamistutkimuksesta yhteensä 805 kuvantamistutkimuksella (88%) oli CTC-tulos, joka oli saatu yhden (±) kuukauden sisällä kuvantamistutkimuksesta. Ennen seurantakuvantamista kuolleesta 18 potilaasta 10 potilaalta oli otettu seurantaverinäyte 30 päivän sisällä kuolemasta ja näiden 10 potilaan tauti luokiteltiin eteneväksi (PD) näissä vertailuissa. Tämän havaintolähtöisen CTC-arvon ja kuvantamisen (tai kuoleman) välisen 815 havaintoon perustuvan vertailun tulos esitetään **taulukossa 20**.

Taulukko 20: Havaintolähtöinen vertailu CTC-testin ja kuvantamisen välillä, metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavat potilaat

Kunkin seurantakuvantamisen vaste	CTC-testi ±1 kuukauden sisällä kuvantamisesta tai kuolemasta		Yhteensä
	<3 CTC / 7,5 ml	≥3 CTC / 7,5 mL	
Etenemätön tauti	597	33	**630**
Etenevä tauti	147	38	**185**
Yhteensä	**744**	**71**	**815**

Mittaus	Arvio	Alempi 95% CI	Ylempi 95% CI
Positiivinen yhtäpitävyys-%	21%	15%	27%
Negatiivinen yhtäpitävyys-%	95%	93%	96%
Positiivinen ennakoiva arvo	54%	41%	65%
Negatiivinen ennakoiva arvo	80%	77%	83%
Yleinen yhtäpitävyys	78%	75%	81%
Ristitulosuhde	4,7	2,8	7,7

Sarjallisissa havainnoissa ainoastaan vähäinen määrä etenemättömän ja etenevän taudin välisistä kuvantamistuloksista täsmäsi välillä <3 ja ≥3/7,5 ml olevien vastaavien CTC-tulosten kanssa.

Koska aiempien ajankohtien CTC-tulosten ennustava arvo vastasi kuvantamisajankohdan CTC-tuloksia (**kuva 18** ja **kuva 19**), potilaslähtöinen vertailu suoritettiin käyttäen hoidon alkamisesta noin 9 viikon kuluttua suoritetun ensimmäisen seurantakuvantamisen tuloksia ja hoidon alkamisesta noin 4 viikon kuluttua saatuja CTC-tuloksia. Yhteensä 320 potilaalla 402 potilaasta (80%) oli CTC-tulos 3–5 viikon jälkeen hoidon alkamisesta. Tämän potilaslähtöisen CTC-arvon ja aiemman ajankohdan kuvantamisen välisen vertailun tulos esitetään **taulukossa 21**.

Taulukko 21: Potilaslähtöinen vertailu CTC-testin ja kuvantamisen välillä, metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavat potilaat

1. seurantakuvantamisen vaste	Viikon 3–5 CTC-testi hoidon alkamisen jälkeen		Yhteensä
	<3 CTC / 7,5 ml	≥3 CTC / 7,5 mL	
Etenemätön tauti	228	18	**246**
Etenevä tauti	54	20	**74**
Yhteensä	**282**	**38**	**320**

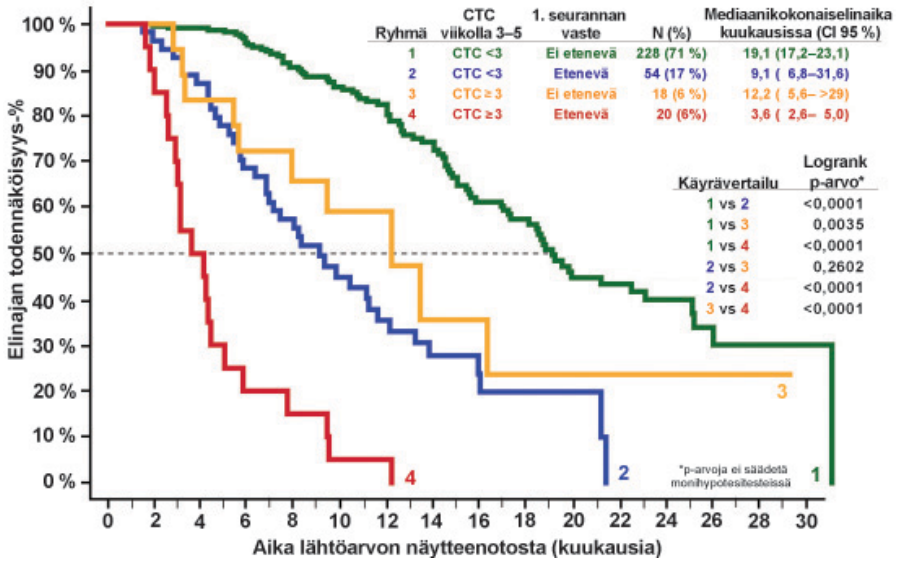
Mittaus	Arvio	Alempi 95% CI	Ylempi 95% CI
Positiivinen yhtäpitävyys-%	27%	17%	39%
Negatiivinen yhtäpitävyys-%	93%	89%	96%
Positiivinen ennakoiva arvo	53%	36%	69%
Negatiivinen ennakoiva arvo	81%	76%	85%
Yleinen yhtäpitävyys	78%	73%	82%
Ristitulosuhde	4,7	2,3	9,5

2.4.6 CTC-testi kuvantamisen lisänä

CTC-tulosten ja kuvantamisen välinen yleinen yhtäpitävyys oli hyvä (noin 78%), mutta noin 22% metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden tuloksista ei ollut yhtäpitäviä. Koska CTC-testien tietoja on tarkoitus käyttää yhdessä muiden diagnostisten menetelmien kanssa hoitopäätösten tekemiseen, noin 3–5 viikkoa hoidon alkamisesta suoritettua CTC-testiä ja seuraavien ryhmien kuvantamista verrattiin kokonaiselinaikaan sen määrittämiseksi, mitkä eriävistä tuloksista parhaiten heijastivat potilaan ennustetta (**kuva 20**):

- Ryhmä 1 (**vihreä** käyrä), 228 potilasta (71%), joiden CTC-testi <3 viikolla 3–5 ja etenemätön tauti.
- Ryhmä 2 (**sininen** käyrä), 54 potilasta (17%), joiden CTC-testi <3 viikolla 3–5 ja etenevä tauti.
- Ryhmä 3 (**oranssi** käyrä), 18 potilasta (6%), joiden CTC-testi ≥3 viikolla 3–5 ja etenemätön tauti.
- Ryhmä 4 (**punainen** käyrä), 20 potilasta (6%), joiden CTC-testi ≥3 viikolla 3–5 ja etenevä tauti.

Kuva 20: Metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika ryhmissä 1, 2, 3 ja 4 käyttäen viikon 3–5 CTC-arvoa ja (n=320) ja ensimmäisessä seurantakuvantamistutkimuksessa määritettyä taudin tilaa



Tässä tutkimuksessa CTC–arvo on vahva ja riippumaton kokonaiselinajan ennakoija. Tutkimustulokset osoittivat, että CTC-tulosten ja radiologisten arviointien yhdistelmä antaa kaikista täsmällisimmän ennusteen.

3 Metastaattista eturauhassyöpää sairastavat potilaat (MPC)

Monikeskuksisessa prospektiivisessa kliinisessä tutkimuksessa määritettiin voidaanko CTC-solujen esiintyvyyden perusteella ennakoida taudin etenemistä ja elinaikaa. Tähän tutkimukseen otetut metastaattista eturauhassyöpää sairastavat potilaat määritettiin omaavan kaksi kohonnutta peräkkäistä seerumin PSA-pitoisuutta viitetasoon verrattuna vakiotyyppisestä hormonihoidosta huolimatta. Näiden potilaiden syöpää kuvataan yleisesti androgeenista riippumattomaksi, hormoniresistentiksi tai kastraatioresistentiksi eturauhassyöväksi. Tutkimukseen otettiin yhteensä 231 metastaattista eturauhassyöpää sairastavaa potilasta, joilla todettiin kohoavaa PSA-pitoisuutta

vakiotyyppisestä hormonihoidosta huolimatta ja joilla aloitettiin uusi hoitomuoto. Kliiniset tiedot analysoitiin hoitoaikomuksen (intent-to-treat) perusteella. Potilaiden väestötiedot esitetään **taulukossa 22**.

Taulukko 22: Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden (MPC) väestötiedot

Luokka	Keskiarvo ± keskihajonta (mediaani)	Tutkimushenkilöitä yhteensä
Ikä lähtöarvon ajankohtana (vuosissa)	70 ± 9 (70)	**231**
Ennen hoitoa:		
PSA (ng/ml)	547 ± 1616 (144)	**231**
Hemoglobiini (g/dl)	12,3 ±1,6 (12,4)	**221**
Alkalifosfataasi (AlkPhos) (IU/ml)	235 ± 271 (144)	**223**
Laktaattidehydrogenaasi (LDH) (IU/ml)	293 ± 228 (224)	**219**
Albumiini (g/dl)	3,9 ±2,6 (3,8)	**214**
	Luokkien kuvaukset	**Tutkimushenkilöitä yhteensä (%)**
Rotu	Valkoihoinen Mustaihoinen Muu	209 (90%) 17 (7%) 5 (3%)
Lähtöarvon ECOG-suoritusluokka	0 1 2 Ei tiedetä	101 (44%) 100 (43%) 21 (9%) 9 (4%)
Gleasonin luokitus	≥5 6 7 8 ≥9 Ei tiedetä	18 (8%) 28 (12%) 63 (27%) 45 (20%) 54 (23%) 23 (10%)
Levinneisyysaste ensisijaisessa diagnoosissa	1 2 3 4 Ei tiedetä	14 (6%) 30 (13%) 58 (25%) 19 (8%) 110 (48%)
Hoitomuoto	1. 2. ≥3.	154 (67%) 38 (16%) 39 (17%)
Taxotere nykyisessä hoitomuodossa?	Ei Kyllä Ei tiedetä	67 (29%) 162 (70%) 2 (1%)
Luun metastaasi	Negatiivinen Positiivinen Ei tiedetä	20 (8%) 207 (90%) 4 (2%)
Mitattavissa oleva tauti	Ei Kyllä Ei tiedetä	142 (62%) 88 (38%) 1 (0%)
Sisäelimen metastaasi	Ei Kyllä Ei tiedetä	141 (61%) 89 (39%) 1 (0%)

Lähtöarvon CTC-testi määritettiin ennen uuden kemoterapiahoidon alkamista. Seuraavat ajankohdat valittiin arviointiin: lähtöarvo (ennen hoidon alkamista), viikko 2–5 (14–41 päivää lähtöarvosta), viikko 6–8 (42–62 päivää lähtöarvosta), viikko 9–12 (63–90 päivää lähtöarvosta) ja viikko 13–20 (91–146 päivää lähtöarvosta) hoidon alkamisen jälkeen. Jos useampi kuin yksi verinäyte otettiin määrättyinä ajankohtina, kauimpana lähtöarvoa olevaa verinäytettä käytettiin kyseisen ajankohdan CTC-tuloksena.

3.1 CTC-solujen esiintyvyys

Kultakin arviointikelpoiselta metastaattista eturauhassyöpää sairastavalta 231 potilaalta otettiin lähtöarvon verinäyte. Näistä 221 potilaalta otettiin yksi tai useampia seurantaverinäytteitä hoidon alkamisen jälkeen. Kymmenestä metastaattista eturauhassyöpää sairastavasta potilaasta, joilta otettiin vain lähtöarvon verinäyte, kolme kuoli ennen seurantaverinäytteen ottoajankohtaa, yhden tauti eteni ja hänet lähetettiin saattokotiin, yksi keskeytti kemoterapian lonkkamurtuman vuoksi, yksi potilas muutti paikkakunnalta, kolme kieltäytyi antamasta seurantaverinäytteitä ja yksi keskeytti tutkimuksen omasta tahdostaan. Jäljellä olevista potilaista 214 potilaalta otettiin seurantaverinäytteet viikolla 2–5, 171 potilaalta viikolla 6–8, 158 potilaalta viikolla 9–12 ja 149 potilaalta viikolla 13–20 hoidon alkamisen jälkeen.

Metastaattisen eturauhassyövän eteneminen määritetään ensijaisesti PSA-pitoisuuden muutoksien perusteella. Tässä tutkimuksessa tutkimuskeskukset määrittivät taudin etenemisen käyttäen PSA-pitoisuutta, kuvantamista

ja/tai kliinisiä merkkejä ja oireita. Lähtöarvon analyysia varten elinaika ilman taudin etenemistä mitattiin lähtöarvon verinäytteestä taudin etenemiseen tai kuolemaan, kokonaiselinaika mitattiin lähtöarvon verinäytteestä kuolemaan tai viimeiseen kontaktiin potilaan kanssa. Seuranta-analyyseissä elinaika ilman taudin etenemistä mitattiin seurantaverinäytteen ottoajankohdasta diagnosoituun taudin etenemiseen tai kuolemaan, ja kokonaiselinaika mitattiin seurantaverinäytteen ottoajankohdasta kuolemaan tai viimeiseen kontaktiin potilaan kanssa. Potilaat, joiden tauti eteni ennen verinäytteen ottoajankohtaa suljettiin pois elinajan analyysistä ilman taudin leviämistä kyseisen ajankohdan ja kaikkien sitä seuraavien verinäytteiden ottoajankohtien osalta. Potilaat, joilla ei ollut elinajan seurantaa arvioitavan verinäytteen ottoajankohdan jälkeen, suljettiin pois kyseisen ajankohdan elinajan analyysistä ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinajan analyysistä. **Taulukossa 23** esitetään kunakin ajankohtana elinaika-analyyseista poissuljetut potilaat ja poissulkemisen perusteet.

Taulukko 23: Elinaika-analyysista ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinaika-analyysista poissuljetut metastaattista eturauhassyöpää sairastavat potilaat

Verinäytteen ajoitus	Arviointikelvottomat metastaattista eturauhassyöpää sairastavat potilaat:					Arviointikelpoisia metastaattista kolorektaalisyöpää sairastavia potilaita yhteensä	
	Elinaika ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinaika				Vain elinaika ilman taudin etenemistä		
	Veri-näytettä ei otettu	Verinäyte otettiin 1–7 päivän kuluttua hoidon antamisesta	Ei seurantaa verinäytteen ottopäivän jälkeen	Ei tuloksia tai arviointi-kelvottomat CTC-tulokset	Verinäyte otettu taudin etenemispäivän jälkeen	Elinaika ilman taudin etene-mistä	Kokonais-elinaika
Lähtöarvo	0	6	0	6	0	219	219
Viikko 2–5	17	0	0	11	4	199	203
Viikko 6–8	60	0	0	8	22	141	163
Viikko 9–12	73	1	0	8	15	134	149
Viikko 13–20	82	0	1	5	27	116	143

Lähtöarvon ja seurannan verinäytteistä saadut CTC-tulokset viikolla 2–5, viikolla 6–8, viikolla 9–12 ja viikolla 13–20 hoidon alkamisesta luokiteltiin myönteisiksi (CTC-testi <5) tai kielteisiksi (CTC-testi ≥5). Väestötietojen taulukossa annetut ja analyyseissä käytetyt PSA-, alkalifosfataasi- ja LDH-tasot mitattiin keskuslaboratoriossa seeruminäytteistä, jotka otettiin samaan aikaan kuin CTC-testissä käytetyt verinäytteet. Taulukossa annetut ja analyyseissä käytetyt hemoglobiini- ja albumiinitasot olivat tutkimuskeskusten antamia arvoja, ja potilaiden sairauskertomuksista varmistettiin, että ne oli määritetty ±30 päivän sisällä lähtöarvon CTC-testistä.

3.2 Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden elinaikaennuste ilman taudin etenemistä

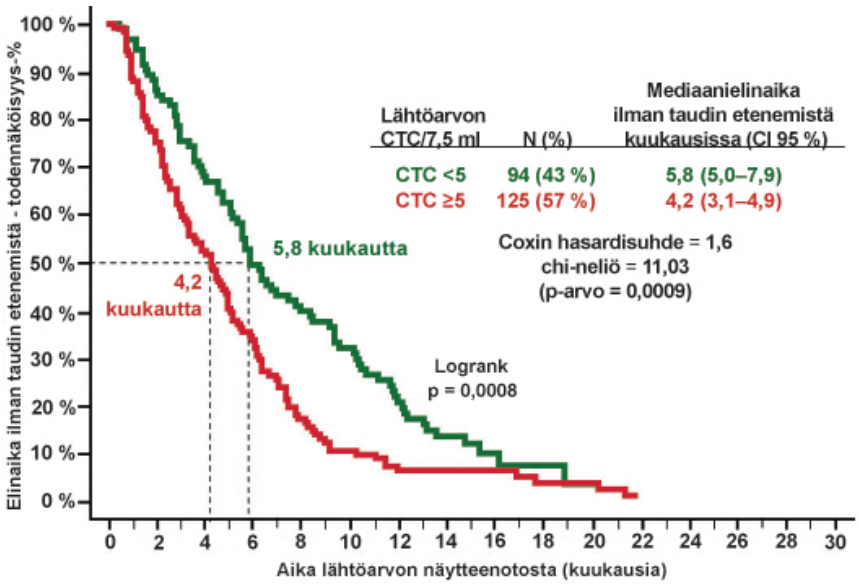
3.2.1 Elinaikaennuste ilman taudin etenemistä lähtöarvon CTC-tuloksia käyttäen

Yhteensä 219 potilaalta 231 arviointikelpoisesta potilaasta oli saatavana lähtöarvon CTC-tulos. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään lähtöarvon CTC-tuloksen perusteella Kaplan-Meierin analyysia varten:

- Myönteinen ryhmä (N=94) (kaaviossa **vihreä**) koostui potilaista, joiden CTC-testi oli <5.
- Kielteinen ryhmä (N=125) (kaaviossa **punainen**) koostui potilaista, joiden CTC-testi oli ≥5.

Mediaanielinaika ilman taudin etenemistä oli pitempi myönteisessä ryhmässä (5,8 kuukautta) verrattuna kielteiseen ryhmään (4,2 kuukautta).Tulokset esitetään **kuvassa 21** ja **taulukossa 24**.

Kuva 21: Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden elinaika ilman taudin etenemistä lähtöarvon CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 (N = 219).

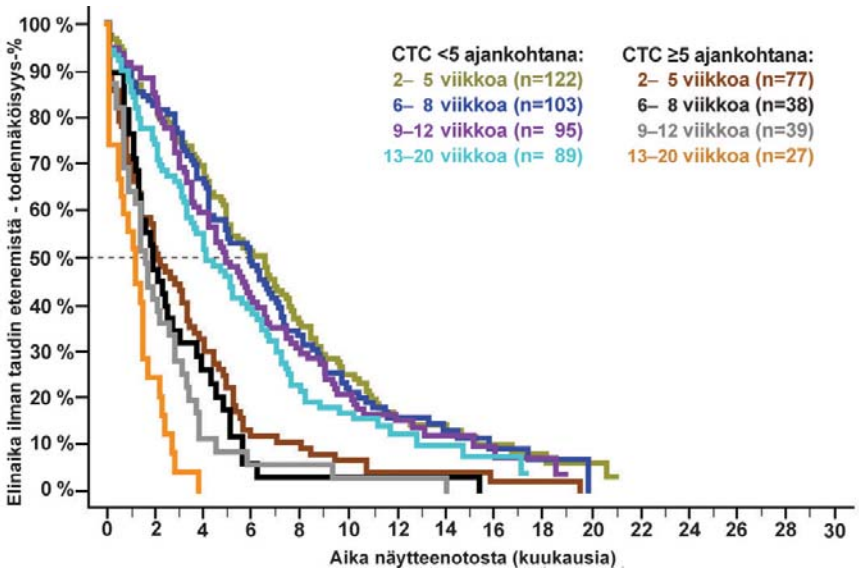


3.2.2 Elinaikaennuste ilman taudin etenemistä seurannan CTC-tuloksia käyttäen

Metastaattista eturauhassyöpää sairastavat potilaat jaettiin kahteen ryhmään kunkin seurantaverinäytteen CTC-tuloksen perusteella Kaplan-Meierin analyysia varten. **Kuvassa 22** esitetään molempien potilasryhmien elinaika ilman taudin etenemistä kunkin eri seurantaverinäytteen ottoajankohtana hoidon alkamisen jälkeen. Tässä kuvassa esitetään CTC-arvon kyky ennustaa aikaa taudin kliiniseen etenemiseen tai kuolemaan metastaattista eturauhassyöpää sairastavilla potilailla CTC-arvon ollessa <5 ja ≥5 viikolla 2–5 (n=199), viikolla 6–8 (n=141), viikolla 9–12 (n=134) ja viikolla 13–20 (n=116) hoidon alkamisesta.

- Myönteisessä ryhmässä (kuvassa **vihreä**, **sininen**, **violetti** ja **turkoosi**) oli potilaat, joiden CTC-testi oli <5 viikoilla 2–5, 6–8, 9–12 ja 13–20 (samassa järjestyksessä kuin värit) hoidon alkamisesta.
- Kielteisessä ryhmässä (kuvassa **ruskea**, **musta**, **harmaa** ja **oranssi**) oli potilaat, joiden CTC-testi oli ≥5 viikoilla 2–5, 6–8, 9–12 ja 13–20 (samassa järjestyksessä kuin värit) hoidon alkamisesta.

Kuva 22: Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden elinaika ilman taudin etenemistä CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 seurannan eri aikoina



Taulukossa 24 on yhteenveto elinajasta ilman taudin etenemistä CTC-arvojen ja CTC-kynnyksen ≥5/7,5 ml perusteella kunkin eri verinäytteen ottoajankohtana.

Taulukko 24: Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden elinaika ilman taudin etenemistä CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 eri ajankohtina

1	2	3	4	5	6
Näytteenottoaika hoidon alkamisen jälkeen	N	CTC ≥5	Mediaanielinaika ilman taudin etenemistä kuukausissa (CI 95%)		Log-rank p-arvo
			CTC <5	CTC ≥5	
Lähtöarvo	219	125 (57%)	5,8 (5,0–7,9)	4,2 (3,1–4,9)	0,0008
Viikko 2–5	199	77 (39%)	6,5 (4.9–7,4)	2,1 (1,4–3,3)	<0,0001
Viikko 6–8	141	38 (27%)	5,9 (4,2–7,0)	1,9 (1,3–2,7)	<0,0001
Viikko 9–12	134	39 (24%)	4,9 (3,8–6,2)	1.6 (0,9–2,6)	<0,0001
Viikko 13–20	116	27 (23%)	4,1 (3,3–5,8)	1,2 (0,5–1,5)	<0,0001

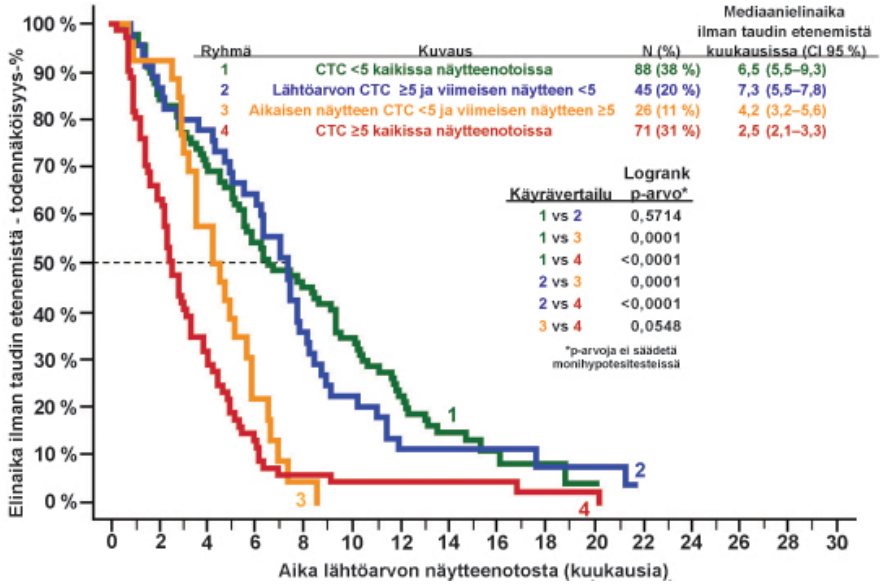
Kuten **kuvassa 22** ja **taulukossa 24** esitetään, potilailla, joiden CTC-testi oli korkea (≥5/7,5 ml kokoverta) minä tahansa ajankohtana, taudin nopea eteneminen oli todennäköisempää kuin potilailla, joiden CTC-testi oli <5. **Taulukossa 24** sarakkeessa 4 esitetään, että mediaanielinaika ilman taudin etenemistä potilailla, joiden CTC-testi oli <5, oli 4,1–6,5 kuukautta ja merkitsevästi pitempi kuin mediaanielinaika ilman taudin etenemistä potilailla, joiden CTC-testi oli ≥5 CTC, joka oli 1,2–4,2 kuukautta (sarake 5).

3.2.3 CTC-arvon laskeminen tai kohoaminen ennakoi parempaa tai huonompaa elinaikaennustetta

Kulunut elinaika ilman taudin etenemistä laskettiin lähtöarvon verinäytteen ottoajankohdasta. Metastaattista eturauhassyöpää sairastavat potilaat jaettiin neljään ryhmään CTC-tulosten perusteella lähtöarvon ajankohtana, viikolla 2–5, viikolla 6–8, viikolla 9-12 ja viikolla 13–20 hoidon alkamisesta Kaplan-Meierin analyysia varten (**kuva 23**):

- Ryhmä 1 (**vihreä** käyrä), 88 potilaalla (38%) CTC-testi oli <5 kaikkina ajankohtina. Näistä viideltä (6%) potilaalta oli otettu vain lähtöarvon verinäyte, kun taas seitsemältä (8%) otettiin yksi verinäyte ensimmäisen ja viimeisen verinäytteen välillä, jonka CTC-testi oli ≥5.
- Ryhmä 2 (**sininen** käyrä), 45 potilaalla (20%) CTC-testi oli ≥5 ennen hoidon alkamista, mutta laskenut CTC-arvoon <5 viimeisen verinäytteen ajankohtana.
- Ryhmä 3 (**oranssi** käyrä), 26 potilaalla (11%) CTC-testi oli <5 aikaisessa näytteenotossa (lähtöarvo, viikko 2–5 ja/tai viikko 6–8), mutta nousi CTC-arvoon ≥5 viimeisen verinäytteen ajankohtana.
- Ryhmä 4 (**punainen** käyrä), 71 potilaalla (31%) CTC-testi oli ≥5 kaikkina ajankohtina. Näistä kahdeksalta (11%) potilaalta oli otettu vain lähtöarvon verinäyte, kun taas kahdelta (3%) otettiin yksi verinäyte ensimmäisen ja viimeisen verinäytteen välillä, jonka CTC-testi oli >5.

Kuva 23: CTC-arvon laskeminen alle viiteen hoidon alkamisen jälkeen ennakoi pidempää elinaikaa ilman taudin etenemistä metastaattista eturauhassyöpää sairastavilla potilailla



Kuva 23 osoittaa, että metastaattista eturauhassyöpää sairastavilla potilailla, joiden CTC-testi oli ≥5 kaikkina näytteenoton ajankohtina (**ryhmä 4**) oli lyhyin mediaanielinaika ilman taudin etenemistä, ja erosi merkitsevästi verrattuna **ryhmän 3**, **ryhmän 2** ja **ryhmän 1** mediaanielinaikaan ilman taudin etenemistä. Niiden potilaiden

mediaanielinajan ero ilman taudin etenemistä, jotka osoittivat CTC-arvon laskua hoidon alkamisen jälkeen (**ryhmä 2**) oli merkitsevästi pitempi verrattuna potilaisiin, jotka osoittivat kohonnutta CTC-arvoa (**ryhmä 3**).

3.3 Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaikaennuste

3.3.1 Kokonaiselinaikaennuste lähtöarvon CTC-tuloksia käyttäen

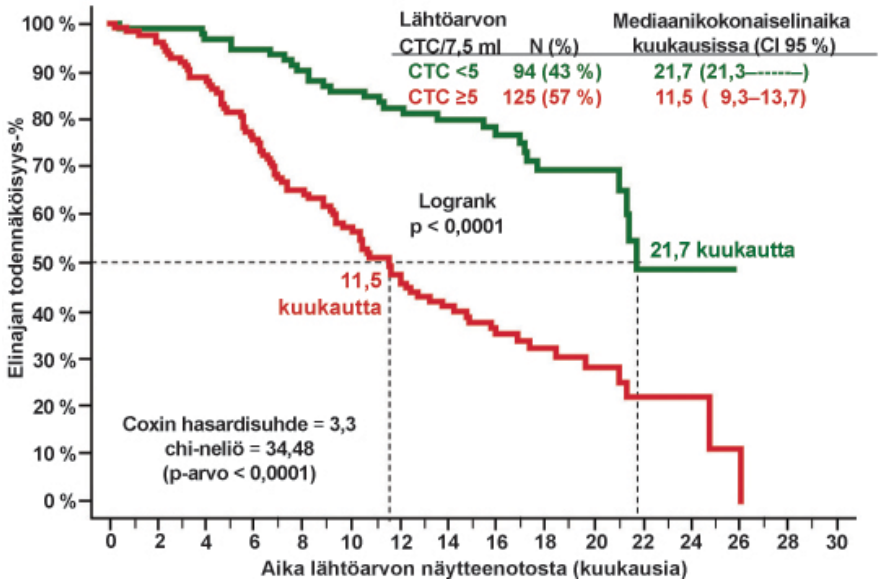
Metastaattista eturauhassyöpää sairastavasta 231 potilaasta kuoli 119 potilasta (52%) vielä elossa olevan 112 potilaan (48%) keskimääräisen seuranta-ajan ollessa 16,1 ±4,9 kuukautta (mediaani = 16,5, vaihteluväli = 1,9–25,7). Analyysin aikana yhteensä 28 potilasta (30%) myönteiseen ryhmään (lähtöarvon CTC-testi <5) kuuluvasta 94 potilaasta kuoli verrattuna 83 potilaaseen (66%) kielteisen ryhmään (lähtöarvon CTC-testi ≥5) kuuluvasta 125 potilaasta.

Kaplan-Meierin analyysia varten 219 potilasta arviointikelpoiset lähtöarvon tulokset omaavasta 231 potilaasta jaettiin kahteen ryhmään lähtöarvon CTC-arvon perusteella:

- Myönteinen ryhmä (N=94) (kaaviossa **vihreä**) koostui potilaista, joiden CTC-testi oli <5.
- Kielteinen ryhmä (N=125) (kaaviossa **punainen**) koostui potilaista, joiden CTC-testi oli ≥5.

Mediaanikokonaiselinaika oli merkitsevästi pitempi myönteisessä ryhmässä (21,7 kuukautta) verrattuna kielteiseen ryhmään (11,5 kuukautta). Tulokset esitetään **kuvassa 24**.

Kuva 24: Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika lähtöarvon CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 (N = 219).

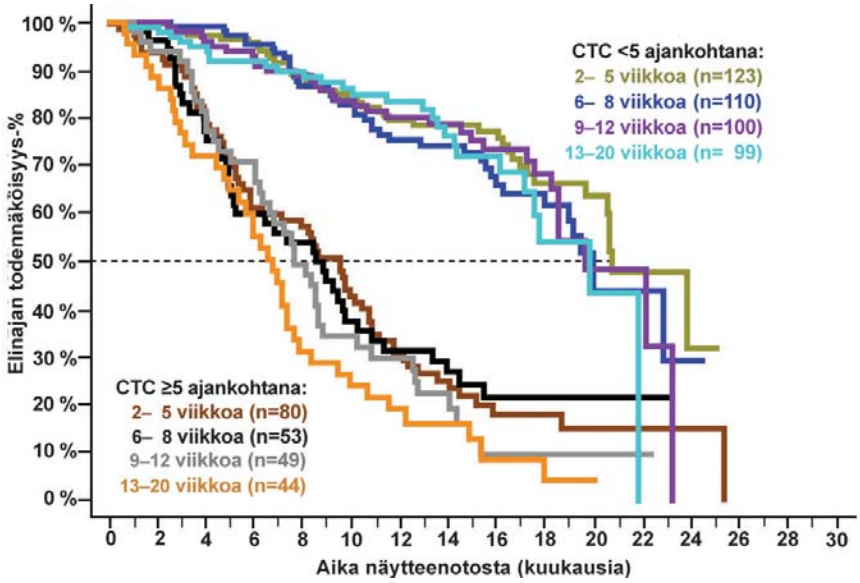


3.3.2 Kokonaiselinaikaennuste seurannan CTC-tuloksia käyttäen

Kaplan-Meierin analyysi molemmista metastaattista eturauhassyöpää sairastavista potilasryhmistä kunakin eri seurantanäytteen ottoajankohtana hoidon jälkeen esitetään **kuvassa 25**. Tässä kuvassa esitetään CTC-arvon kyky ennustaa aikaa kuolemaan metastaattista eturauhassyöpää sairastavilla potilailla CTC-arvon ollessa <5 ja ≥5 viikolla 2–5 (n=203), viikolla 6–8 (n=163), viikolla 9–12 (n=149) ja viikolla 13–20 (n=143) hoidon alkamisesta. Kokonaiselinajat laskettiin kunkin verinäytteen ottoajankohdasta.

- Myönteisen ryhmän potilaiden (kuvassa **vihreä**, **sininen**, **violetti** ja **turkoosi** CTC-testi oli <5.
- Kielteisen ryhmän potilaiden (kuvassa **ruskea**, **musta**, **harmaa** ja **oranssi**) CTC-testi oli ≥5.

Kuva 25: Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 seurannan eri aikoina



Taulukossa 25 on yhteenveto kokonaiselinajasta CTC-arvojen ja CTC-kynnyksen ≥5 CTC/7,5 ml perusteella kunkin eri verinäytteen ottoajankohtana.

Taulukko 25: Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika CTC-arvon ollessa <5 tai ≥5 eri ajankohtina

1	2	3	4	5	6
Näytteenottoaika hoidon alkamisen jälkeen	**N**	**CTC ≥5**	**Mediaanikokonaiselinaika kuukausissa (CI 95%)**		**Log-rank p-arvo**
			CTC <5	**CTC ≥5**	
Lähtöarvo	219	125 (57%)	21,7 (21,3–NR)	11,5 (9,3–13,7)	<0,0001
Viikko 2–5	203	80 (39%)	20,7 (20,5–NR)	9,5 (5.8–10,7)	<0,0001
Viikko 6–8	163	53 (33%)	19,9 (17,9–NR)	8,5 (5,0–10,2)	<0,0001
Viikko 9–12	149	49 (33%)	19,6 (18,5–NR)	7,6 (6,2–8,6)	<0,0001
Viikko 13–20	143	44 (31%)	19,8 (17,1–NR)	6,7 (4,9–7,6)	<0,0001

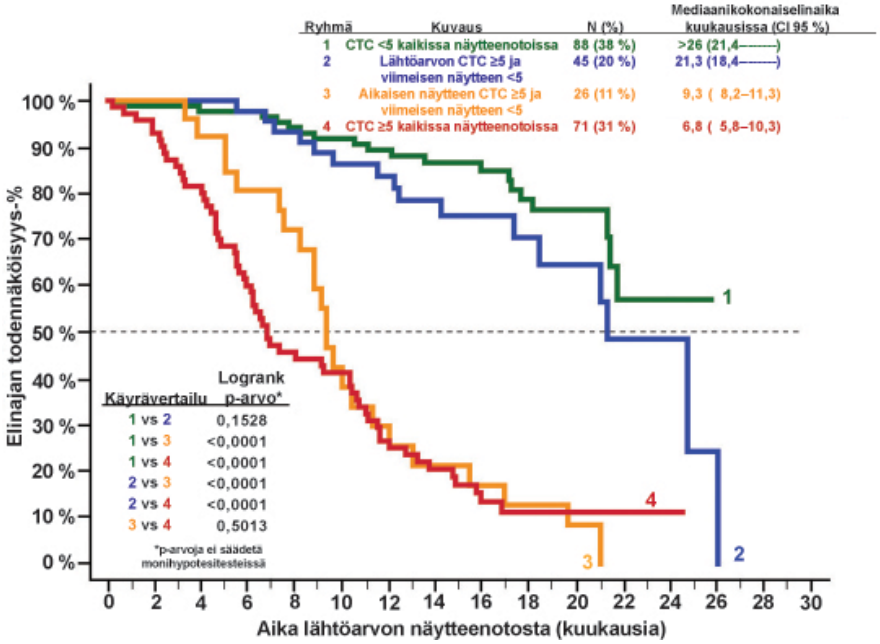
Kuten **kuvassa 25** ja **taulukon 25** sarakkeissa 4 ja 5 osoitetaan, metastaattista eturauhassyöpää sairastavilla potilailla, joiden CTC-testi on ≥5 minä tahansa ajankohtana, on paljon suurempi aikaisemman kuoleman riski kuin potilailla, joiden CTC-testi on <5. Mediaanikokonaiselinaika potilailla, joiden CTC-testi oli <5, vaihteli 19,6–21,7 kuukauden välillä ja oli merkitsevästi pidempi kuin potilaiden, joiden CTC-testi oli ≥5, ja joiden mediaanikokonaiselinaika vaihteli 6,7–11,5 kuukauden välillä.

3.3.3 CTC-arvon laskeminen tai kohoaminen ennakoi parempaa tai huonompaa kokonaiselinaikaennustetta

Kulunut kokonaiselinaika laskettiin lähtöarvon verinäytteen ottoajankohdasta. Potilaat jaettiin neljään ryhmään CTC-tulosten perusteella lähtöarvon ajankohtana, viikolla 2–5, viikolla 6–8, viikolla 9-12 ja viikolla 13–20 hoidon alkamisesta Kaplan-Meierin analyysia varten (**kuva 26**):

- Ryhmä 1 (**vihreä** käyrä), 88 potilaalla (38%) CTC-testi oli <5 kaikkina ajankohtina. Näistä viideltä (6%) potilaalta oli otettu vain lähtöarvon verinäyte, kun taas seitsemältä (8%) otettiin yksi verinäyte ensimmäisen ja viimeisen verinäytteen välillä, jonka CTC-testi oli ≥5.
- Ryhmä 2 (**sininen** käyrä), jossa 45 potilaalla (20%) CTC-testi oli ≥5 ennen hoidon alkamista, mutta laskenut CTC-arvoon <5 viimeisen verinäytteen ajankohtana.
- Ryhmä 3 (**oranssi** käyrä), jossa 26 potilaalla (11%) CTC-testi oli <5 aikaisessa näytteenotossa, mutta nousi CTC-arvoon ≥5 viimeisen verinäytteen ajankohtana.
- Ryhmä 4 (**punainen** käyrä), jossa 71 potilaalla (31%) CTC-testi oli ≥5 kaikkina ajankohtina. Näistä kahdeksalta (11%) potilaalta oli otettu vain lähtöarvon verinäyte, kun taas kahdelta (3%) otettiin yksi verinäyte ensimmäisen ja viimeisen verinäytteen välillä, jonka CTC-testi oli >5.

Kuva 26: CTC-arvon laskeminen alle viiteen hoidon alkamisen jälkeen ennakoi pidempää kokonaiselinaikaa, kun taas CTC-arvon kohoaminen vähintään viiteen ennakoi lyhyempää kokonaiselinaikaa metastaattista eturauhassyöpää sairastavilla potilailla



Kuvassa 26 osoitetaan, että potilailla, joiden CTC-testi oli ≥5 missä tahansa vaiheessa hoidon alkamisen jälkeen, oli paljon suurempi aikaisemman kuoleman riski. Potilailla, joiden CTC-testi oli ≥5 kaikkina näytteenoton ajankohtina (**ryhmä 4**) oli lyhyin mediaanikokonaiselinaika, ja erosi merkitsevästi verrattuna **ryhmän 3**, **ryhmän 2** ja **ryhmän 3** mediaanikokonaiselinaikaan. Potilailla, joiden CTC-testi oli <5 kaikkina ajankohtina (**ryhmä 1**) oli pisin mediaanikokonaiselinaika ja erosi merkitsevästi verrattuna **ryhmän 4** ja **ryhmän 3**, mutta ei **ryhmän 2** mediaanikokonaiselinaikaan. **Kuvassa 26** osoitetaan myös, että potilaat, joilla esiintyi CTC-arvon laskua (**ryhmä 2**), paransivat todennäköisyyttään pidempään kokonaiselinaikaan ja heillä oli samanlainen mediaanikokonaiselinaika kuin potilailla, joilla oli myönteinen CTC-testi kukin näytteenotton ajankohtana (**ryhmä 1**). Kuvassa esitetään myös, että kielteiset CTC-arvot hoidon alkamisen jälkeen lyhensivät kokonaiselinaikaa merkitsevästi (**ryhmä 3** ja **ryhmä 4**).

3.3.4 Yksimuuttujainen metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi

Yksimuuttujaista suhteellista Cox-hasardiregressioanalyysia käytettiin arvioimaan seuraavien elinajan ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinajan hoitoa edeltävien parametrien yhteenkuuluvuutta: taudin vaihe diagnoosin aikana (1-4), potilaan ikä (≥70 tai <70 vuotta), ECOG-suoritusluokka ennen uuden hoitomuodon aloittamista (0-2), Gleasonin luokitus (2-10), hemoglobiiniarvo ±30 päivän sisällä lähtötilanteessa otetussa verinäytteessä (g/dl, jatkuva), albumiiniarvo ±30 päivän sisällä lähtötilanteessa otetussa verinäytteessä (g/dl, jatkuva)), testosteroniarvo lähtötilanteessa otetussa verinäytteessä (g/dl, jatkuva), LDH-arvo lähtötilanteessa otetussa verinäytteessä (IU/ml, jatkuva), alkalifosfataasiarvo lähtötilanteessa otetussa verinäytteessä (IU/ml, jatkuva), PSA-pitoisuus lähtötilanteessa otetussa verinäytteessä (ng/ml, jatkuva), hoitoa edeltävä PSA-pitoisuuden kaksinkertaistumisaika (kuukausia, jatkuva), hoitoa edeltävä PSA-pitoisuuden velositeetti (ng/ml/kk, jatkuva), hoitomuoto (1., 2., 3., 4., 5., tai 6.), hoitotyyppi (Taxotere mukana tai ei), mitattavissa oleva tauti (kyllä tai ei), luun metastaasi (kyllä tai ei), sisäelimen metastaasi (kyllä tai ei), ja lähtötilanteen CTC-testi (≥5 CTC/7,5 ml tai <5 CTC/7,5 ml) ja jatkoseurannan CTC-arvot viikoilla 2–5, 6–8, 9–12 ja 13–20.

Näissä analyyseissä kulunut elinaika ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinaika laskettiin molemmat lähtöarvon verinäytteen ajankohdasta.Cox-regressioanalyysin tulokset (ts. hasardisuhde ja siihen liittyvä 95%:n luottamusväli (CI), chi-neliö ja analyysiin liittyvät p-arvot) määrittävät pystyvätkö parametrit ennustamaan erikseen elinaikaa ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinaikaa, ja ne esitetään **taulukossa 26**, jossa annetaan myös kussakin arvioinnissa käsitellyt potilasmäärät.

Taulukko 26: Yksimuuttujainen metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi

Parametri	Luokat		Metastaattista eturauhas-syöpää sairastavien potilaiden lkm	Elinaika ilman taudin etenemistä, riski lähtöarvosta		Kokonaiselinaika, riski lähtöarvosta	
	Positii-vinen	Negatii-vinen		HR	p-arvo[2]	HR	p-arvo[2]
Levinneisyysaste ensisijaisessa diagnoosissa	4 vs. 3 vs. 2 vs. 1		121	0,88	0,206	0,83	0,174
Ikä lähtöarvon verinäytteen ottoaikana	≥70	<70	231	0,96	0,764	1,28	0,178
ECOG-suoritusluokka tutkimuksen alussa	2 vs. 1 vs. 0		222	1,34	0,011	2,36	<0,001
Gleasonin luokitus	10–2		208	1,01	0,919	1,02	0,717
Hoitoa edeltävä PSA-pitoisuuden kaksinkertaistumisaika (kk)	Jatkuva		230	0,97	0,542	0,97	0,664
Hoitoa edeltävä PSA-pitoisuuden velositeetti (ng/ml/kk)	Jatkuva		230	1,00	0,200	1,00	0,544
Lähtöarvon hemoglobiini (g/dl)	Jatkuva		221	0,87	0,002	0,71	<0,001
Lähtöarvon albumiini (g/dl)	Jatkuva		214	0,99	0,748	1,02	0,557
Lähtöarvon testosteroni (ng/ml)[1]	Jatkuva		223	1,07	0,900	2,71	0,060
Lähtöarvon LDH (IU/ml)[1]	Jatkuva		219	1,001	<0,001	1,002	<0,001
Lähtöarvon alkalifosfataasi (IU/ml)[1]	Jatkuva		223	1,00	0,158	1,0008	0,001
Hoitomuoto	Jatkuva (1–6)		231	1,23	0,003	1,28	0,003
Hoitotyyppi (Taxotere: kyllä/ei)	Kyllä	Ei	229	0,57	<0,001	0,59	0,006
Mitattavissa oleva tauti?	Kyllä	Ei	230	1,00	0,993	1,28	0,181
Luun metastaasi?	Kyllä	Ei	227	1,02	0,933	2,22	0,057
Sisäelimen metastaasi?	Kyllä	Ei	230	1,01	0,918	1,26	0,216
Lähtöarvon PSA-pitoisuus (ng/ml)[1]	Jatkuva		231	1,00	0,746	1,00	0,907
Viikon 2–5 PSA-pitoisuus (ng/ml)[1]	Jatkuva		207	1,00	0,819	1,00	0,794
Viikon 6-8 PSA-pitoisuus (ng/ml)[1]	Jatkuva		167	1,00	0,426	1,00	0,654
Viikon 9–12 PSA-pitoisuus (ng/ml)[1]	Jatkuva		155	1,00	0,684	1,00	0,324
Viikon 13–20 PSA-pitoisuus (ng/ml)[1]	Jatkuva		143	1,00	0,639	1,00	0,205
Viikon 2–5 PSA-pitoisuuden lasku lähtöarvosta (%)[1]	<30%	≥30%	207	1,56	0,006	1,24	0,318
Viikon 6–8 PSA-pitoisuuden lasku lähtöarvosta (%)[1]	<30%	≥30%	167	2,21	<0,001	2,27	0,001
Viikon 9–12 PSA-pitoisuuden lasku lähtöarvosta (%)[1]	<30%	≥30%	155	2,76	<0,001	2,30	<0,001
Viikon 13–20 PSA-pitoisuuden lasku lähtöarvosta (%)[1]	<30%	≥30%	143	2,69	<0,001	3,19	<0,001
Lähtöarvon CTC-testi	≥5	<5	219	1,62	0,001	3,33	<0,001
CTC-testi viikolla 2–5	≥5	<5	203	2,34	<0,001	4,46	<0,001
CTC-testi viikolla 6–8	≥5	<5	163	3,29	<0,001	3,66	<0,001
CTC-testi viikolla 9–12	≥5	<5	149	3,23	<0,001	5,82	<0,001
CTC-testi viikolla 13–20	≥5	<5	144	4,82	<0,001	7,18	<0,001

[1] Määritetään seerumista, joka otetaan samana päivänä kuin CTC-arvon verinäyte
[2] p-arvo Waldin testillä

3.3.5 Monimuuttujainen metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi

Monimuuttujaiset Cox-regressioanalyysit suoritettiin, ja niiden perusteella arvioitiin riippumattoman CTC-arvon kykyä ennakoida elinaikaa säätämällä tiettyjen tärkeiden, yksimuuttujaisissa analyyseissä tilastollisesti merkitsevien kliinisten tekijöiden vaikutuksia. CTC-arvon todettiin oleva vahvin ennuste elinaikaan ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinaikaan (**taulukko 27**).

Taulukko 27: Monimuuttujainen metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden Cox-regressioanalyysi

Parametri	Potilaiden lkm	Elinaika ilman taudin etenemistä, riski lähtöarvosta		Kokonaiselinaika, riski lähtöarvosta	
		HR	p-arvo[2]	HR	p-arvo[2]
Lähtöarvon CTC (<5 vs. ≥5)	188	1,14	0,455	1,92	0,009
Lähtöarvon ECOG-suoritusluokka (0 vs. 1 vs. 2)		1,00	0,982	1,46	0,032
Lähtöarvon hemoglobiini (g/dl)[3]		0,88	0,027	0,81	0,007
Lähtöarvon LDH (IU/ml)[1, 3]		1,0007	0,018	1,002	<0,001
Lähtöarvon alkalifosfataasi (IU/ml)[1, 3]		—-	—-	1,00	0,410
Hoitomuoto (1.–6.)		1,14	0,145	1,07	0,547
Hoitotyyppi (Taxotere: kyllä/ei)		0,63	0,009	0,70	0,139
Viikon 2–5 CTC (<5 vs. ≥5)	173	1,48	0,041	2,91	<0,001
Viikon 2–5 PSA-pitoisuuden lasku lähtöarvosta (≥30% vs. <30%)[1]		1,40	0,077	1,13	0,637
Lähtöarvon ECOG-suoritusluokka (0 vs. 1 vs. 2)		0,97	0,836	1,46	0,054
Lähtöarvon hemoglobiini (g/dl)[3]		0,93	0,246	0,89	0,141
Lähtöarvon LDH (IU/ml)[1, 3]		1,002	0,002	1,003	<0,001
Lähtöarvon alkalifosfataasi (IU/ml)[1, 3]		—-	—-	1,00	0,622
Hoitomuoto (1.–6.)		1,11	0,274	1,11	0,399
Hoitotyyppi (Taxotere: kyllä/ei)		0,75	0,133	0,80	0,397
Viikon 6–8 CTC (<5 vs. ≥5)	139	2,14	<0,001	2,13	0,009
Viikon 6–8 PSA-pitoisuuden lasku lähtöarvosta (≥30% vs. <30%)[1]		1,88	0,002	2,38	0,007
Lähtöarvon ECOG-suoritusluokka (0 vs. 1 vs. 2)		1,04	0,810	1,52	0,088
Lähtöarvon hemoglobiini (g/dl)[3]		0,97	0,695	0,79	0,013
Lähtöarvon LDH (IU/ml)[1, 3]		1,002	0,003	1,004	<0,001
Lähtöarvon alkalifosfataasi (IU/ml)[1, 3]		—-	—-	1,00	0,780
Hoitomuoto (1.–6.)		1,37	0,001	1,35	0,035
Hoitotyyppi (Taxotere: kyllä/ei)		0,80	0,278	1,45	0,276
Viikon 9–12 CTC (<5 vs. ≥5)	125	1,74	0,015	3,94	<0,001
Viikon 9–12 PSA-pitoisuuden lasku lähtöarvosta (≥30% vs. <30%)[1]		2,23	<0,001	1,46	0,221
Lähtöarvon ECOG-suoritusluokka (0 vs. 1 vs. 2)		1,21	0,307	1,89	0,004
Lähtöarvon hemoglobiini (g/dl)[3]		0,93	0,322	0,97	0,758
Lähtöarvon LDH (IU/ml)[1, 3]		1,00	0,190	1,003	<0,001
Lähtöarvon alkalifosfataasi (IU/ml)[1, 3]		—-	—-	1,00	0,989
Hoitomuoto (1.–6.)		1,25	0,052	1,11	0,499
Hoitotyyppi (Taxotere: kyllä/ei)		0,97	0,903	1,26	0,486
Viikon 13–20 CTC (<5 vs. ≥5)	123	2,95	<0,001	3,75	0,001
Viikon 13–20 PSA-pitoisuuden lasku lähtöarvosta (≥30% vs. <30%)[1]		1,97	0,002	1,52	0,275
Lähtöarvon ECOG-suoritusluokka (0 vs. 1 vs. 2)		0,98	0,919	1,98	0,002
Lähtöarvon hemoglobiini (g/dl)[3]		1,03	0,723	0,87	0,232
Lähtöarvon LDH (IU/ml)[1, 3]		1,00	0,380	1,003	<0,001
Lähtöarvon alkalifosfataasi (IU/ml)[1, 3]		—-	—-	1,00	0,078
Hoitomuoto (1.–6.)		1,25	0,050	1,06	0,751
Hoitotyyppi (Taxotere: kyllä/ei)		1,04	0,882	0,90	0,770

[1] Määritetään seerumista, joka otetaan samana päivänä kuin CTC-arvon verinäyte
[2] p-arvo Waldin testillä
[3] Arvioitu jatkuvana parametrinä

3.4 CTC-testin käyttäminen metastaattisen eturauhassyövän kliinisen tilan monitorointiin

3.4.1 Elinajan, CTC-testin ja PSA-pitoisuuden monitorointia käyttävän taudinarvioinnin välinen suhde

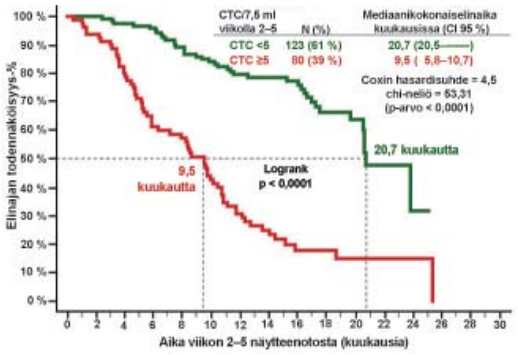
Tällä hetkellä PSA-pitoisuuden laskua pidetään yhtenä ensijaisista tavoista määrittää hoitovastetta metastaattista eturauhassyöpää sairastavilla potilailla. Jotta PTA-pitoisuuden ja CTA-arvon määrittämän kliinisen tilan välille voitiin luoda suhde, PSA-pitoisuuden ja CTC-arvon ≥30%:n tai ≥50%:n lasku mitattiin viikoilla 2–5, 6–8, 9–12 ja 13–20 hoidon alkamisesta ja niitä verrattiin kokonaiselinaikaan.

Kaplan-Meierin analyysissa kuluneet kokonaiselinajat laskettiin verinäytteen ottoajankohdasta. Potilaat luokiteltiin myönteiseen ryhmään, jos arvioinnin aikainen CTC-testi oli <5 ja PSA-pitoisuus laski ≥30% lähtöarvosta arviointiin mennessä. Potilaat luokiteltiin kielteiseen ryhmään, jos arvioinnin aikainen CTC-testi oli ≥5 ja PSA-pitoisuus laski <30% lähtöarvosta arviointiin mennessä.

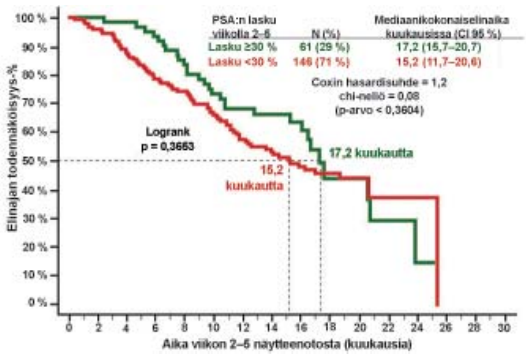
Kuvassa 27 esitetään analyysin tulokset viikolla 2–5 hoidon alkamisesta, kuvassa 28 tulokset viikolla 6–8 hoidon alkamisesta, kuvassa 29 tulokset viikolla 9–12 hoidon alkamisesta ja kuvassa 30 tulokset viikolla 13–20 hoidon alkamisesta.

Kuva 27: Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika 2–5 viikkoa hoidon alkamisen jälkeen

A. Viikon 2–5 CTC-testi

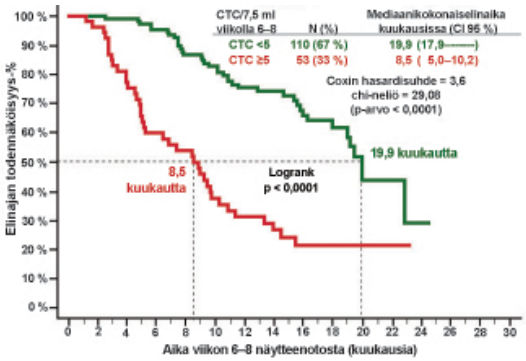


B. ≥30% PSA:n lasku viikolla 2–5

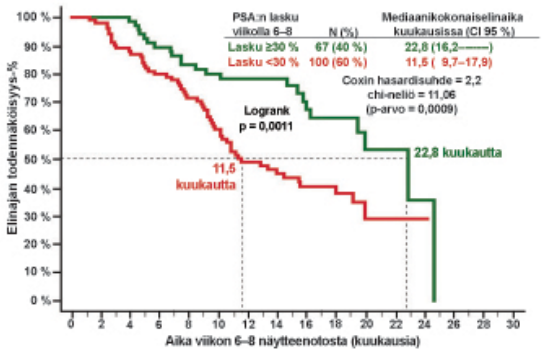


Kuva 28: Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika viikolla 6–8 hoidon alkamisen jälkeen

A. Viikon 6–8 CTC-testi

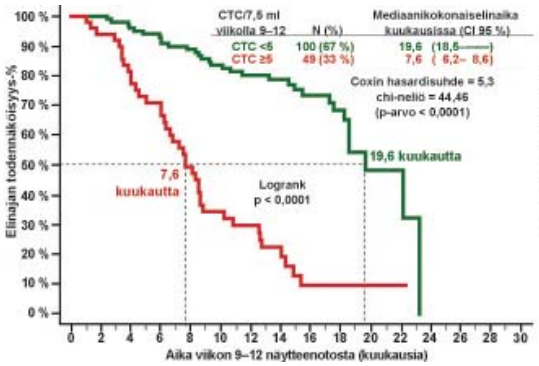


B. ≥30% PSA:n lasku viikolla 6–8

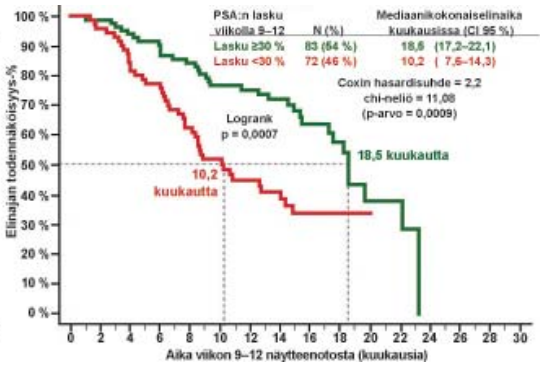


Kuva 29: Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika 9–12 viikkoa hoidon alkamisen jälkeen

A. Viikon 9–12 CTC-testi

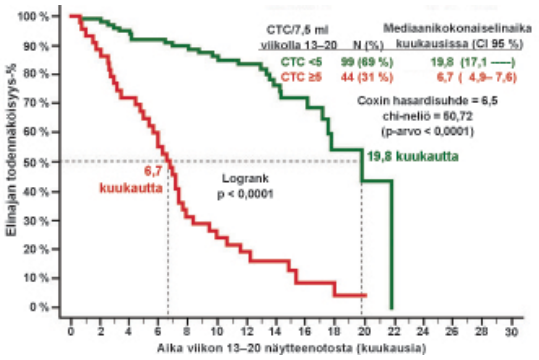


B. ≥30% PSA:n lasku viikolla 9–12

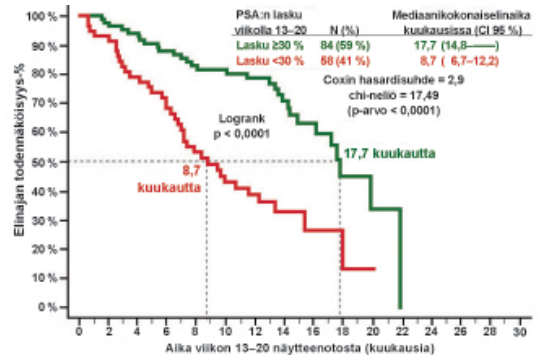


Kuva 30: Metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinaika 13–20 viikkoa hoidon alkamisen jälkeen

A. Viikon 13–20 CTC-testi



B. ≥30% PSA:n lasku viikolla 13–20



Taulukossa 28 verrataan mediaanikokonaiselinajan eri ajankohtina CTC-arvon, 30%:n PSA-pitoisuuden laskun ja 50%:n PSA-pitoisuuden laskun perusteella.

Taulukko 28: Mediaanikokonaiselinajan vertailu myönteisten ja kielteisten CTC- ja PSA-tulosryhmien välillä

Ajan-kohta	CTC <5 / 7,5 ml						30% PSA-pitoisuuden lasku lähtöarvosta						50% PSA-pitoisuuden lasku lähtöarvosta					
	N	≥5 (%)	Mediaani-kokonais-elinaika		logrank p-arvo	HR	N	<30 (%)	Mediaani-kokonais-elinaika		logrank p-arvo	HR	N	<50 (%)	Mediaani-kokonais-elinaika		logrank p-arvo	HR
			<5	≥5					≥30%	<30%					≥50%	<50%		
Viikko 2–5	203	39%	20,7	9,5	<0,0001	4,5	207	71%	17,2	15,2	0,3653	1,2	207	83%	17,5	16,2	0,5599	1,2
Viikko 6–8	163	33%	19,9	8,5	<0,0001	3,6	167	60%	22,8	11,5	0,0011	2,2	167	75%	22,8	14,4	0,0117	2,1
Viikko 9–12	149	33%	19,6	7,6	<0,0001	5,3	155	46%	18,5	10,2	0,0007	2,2	155	59%	19,6	10,8	0,0006	2,3
Viikko 13–20	143	31%	19,8	6,7	<0,0001	6,5	142	41%	17,7	8,7	<0,0001	2,9	142	46%	17,7	9,9	0,0001	2,6

Tiedot **kuvasta 27 kuvaan 30** ja **taulukossa 28** osoittavat erittäin merkitsevän eron kokonaiselinajassa kielteisen ja myönteisen CTC-arvon potilaiden välillä kaikkina testattuina ajankohtina, kun taas PSA-pitoisuudet olivat merkitseviä vasta 6–8 viikon kuluttua hoidon alkamisesta. Vaikka mediaanikokonaiselinajassa esiintyneet erot myönteisten (≥30% tai ≥50% PSA-pitoisuuden lasku lähtöarvosta) ja kielteisten (<30% tai <50% PSA-pitoisuuden lasku lähtöarvosta) PSA-ryhmien välillä olivat huomattavia, erot myönteisten (CTC-testi <5) ja kielteisten (CTC-testi ≥5) CTC-ryhmien välillä näyttivät olevan suurempia ja olivat huomattavia kunakin ajankohtana hoidon alkamisesta.

3.4.2 CTC-testin ja PSA-pitoisuuden muutosten välinen yhtäpitävyys metastaattista eturauhassyöpää sairastavilla potilailla

Tällä hetkellä käytetään yleisesti joko ≥30%:n tai ≥50%:n laskua PSA-pitoisuudessa taudin edistymisen arviointiin metastaattista eturauhassyöpää sairastavilla potilailla. Tästä syystä CTC-arvojen ja PSA-pitoisuuksien muutosten välisen suhteen määrittämiseen rakennettiin kaksi tabulointia yhtäpitävistä ja ristiriitaisista havainnoista CTC-arvojen ja PSA-pitoisuuden muutosten välillä kunakin ajankohtana hoidon alkamisen jälkeen. Vaikka CTC-arvon ja molempien PSA-pitoisuuksien välisten muutosten suhteet laskettiin, tässä yhteydessä raportoidaan ainoastaan CTC-arvon vs. ≥30%:n PSA-pitoisuuden muutokset. Tämä päätös tehtiin viimeaikaisen julkaisun perusteella (*J Nat Ca Inst*. 98 (8):p.516-521, 2006), jossa osoitetaan, että 3 kuukauden aikana tapahtunut 30%:n PSA-pitoisuuden lasku osoitti vahvempaa yhteyttä kuolemanriskin vähentymiseen kuin 50%:n lasku PSA-pitoisuudessa. Tämän lisäksi potilas- ja havaintolähtöisten tulosten vertailu 30%:n ja 50%:n PSA-pitoisuuden laskun välillä vs. CTC-analyysit ei osoittanut huomattavaa eroa positiivisten, negatiivisten tai yleisten prosentuaalisten yhtenevyyksien osalta minään havaittuna ajankohtana.

Keskuslaboratoriossa analysoitiin ja saatiin arviointikelpoiset CTC-tulokset 197 potilaalta viikolla 2–5, 159 potilaalta viikolla 6–8, 146 potilaalta viikolla 9–12 ja 138 potilaalta viikolla 13–20 hoidon alkamisen jälkeen. Potilaan hoitovaste määritettiin laskemalla PSA-pitoisuuden muutos lähtöarvosta kunakin ajankohtana hoidon alkamisen jälkeen. Kunkin ajankohdan PSA-pitoisuuden muutosten osalta myönteiseksi ryhmäksi määritettiin potilaat, joiden PSA-pitoisuuden lasku oli ≥30%, ja kielteiseksi ryhmäksi potilaat, joiden PSA-pitoisuuden lasku oli <30%. CTC-arvon osalta kullakin ajankohdalla myönteiseksi ryhmäksi määritettiin potilaat, joiden CTC-testi oli <5/7,5 ml verta, ja kielteiseksi ryhmäksi potilaat, joiden CTC-testi oli ≥5.

Koska CTC-arvon vs. PTA-pitoisuuden tulokset potilaslähtöisessä vertailussa osoittivat huomattavinta ristiriitaisuutta (viikolla 2–5) ja yhtenevyyttä (viikolla 13–20) CTC-arvon ja ≥30%:n PSA-pitoisuuden laskun välillä, nämä tiedot esitetään vastaavasti **taulukossa 29** ja **taulukossa 30**.

Taulukko 29: Potilaslähtöinen CTC-arvon ja 30% PSA-pitoisuuden laskun välinen vertailu viikolla 2–5, metastaattista eturauhassyöpää sairastavat potilaat

PSA-pitoisuuden lasku lähtöarvosta (%) viikolla 2–5 hoidon alkamisesta	Viikon 2–5 CTC-testi hoidon alkamisen jälkeen		Yhteensä
	CTC <5 / 7,5 ml	≥5 CTC / 7,5 ml	
≥30%:n lasku PSA-pitoisuudessa	50	11	**61**
<30%:n lasku PSA-pitoisuudessa	69	67	**136**
Yhteensä	**119**	**78**	**197**

Mittaus	Arvio	Alempi 95% CI	Ylempi 95% CI
Positiivinen yhtäpitävyys-%	49%	41%	58%
Negatiivinen yhtäpitävyys-%	82%	70%	91%
Positiivinen ennakoiva arvo	86%	76%	93%
Negatiivinen ennakoiva arvo	42%	33%	51%
Yleinen yhtäpitävyys	59%	52%	66%
Ristitulosuhde	4,4	2,1	9,2

Taulukko 30: Potilaslähtöinen CTC-arvon ja 30% PSA-pitoisuuden laskun välinen vertailu viikolla 13–20, metastaattista eturauhassyöpää sairastavat potilaat

PSA-pitoisuuden lasku lähtöarvosta (%) viikolla 13–20 hoidon alkamisesta	Viikon 13–20 CTC-testi hoidon alkamisen jälkeen		Yhteensä
	CTC <5	≥5 CTC	
≥30%:n lasku PSA-pitoisuudessa	72	9	**81**
<30%:n lasku PSA-pitoisuudessa	23	34	**57**
Yhteensä	**95**	**43**	**138**

Mittaus	Arvio	Alempi 95% CI	Ylempi 95% CI
Positiivinen yhtäpitävyys-%	60%	46%	72%
Negatiivinen yhtäpitävyys-%	89%	80%	95%
Positiivinen ennakoiva arvo	79%	64%	90%
Negatiivinen ennakoiva arvo	76%	66%	84%
Yleinen yhtäpitävyys	77%	69%	84%
Ristitulosuhde	11,8	4,9	28,3

Yhdistetyt havaintolähtöiset CTC-arvon ja PSA-muutosten vertailun tulokset käyttäen ≥30%:n kynnystä viikolla 2–5, viikolla 6–8, viikolla 9–12 ja viikolla 13–20 hoidon alkamisesta esitetään **taulukossa 31**.

Taulukko 31: Havaintolähtöinen CTC-arvon ja 30% PSA-pitoisuuden laskun välinen vertailu, metastaattista eturauhassyöpää sairastavat potilaat

PSA-pitoisuuden lasku (%) lähtöarvosta hoidon alkamisen jälkeen	CTC-testi hoidon alkamisen jälkeen		Yhteensä
	CTC <5	≥5 CTC	
≥30%:n lasku PSA-pitoisuudessa	243	41	**284**
<30%:n lasku PSA-pitoisuudessa	175	181	**356**
Yhteensä	**418**	**222**	**640**

Mittaus	Arvio	Alempi 95% CI	Ylempi 95% CI
Positiivinen yhtäpitävyys-%	51%	46%	56%
Negatiivinen yhtäpitävyys-%	86%	81%	89%
Positiivinen ennakoiva arvo	82%	76%	86%
Negatiivinen ennakoiva arvo	58%	53%	63%
Yleinen yhtäpitävyys	66%	62%	70%
Ristitulosuhde	6,1	4,1	9,1

Yleinen yhtäpitävyys CTC-arvojen ja PSA-muutosten välillä eri ajankohtina hoidon alkamisesta vaihteli 59–77%:n välillä verrattuna ≥30%:n PSA-pitoisuuden laskuun, ja 52–75%:n välillä verrattuna ≥50%:n PSA-pitoisuuden laskuun, mikä osoittaa että CTC- ja PSA-arvojen välillä oli ristiriitaisuuksia noin 25–40%:lla potilaista.

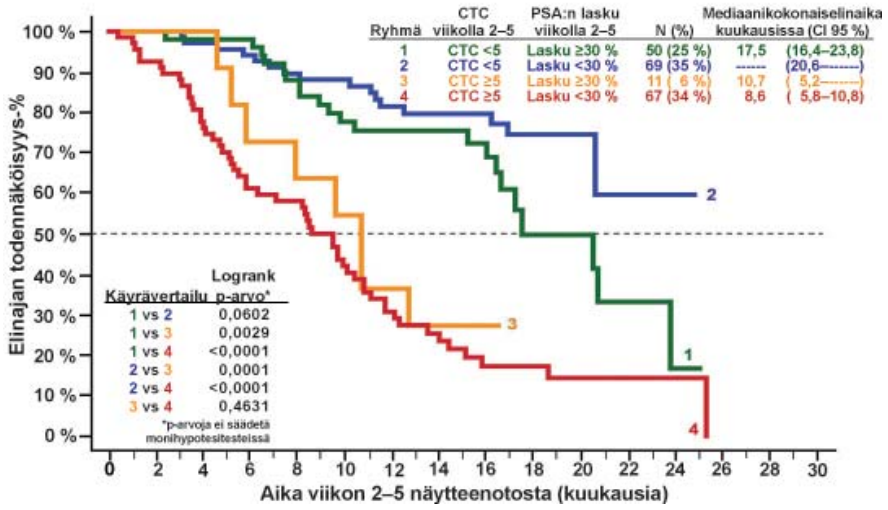
3.4.3 CTC-arvot ja PSA-pitoisuuden lasku yhdistettynä metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselinajan ennakointiin

Määritettäessä mitkä ristiriitaiset tulokset parhaiten edustivat potilaan ennustetta, CTC-arvoja ja PSA-pitoisuuden muutoksia verrattiin kokonaiselinaikaan viikolla 2–5, viikolla 6–8, viikolla 9–12 ja viikolla 13–20 hoidon alkamisesta. Kulunut kokonaiselinaika laskettiin arvioitavan verinäytteen ottoajankohdasta. Potilaat jaettiin **neljään ryhmään** CTC-tulosten ja PSA-pitoisuuden laskun perusteella viikolla 2–5 (ryhmä A), viikolla 6–8 (ryhmä B), viikolla 9-12 (ryhmä C) ja viikolla 13–20 (ryhmä D) hoidon alkamisesta Kaplan-Meierin analyysia varten (**kuva 31**):

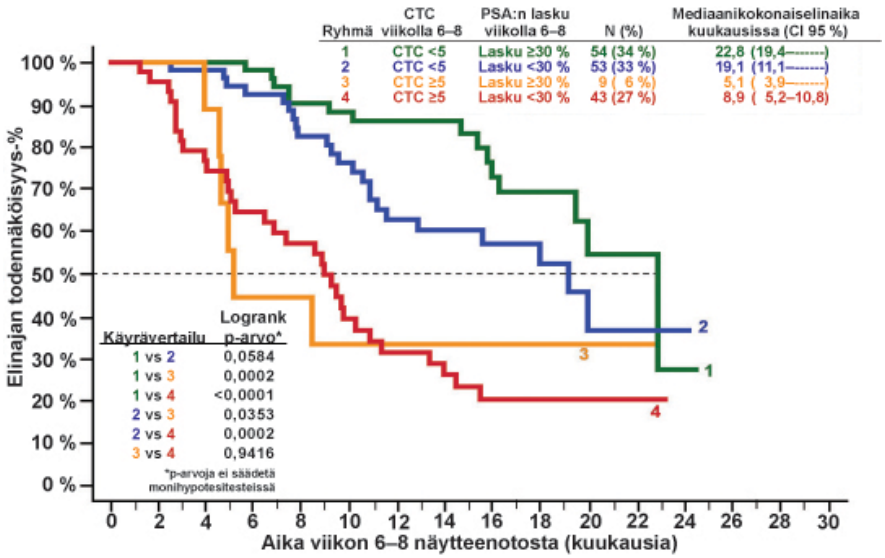
- Ryhmä 1 (**vihreä** käyrä), jossa potilailla CTC-testi <5 arviointiajankohtana ja ≥30%:n PSA-pitoisuuden lasku lähtöarvosta arviointiajankohtaan.
- Ryhmä 2 (**sininen** käyrä), jossa potilailla CTC-testi <5 arviointiajankohtana ja <30%:n PSA-pitoisuuden lasku lähtöarvosta arviointiajankohtaan.
- Ryhmä 3 (**oranssi** käyrä), jossa potilailla CTC-testi ≥5 arviointiajankohtana ja ≥30%:n PSA-pitoisuuden lasku lähtöarvosta arviointiajankohtaan.
- Ryhmä 4 (**punainen** käyrä), jossa potilailla CTC-testi ≥5 arviointiajankohtana ja <30%:n PSA-pitoisuuden lasku lähtöarvosta arviointiajankohtaan.

Kuva 31: CTC-arvot ja PSA-pitoisuudet, joiden perusteella ennakoidaan kokonaiselinaikaa viikolla 2–5 (ryhmä A), viikolla 6–8 (ryhmä B), viikolla 9–12 (ryhmä C) ja viikolla 13–20 (ryhmä D) hoidon alkamisen jälkeen

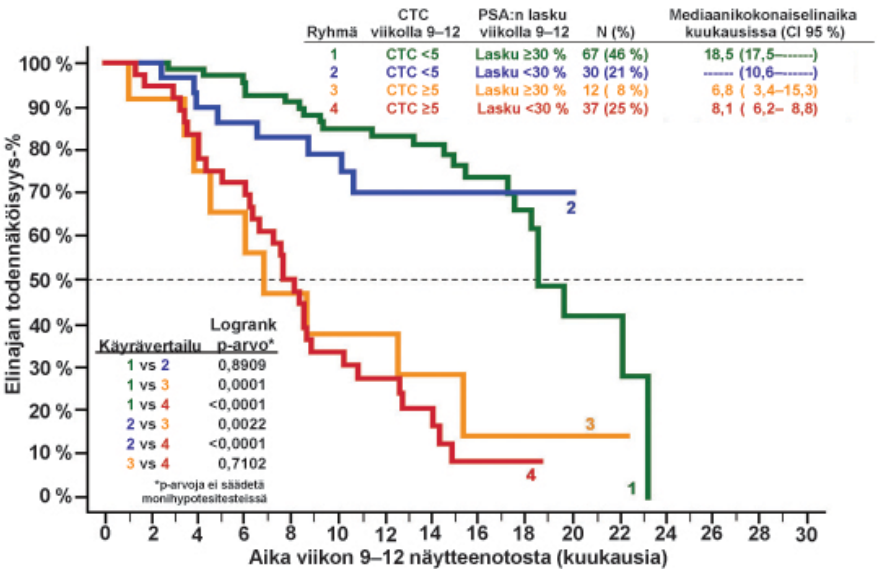
A. Viikko 2–5



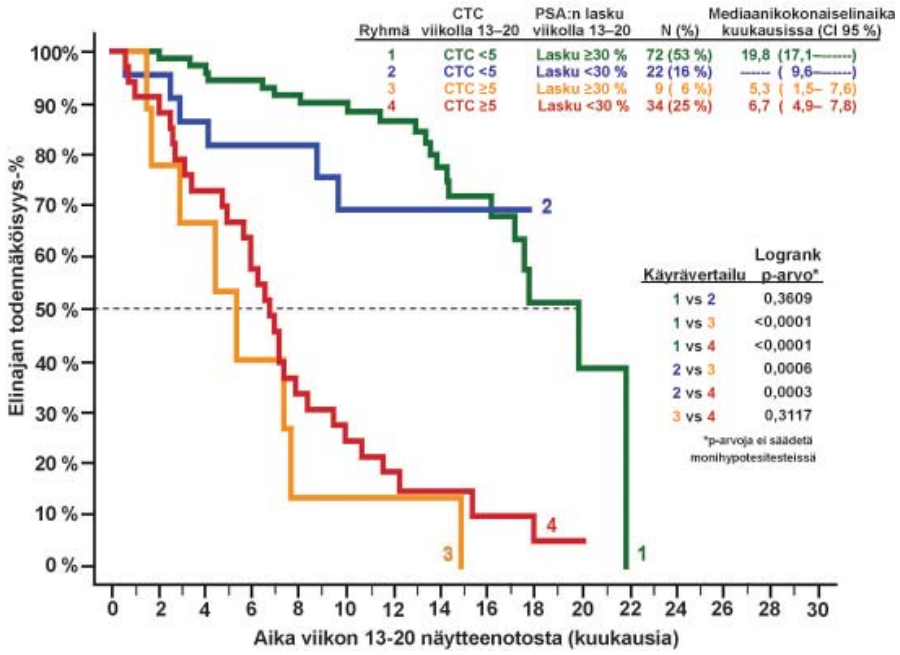
B. Viikko 6–8



C. Viikko 9–12



D. Viikko 13–20



Kuvassa 31 esitetään potilaat, joiden CTC-testi oli ≥5 missä tahansa vaiheessa hoidon alkamisen jälkeen ja joiden todennäköinen elinaika oli lyhyempi huolimatta PSA-pitoisuuden muutoksista suhteessa lähtöarvoon. Potilailla, joiden CTC-testi oli >5 kaikkina ajankohtina (**ryhmä 3** ja **ryhmä 4**) oli lyhyin mediaanikokonaiselinaika, eivätkä ne eronneet merkitsevästi toisistaan. Tästä huolimatta näiden kahden ryhmän mediaanikokonaiselinaika erosi merkitsevästi niiden potilaiden mediaanikokonaiselinajasta, joiden CTC-testi oli <5 kaikkina ajankohtina (**ryhmä 1** ja **ryhmä 2**). Näillä kahdella ryhmällä (**ryhmä 1** ja **ryhmä 2**) oli pisimmät mediaanikokonaiselinajat, eikä niiden välillä ollut merkitseviä eroja. **Kuvassa 31** esitetty merkittävä havainto on, että vaikka PSA-pitoisuuden lasku joinakin ajankohtina hoidon alkamisesta voi saavuttaa merkitsevyyden elinajan ennustamisessa, myönteiset CTC-arvot minä tahansa ajankohtana olivat täsmällisempiä kuin PSA-pitoisuuden arviointi. Tämän merkittävyys käytännössä on CTC-analyysin käyttö metastoitunutta eturauhassyöpää sairastavien potilaiden elinajan todennäköisyyden arviointiin. Tapauksissa, joissa CTC-arvot ja PSA-pitoisuudet olivat epäyhteneviä, CTC-arviointi antoi täsmällisimmän ennusteen.

VERSIOHISTORIA

Versiopäivämäärä	Osakoodi	Teknisten muutosten kuvaus
2013-08-29	e631600001_FI	Vastaa teknisesti asiakirjaa e631500023_FI seuraavin muutoksin: • Määritetty uusi osanumero • Päivitetty Janssen liiketoimintaominaisuuksiin, kuten: – Janssen logo – Valmistusosoite – EY-edustajan osoite – Puhelinnumerot – Verkkosivusto • Poistettu kaikki viittaukset CELLSPOTTER®-analysaattoriin • Päivitetty kaikki kartiomaisen CELLSEARCH®-putken viittaukset muotoon kartiomaiset CELLSEARCH®-sentrifugiputket (15 ml) • Päivitetty kaikki viittaukset CELLSEARCH®-pakkaukseen CELLSEARCH® CTC -pakkauksiksi • **TULOSTEN TULKITSEMINEN** -osassa: – Päivitetty solun näytejäämätiedot 5000:een tai yli • **Janssen Technical & Customer Support** -osassa: – Päivitetty kaikki maininnat "Veridex, LLC" muotoon "Janssen Diagnostics, LLC" – Yhdysvaltain patenttilausunto päivitetty • **SYMBOLIEN MERKITYKSET** -osassa: – Lisätty valmistuspäivän symboli ja teksti Valmistuspäivä • Päivitetty versiopäivämäärä

Janssen Technical & Customer Support
Janssen Diagnostics, LLC
700 US Highway Rte 202 South
Raritan, NJ 08869-0606 USA
documents.cellsearchctc.com
Puhelin: 1-877-837-4339
00 8000 8374339 (EU)

CELLSEARCH®, CELLTRACKS®, CELLTRACKS ANALYZER II®, MAGNEST® ja AUTOPREP® ovat Janssen Diagnostics, LLC:n rekisteröityjä tavaramerkkejä. Mitomycin® on Bristol Meyers Oncologyn rekisteröity tavaramerkki. Procrit® on Ortho BioTechin rekisteröity tavaramerkki. Armidex® on AstraZenecan rekisteröity tavaramerkki. Aredia® on Novartisin rekisteröity tavaramerkki. Herceptin® on Genentechin rekisteröity tavaramerkki. Proclin® on Supelcon tavaramerkki.

Tämä teknologia, siihen liittyvät tuotteet ja/tai osat mukaan luettuina, ja tässä asiakirjassa kuvatut toimenpiteet ja instrumenttijärjestelmät ovat Yhdysvaltain patenttien ja vastaavien kansainvälisten patenttien ja vireillä olevien patenttihakemusten suojaamia, ja sisältävät yhden tai useamman seuraavista: Yhdysvaltain patenttinumerot 5,466,574; 5,459,073; 5,512,332; 5,597,531; 5,698,271; 5,849,517; 5,985,153; 5,993,665; 6,120,856; 6,136,182; 6,365,362; 6,551,843; 6,620,627; 6,623,982; 6,645,731; 6,660,159; 6,790,366; 6,861,259; 6,890,426; 7,011,794, 7,282,350 ja 7,332,288.

SYMBOLFORKLARING / SYMBOLIEN MERKITYKSET / LEGENDA / SYMBOLFÖRKLARINGAR /

Følgende symboler kan være anvendt i denne brugsanvisning eller på den associerede etikettering. / Seuraavia symboleja voidaan käyttää tässä tuoteselosteessa tai siihen liittyvissä tuotetarroissa. / De volgende symbolen kunnen zijn gebruikt in deze gebruiksaanwijzing of op desbetreffende etiketten. / Följande symboler kan förekomma i denna bruksanvisning eller på tillhörande etiketter.

Anvendes inden ÅÅÅÅ-MM-DD eller ÅÅÅÅ-MM
Viimeinen käyttöpäivä VVVV-KK-PP tai VVVV-KK
Niet meer gebruiken na YYYY-MM-DD of YYYY-MM
Används före ÅÅÅÅ-MM-DD eller ÅÅÅÅ-MM

Batchkode
Eräkoodi
Lotnummer
Satskod

Serienummer
Sarjanumero
Serienummer
Serienummer

Forsigtig, se de medfølgende dokumenter
Huomio, lue mukana toimitetut asiakirjat
Let op, raadpleeg de begeleidende documenten
Försiktighet! Läs medföljande dokument

Fremstillingsdato
Valmistuspäivä
Fabricagedatum
Tillverkningsdatum

Producent
Valmistaja
Fabrikant
Tillverkare

Indeholder tilstrækkeligt til < n > tests
Sisältö riittää < n > testiin
Bevat voldoende voor < n > testen
Tillräckligt för < n > tester

Skadelig
Haitallinen
Schadelijk
Skadligt

Katalognummer
Tuotenumero
Catalogusnummer
Katalognummer

Autoriseret repræsentant i EU
Valtuutettu edustaja Euroopan yhteisössä
Gevolmachtigd vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap
Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen

Temperaturgrænser
Lämpötilarajoitus
Beperking met betrekking tot de temperatuur
Temperaturbegränsning

Biologiske risici
Biologiset vaarat
Biologische risico's
Biologiska risker

Se brugsanvisningen
Lue käyttöohjeet
Raadpleeg de gebruiksinstructies
Läs bruksanvisningen

In vitro-diagnostisk medicinsk udstyr
In vitro-diagnostisk medicinteknisk produkt
Medisch product voor *in-vitro* diagnostiek
In vitro -diagnostiikkaan tarkoitettu lääkinnällinen laite

EC REP

Janssen Diagnostics BVBA
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgium

CE

Janssen Diagnostics, LLC
700 US Highway Rte 202 South
Raritan, NJ 08869-0606 USA
documents.cellsearchctc.com
Puhelin: 1-877-837-4339
00 8000 8374339 (EU)

janssen