

REF 7900001

Κιτ 16 δοκιμασιών



Circulating Tumor Cell Kit
(Επιθηλιακό)

IVD



ΠΡΟΟΡΙΖΟΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ

Gia in vitro διαγνωστική χρήση.

Το CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Kit προορίζεται για την καταμέτρηση των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων (CTC) επιθηλιακής προέλευσης (CD45-, EpCAM+ και κυτταροκερατίνες 8, 18+ ή/και 19+) σε ολικό αίμα.

Η παρουσία των CTC στο περιφερικό αίμα, όπως αυτά ανιχνεύονται από το CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Kit, σχετίζεται με μειωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και με μειωμένη γενική επιβίωση σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπευτική αγωγή για μεταστατικό καρκίνο του μαστού, του παχέος εντέρου - ορθού ή του προστάτη*. Η δοκιμασία πρέπει να χρησιμοποιείται ως βοήθημα στην παρακολούθηση ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, του παχέος εντέρου - ορθού ή του προστάτη. Οι διαδοχικές δοκιμασίες για CTC πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλες κλινικές μεθόδους για την παρακολούθηση του καρκίνου του μαστού, του παχέος εντέρου - ορθού και του προστάτη. Η εκτίμηση των CTC οποιαδήποτε στιγμή στη διάρκεια της νόσου επιτρέπει την αξιολόγηση της πρόγνωσης του ασθενούς και είναι προγνωστικός δείκτης του διαστήματος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου και της γενικής επιβίωσης.

*Ως ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη σε αυτή τη μελέτη ορίστηκαν οι ασθενείς που εμφάνισαν δύο διαδοχικές αυξήσεις του δείκτη PSA ορού πάνω από το επίπεδο αναφοράς παρά τη χορήγηση τυπικής ορμονικής θεραπείας. Αυτοί οι ασθενείς περιγράφονται γενικά ως ασθενείς που έχουν καρκίνο του προστάτη ανεξάρτητο από ανδρογόνα, ορμονοάντοχο ή με ανοχή στον ευνουχισμό.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ

Η μετάσταση του καρκίνου εκδηλώνεται όταν τα κύτταρα τα οποία αποσπώνται από τον πρωτογενή ή μεταστατικό όγκο, εισέρχονται στην κυκλοφορία και αρχίζουν να αναπτύσσονται σε απομακρυσμένες περιοχές του σώματος. Τα καρκινώματα προέρχονται από επιθηλιακά κύτταρα που δεν απαντώνται κανονικά στην κυκλοφορία.¹ Το CELLTRACKS® AUTOPREP® System σχεδιάστηκε για τυποποίηση και αυτοματοποίηση του πρωτοκόλλου παρασκευής δειγμάτων για χρήση με το CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Kit (CELLSEARCH® CTC Kit). Η ανάλυση και η καταμέτρηση των CTC πραγματοποιούνται με το CELLTRACKS ANALYZER II®, ένα ημιαυτόματο μικροσκόπιο φθορισμού. Η εξέταση καταμετρά μόνο τα κύτταρα εκείνα που εκφράζουν το Μόριο Επιθηλιακής Κυτταρικής Προσκόλλησης (EpCAM) και τις κυτταροκερατίνες (CK) 8, 18 ή/και 19.

ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

Το CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Kit περιέχει ένα αντιδραστήριο σύλληψης βάσει φερρομαγνητικού υγρού και αντιδραστήρια ανοσοφθορισμού. Το αντιδραστήριο φερρομαγνητικού υγρού αποτελείται από σωματίδια με μαγνητικό πυρήνα ο οποίος περιβάλλεται από ένα πολυμερές στρώμα που φέρει επίστρωση αντισωμάτων που στοχεύουν στο αντιγόνο EpCAM για τη σύλληψη των CTC. Μετά την ανοσομαγνητική σύλληψη και τον εμπλουτισμό, προστίθενται φθορίζοντα αντιδραστήρια για την αναγνώριση και την καταμέτρηση των CTC. Τα φθορίζοντα αντιδραστήρια περιλαμβάνουν τα εξής: αντι-CK-φουκοερυθρίνη (PE), ειδική για την ενδοκυτταρική πρωτεΐνη κυτταροκερατίνη (χαρακτηριστική των επιθηλιακών κυττάρων), DAPI, το οποίο χρωματίζει τον κυτταρικό πυρήνα, και αντι-CD45-αλλοφουκοκυανίνη (APC), ειδική για λευκοκύτταρα.

Το μείγμα αντιδραστηρίου/δείγματος διανέμεται από το Σύστημα CELLTRACKS® AUTOPREP® σε μια φύσιγγα που εισάγεται σε Βάση Φύσιγγας MAGNEST. Το ισχυρό μαγνητικό πεδίο της Βάσης Φύσιγγας MAGNEST προσελκύει τα μαγνητικά επισημασμένα επιθηλιακά κύτταρα στην επιφάνεια της φύσιγγας. Το CELLTRACKS ANALYZER II® σαρώνει αυτόματα ολόκληρη την επιφάνεια της φύσιγγας, λαμβάνει εικόνες και εμφανίζει κάθε συμβάν στο χρήστη όπου εντοπίζεται από κοινού ο φθορισμός των CK-PE και DAPI. Οι εικόνες παρουσιάζονται στο χρήστη σε μορφή έκθεσης (gallery) για τελική ταξινόμηση. Ένα περιστατικό κατατάσσεται ως καρκινικό κύτταρο όταν τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του συμβαδίζουν με τα αντίστοιχα χαρακτηριστικά καρκινικού κυττάρου και παρουσιάζει φαινότυπο EpCAM+, CK+, DAPI+ και CD45-.

ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΑ ΥΛΙΚΑ

- Οδηγίες χρήσης
- **3,0 mL Φερρομαγνητικό υγρό Anti-EpCAM:** Περιέχει εναιώρημα μαγνητικών σωματίδια 0,022%, συζυγών με μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού, ειδικό για τον κυτταρικό επιφανειακό δείκτη EpCAM που υπάρχει στα επιθηλιακά κύτταρα σε ρυθμιστικό διάλυμα το οποίο περιέχει λευκωματίνη βοείου ορού (BSA) 0,03% και ProClin® 300 0,05% ως συντηρητικό. (καφέ πώμα)
- **3,0 mL Αντιδραστήριο χρώσης:** Περιέχει μονοκλωνικά αντισώματα ποντικού 0,0006%, ειδικά για κυτταροκερατίνες συζυγείς με φουκοερυθρίνη (PE), μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού αντι-CD45 0,0012% συζυγές με αλλοφουκοκυανίνη (APC) σε ρυθμιστικό διάλυμα που περιέχει BSA 0,5% και αζίδιο του νατρίου 0,1%. (λευκό πώμα)
- **3,0 mL Χρωστική νουκλεϊκών οξέων:** Περιέχει 4', 6-διαμιδινο-2-φαινυλινδόλη, διϋδροχλωρίδιο (DAPI) 0,005% και ProClin® 300 0,05%. (μπλε πώμα)
- **3,0 mL Ενισχυτικό αντιδραστήριο σύλληψης:** Περιέχει αποκλειστικό αντιδραστήριο 0,02% για ελεγχόμενη συσσώρευση φερρομαγνητικού υλικού, BSA 0,5%, και αζίδιο του νατρίου 0,1% σε ρυθμιστικό διάλυμα. (διαφανές πώμα)

- **3,0 mL Αντιδραστήριο διαπερατότητας:** Περιέχει αποκλειστικό αντιδραστήριο διαπερατότητας 0,011% και αζίδιο του νατρίου 0,1% σε ρυθμιστικό διάλυμα. (πράσινο πώμα)
- **3,0 mL Στερεωτικό κυττάρων:** Περιέχει 25% αποκλειστικά στερεωτικά συστατικά, BSA 0,1% και αζίδιο του νατρίου 0,1% σε ρυθμιστικό διάλυμα. (κόκκινο πώμα)
- **2 x 110 mL φιάλη, Αραιωτικό ρυθμιστικό διάλυμα:** Περιέχει ρυθμιστικό διάλυμα με αζίδιο του νατρίου 0,1%.
- **16 Κωνικοί δοκιμαστικοί σωλήνες φυγόκεντρου (15 mL) CELLSEARCH® και πώματα κωνικών δοκιμαστικών σωλήνων**
- **16 Φύσιγγες και πώματα φύσιγγων**

ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΑ ΥΛΙΚΑ ΠΟΥ ΔΕΝ ΠΑΡΕΧΟΝΤΑΙ

- CellSave Preservative Tubes (Αρ. καταλόγου 7900005)
- CELLTRACKS® AUTOPREP® System (Αρ. καταλόγου 9541)
- CELLTRACKS ANALYZER II® (Αρ. καταλόγου 9555)
- CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Control Kit (Αρ. καταλόγου 7900003)
- 20 L CELLTRACKS® AUTOPREP® Instrument Buffer (Αρ. καταλόγου 7901003)
- Φυγόκεντρος τύπου οριζόντιου στροφείου (δηλ. με ταλαντευόμενο κάδο) χωρητικότητας 800 x g
- Στατώ δοκιμαστικών σωλήνων
- Βαθμονομημένες μικροπιπέτες και μύτες
- Μίκτης περιδίνησης (Vortex)

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

1. Για *in vitro* διαγνωστική χρήση.
2. Διαβάστε όλο το περιεχόμενο αυτών των Οδηγιών χρήσης πριν αναλύσετε οποιοδήποτε δείγμα.
3. Προσοχή: Συλλέγετε αίμα μόνο σε δοκιμαστικό σωλήνα συντήρησης CellSave Preservative Tube. Τα CTC είναι εύθραυστα και απαιτούν διατήρηση για επακριβή ανάλυση.
4. Προσοχή: Όλο το προσωπικό πρέπει να ακολουθεί τις γενικές προφυλάξεις και να χρησιμοποιεί εργαστηριακό εξοπλισμό ασφαλείας (δηλ. γυαλιά ασφαλείας, εργαστηριακό ιματισμό και γάντια).
5. Προσοχή: Η μικροβιακή μόλυνση των αντιδραστηρίων μπορεί να προκαλέσει εσφαλμένα αποτελέσματα και πρέπει να αποφεύγεται.
6. Προσοχή: Μερικά από τα αντιδραστήρια περιέχουν αζίδιο του νατρίου ως συντηρητικό. Σε περίπτωση κατάποσης, ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή. Φυλάσσετε μακριά από τα παιδιά. Φυλάσσετε μακριά από τρόφιμα και ποτά. Φοράτε κατάλληλο προστατευτικό ρουχισμό. Σε περίπτωση επαφής με οξέα, απελευθερώνονται πολύ τοξικά αέρια. Τα αζίδια πρέπει να ξεπλένονται με μεγάλες ποσότητες νερού κατά την απόρριψη για να αποφευχθεί ο σχηματισμός επικαθίσεων στις σωληνώσεις από μόλυβδο ή χαλκό όπου μπορούν να αναπτυχθούν εκρηκτικές συνθήκες.
7. **Προειδοποίηση:** Όλα τα βιολογικά δείγματα, οι φύσιγγες και τα υπόλοιπα υλικά που έρχονται σε επαφή με το ένα ή περισσότερα δείγματα θεωρούνται βιολογικώς επικίνδυνα. Χειριστείτε τα ως ικανά να μεταδώσουν λοιμώδεις ασθένειες. Χειριστείτε και απορρίψτε οποιαδήποτε απορρίμματα χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες προφυλάξεις και σύμφωνα με τους τοπικούς, κρατικούς και ομοσπονδιακούς κανονισμούς. Ποτέ μη χρησιμοποιείτε πιπέτα για αναρρόφηση με το στόμα.
8. **Προειδοποίηση:** Μερικά από τα αντιδραστήρια περιέχουν ProClin® 300 ως συντηρητικό.
9. Απαιτείται εκπαίδευση των χειριστών για τη διεξαγωγή της διαδικασίας της δοκιμασίας.

ΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝ ΟΙ ΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΩΝ:

H317 Μπορεί να προκαλέσει αλλεργική δερματική αντίδραση.

Πρόληψη:

P261 Αποφεύγετε να αναπνέετε σκόνη/αναθυμιάσεις/αέρια/σταγονίδια/ατμούς/ εκνεφώματα.

P272 Τα μολυσμένα ενδύματα εργασίας δεν πρέπει να βγαίνουν από το χώρο εργασίας.

P280 Να φοράτε προστατευτικά γάντια.

Αντιμετώπιση:

P333 + P313 Εάν παρατηρηθεί ερεθισμός του δέρματος ή εμφανιστεί εξάνθημα: Συμβουλευθείτε/Επισκεφθείτε γιατρό.

P362 + P364 Βγάλτε τα μολυσμένα ρούχα και πλύντε τα πριν τα ξαναχρησιμοποιήσετε.

Διάθεση:

P501 Διάθεση του περιεχομένου/περιέκτη σε μια εγκεκριμένη μονάδα διάθεσης αποβλήτων.

Για πρόσθετες πληροφορίες παρακαλούμε ανατρέξτε στο Δελτίο Δεδομένων Ασφαλείας στη διεύθυνση www.cellsearchctc.com

ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΩΝ

- Τα αντιδραστήρια διατίθενται έτοιμα προς χρήση. Πρέπει να αποθηκεύονται κλειστά σε θερμοκρασία από 2 έως 8 °C.
- Μετά το άνοιγμα, τα αντιδραστήρια της συσκευασίας αντιδραστηρίων πρέπει να αποθηκεύονται για έως 30 ημέρες σε θερμοκρασία 2 έως 8 °C. Για την αποθήκευση, τα ανοιχτά αντιδραστήρια πρέπει να κλείσουν ξανά με τα μοναδικά χρωματιστά **πώματά** τους, χρησιμοποιώντας ως οδηγό τα χρώματα που υποδεικνύονται στις ετικέτες του δίσκου αντιδραστηρίων. Έτσι διασφαλίζεται η αποφυγή της διασταυρούμενης επιμόλυνσης των αντιδραστηρίων.
- ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Μετά το άνοιγμα, η φιάλη με το αραιωτικό ρυθμιστικό διάλυμα, που δεν αποτελεί μέρος της συσκευασίας αντιδραστηρίων, πρέπει να αποθηκεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για όχι περισσότερο από 30 ημέρες.
- Προστατεύετε τα αντιδραστήρια από θερμότητα που υπερβαίνει τους 35 °C. Μην τα καταψύχετε.
- Πριν από τη χρήση αφήστε τα να φθάσουν σε θερμοκρασία δωματίου (15 έως 30 °C).
- Επιθεωρήστε οπτικά τη συσκευασία αντιδραστηρίων για τη σωστή τοποθέτηση των αντιδραστηρίων. Επαληθεύστε ότι κάθε αντιδραστήριο βρίσκεται στη σωστή θέση, ταιριάζοντας το μοναδικό χρωματιστό πώμα του με τα χρώματα που υποδεικνύονται στην ετικέτα. Ανατρέξτε στη φωτογραφία για να δείτε τη σωστή τοποθέτηση. Αν διαπιστωθεί ότι τα αντιδραστήρια δεν είναι σωστά τοποθετημένα ή αν υπάρχουν διπλότυπες φιάλες, μη χρησιμοποιήσετε τη συσκευασία αντιδραστηρίων και ενημερώστε την Υπηρεσία Τεχνικής Υποστήριξης Πελατών για να κανονίσετε αντικατάσταση.
- Προφυλάξτε τα αντιδραστήρια από έκθεση στο ηλιακό φως.
- Όταν αποθηκεύονται κατάλληλα, τα αντιδραστήρια παραμένουν αναλλοίωτα μέχρι την ημερομηνία λήξης που είναι τυπωμένη στο δοχείο του αντιδραστηρίου ή στο κουτί του κιτ. Μη χρησιμοποιείτε ληγμένα αντιδραστήρια.
- Τα συστατικά του κιτ κατασκευάζονται και ελέγχονται ως συνολική παρτίδα. **Μην** αναμιγνύετε αντιδραστήρια από διαφορετικά κιτ.



ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ

Συλλογή και παρασκευή δειγμάτων

Συλλογή ολικού αίματος σε CellSave Preservative Tubes

1. Η αιμοληψία αρχικών δειγμάτων πραγματοποιείται πριν από την έναρξη του πρωτοκόλλου θεραπείας. Τα επόμενα δείγματα λαμβάνονται μετά την έναρξη του πρωτοκόλλου θεραπείας, συνήθως σε διαστήματα 3 έως 4 εβδομάδων, για παρακολούθηση των επιπέδων CTC κατά τη θεραπεία. Αν ο ασθενής ακολουθεί θεραπεία δοξορουβικίνης, αφήστε να παρέλθουν τουλάχιστον 7 μέρες μετά τη χορήγηση μιας δόσης δοξορουβικίνης πριν από την αιμοληψία.
2. Συλλέξτε ολικό αίμα ασηπτικά με φλεβοκέντηση ή από φλεβική θύρα μόνο σε CellSave Preservative Tube.
3. Γεμίστε το σωλήνα έως ότου η ροή αίματος σταματήσει για να διασφαλίσετε τη σωστή αναλογία δείγματος προς αντιπηκτικό και συντηρητικό. Αναμίξτε αμέσως αναστρέφοντας προσεκτικά το δοκιμαστικό σωλήνα οκτώ φορές. Η αναστροφή του σωλήνα προλαμβάνει τη θρόμβωση. Ανεπαρκής ή καθυστερημένη ανάμιξη πιθανόν να προκαλέσει ανακριβή αποτελέσματα της δοκιμασίας.
4. Τα δείγματα αίματος μπορούν να αποθηκεύονται ή να μεταφέρονται σε CellSave Preservative Tube. Ανατρέξτε στις οδηγίες χρήσης του CellSave Preservative Tube για οδηγίες σχετικά με τη διαδικασία, την αποθήκευση και τη χρήση. Μην τοποθετείτε τα δείγματα στο ψυγείο.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Ελέγξτε οπτικά κάθε δείγμα για παρουσία τυχόν θρόμβωσης πριν το επεξεργαστείτε στο CELLTRACKS® AUTOPREP® System. Δείγματα με θρόμβωση πρέπει να απορρίπτονται.

Επεξεργασία με το CELLTRACKS® AUTOPREP® System

1. Αναμίξτε το αίμα στο σωλήνα CellSave Preservative Tube αναστρέφοντάς τον με το χέρι πέντε φορές. Στη συνέχεια αφαιρέστε το ελαστικό πώμα.
2. Χρησιμοποιώντας μια καινούρια πιπέτα, μεταφέρετε 7,5 mL αίματος από το CellSave Preservative Tube σε αντίστοιχα σημειωμένο κωνικό σωλήνα φυγόκεντρου 15 mL CELLSEARCH® που παρέχεται με το CELLSEARCH® CTC Kit.
3. Χρησιμοποιώντας μια καινούργια πιπέτα, προσθέστε 6,5 mL Αραιωτικό Ρυθμιστικό Διάλυμα.
4. Τοποθετήστε το πώμα στον κωνικό σωλήνα φυγόκεντρου CELLSEARCH® και αναμίξτε αναστρέφοντάς τον επί πέντε φορές.

5. Φυγοκεντρήστε το δείγμα στα 800 x g επί 10 λεπτά με το φρένο απενεργοποιημένο χρησιμοποιώντας φυγόκεντρο με ταλαντευόμενο κάδο. Ο χρόνος φυγοκέντρωσης των 10 λεπτών δεν συμπεριλαμβάνει το χρόνο που απαιτείται για να επιτευχθούν τα 800 x g. Θέστε το φρένο της φυγόκεντρου στη θέση "off" ή, εάν η φυγόκεντρος σας παρέχει μεταβλητό χαρακτηριστικό φρένου, θέστε το φρένο στη χαμηλότερη ρύθμιση φρένου. Φυγοκεντρήστε σε θερμοκρασία δωματίου χρησιμοποιώντας φυγόκεντρο ικανή να λειτουργεί σε θερμοκρασία δωματίου. Αφού φυγοκεντρήσετε το δείγμα, ελέγξτε οπτικά κάθε σωλήνα δείγματος για διαχωρισμό του πλάσματος και των ερυθρών αιμοσφαιρίων.
6. Επεξεργαστείτε το ανωτέρω παρασκεύασμα δείγματος στο CELLTRACKS® AUTOPREP® System εντός 1 ώρας από την παρασκευή του. Ανατρέξτε στις Οδηγίες Χρήσης του CELLTRACKS® AUTOPREP® System για πλήρεις οδηγίες.

Ανάλυση με χρήση του CELLTRACKS ANALYZER II®

Το CELLTRACKS® AUTOPREP® System διανέμει το επεξεργασμένο δείγμα σε μια φύσιγγα έτοιμη για ανάλυση με το CELLTRACKS ANALYZER II®. Η γεμάτη φύσιγγα μέσα στη Βάση Φύσιγγας MAGNEST πρέπει να επωαστεί στο σκοτάδι για 20 λεπτά τουλάχιστον και να αναλυθεί εντός 24 ωρών. Ανατρέξτε στον οδηγό χρήσης του CELLTRACKS ANALYZER II® για οδηγίες σχετικά με την ανάλυση του δείγματος και την ανασκόπηση δεδομένων.

ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Το CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Control Kit (Αρ. καταλόγου 7900003) ελέγχει τη γενική απόδοση του συστήματος, συμπεριλαμβανομένων του οργάνου, των αντιδραστηρίων και της τεχνικής του χειριστή. Το CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Control πρέπει να αναλύεται κάθε ημέρα δοκιμασίας του ασθενούς ή όποτε χρησιμοποιείται νέα παρτίδα του CELLSEARCH® CTC Kit. Ανατρέξτε στις οδηγίες χρήσης και στις αναμενόμενες τιμές του CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Control Kit.

ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Τα αποτελέσματα αναφέρονται ως ο αριθμός των CTC / 7,5 mL αίματος.

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού (MBC)

Τιμή CTC ίση ή μεγαλύτερη του 5 ανά 7,5 mL αίματος ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου σχετίζεται με κακή πρόγνωση και είναι προγνωστικός δείκτης μικρότερου διαστήματος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου και γενικής επιβίωσης.

Μεταστατικός καρκίνος του παχέος εντέρου - ορθού (MCRC)

Τιμή CTC ίση ή μεγαλύτερη του 3 ανά 7,5 mL αίματος ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου σχετίζεται με κακή πρόγνωση και είναι προγνωστικός δείκτης μικρότερου διαστήματος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου και γενικής επιβίωσης.

Μεταστατικός καρκίνος του προστάτη (MPC)

Τιμή CTC ίση ή μεγαλύτερη του 5 ανά 7,5 mL αίματος ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου σχετίζεται με κακή πρόγνωση και είναι προγνωστικός δείκτης μικρότερου διαστήματος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου και γενικής επιβίωσης.

Προφυλάξεις

Σφάλμα εκ μεταφοράς από ένα δείγμα CTC με **5000 ή περισσότερα** CTC ανά 7,5 mL αίματος μπορεί να επηρεάσει τα δείγματα που υποβάλλονται στη συνέχεια σε επεξεργασία στο CELLTRACKS® AUTOPREP® System, συμπεριλαμβανομένης της μετέπειτα παρτίδας. Εάν μεταφερθούν κύτταρα σε μετέπειτα δείγματα, οι αριθμοί CTC αυτών των δειγμάτων μπορεί να είναι εσφαλμένα υψηλότεροι από τον πραγματικό αριθμό CTC του ασθενούς.

Ανατρέξτε στις Οδηγίες Χρήσης του CELLTRACKS® AUTOPREP® για περισσότερες πληροφορίες.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

- Προσοχή: Η ομοσπονδιακή νομοθεσία των Η.Π.Α. επιτρέπει την πώληση της συσκευής αυτής μόνο από ιατρό ή κατόπιν εντολής ιατρού.
- Τα αποτελέσματα των εξετάσεων CELLSEARCH® μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με όλες τις κλινικές πληροφορίες που προέρχονται από διαγνωστικές δοκιμασίες (δηλαδή, απεικονίσεις, εργαστηριακές εξετάσεις), φυσική εξέταση και πλήρες ιατρικό ιστορικό σύμφωνα με κατάλληλες διαδικασίες διαχείρισης ασθενών.
- Αυτή η προγνωστική μελέτη δεν αποδεικνύει ότι οποιαδήποτε τρέχουσα γραμμή θεραπείας είναι περισσότερο ή λιγότερο αποτελεσματική από οποιαδήποτε άλλη θεραπεία.
- Τα αποτελέσματα των εξετάσεων CELLSEARCH® και τα αποτελέσματα απεικόνισης δεν είναι ισοδύναμα κατά την αξιολόγηση της μετάβασης ασθενών από μη προϊούσα σε προϊούσα νόσο.
- Αν ο ασθενής ακολουθεί θεραπεία δοxorουβικίνης, αφήστε να περάσουν 7 ημέρες τουλάχιστον ανάμεσα στη χορήγηση μιας δόσης θεραπείας και την αιμοληψία. Τα αποτελέσματα μιας εξέτασης CELLSEARCH® πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή εφόσον τα δείγματα λαμβάνονται εντός 7 ημερών από τη χορήγηση της θεραπείας δοxorουβικίνης.
- Ο αριθμός CTC που δεν εκφράζει EpCAM δεν θα ανιχνεύεται από τη δοκιμασία CELLSEARCH®.

- Τιμή CTC που εκφράζει το EpCAM αλλά όχι τις κυτταροκερατίνες 8, 18 και 19 δεν πρόκειται να ανιχνευτεί από την εξέταση CELLSEARCH®.
- Ουσίες παρεμβολής:
Κύτταρα SK-BR-3 που είχαν εμβολιαστεί σε δείγματα αίματος εκτέθηκαν σε δυνητικές ουσίες παρεμβολής και συγκρίθηκαν με μη εμβολιασμένους μάρτυρες. Εξετάστηκαν τα τοξικά επίπεδα (5πλάσιες ποσότητες του θεραπευτικού δείκτη) των παρακάτω αντικαρκινικών φαρμάκων, φαρμάκων χωρίς συνταγή ιατρού και άλλων εξωγενών ουσιών: κυκλοφωσφamide, Mitomycin C®, Procrit®, βιοτίνη, 5-φθοροουρακίλη, μεθοτρεξάτη, κιτρική ταμοξιφαίνη, πακλιταξέλη, Arimidex®, ακεταμινοφαίνη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, καφεΐνη, δεξτρομεθορφάνη, Aredia®, ανθρώπινο αντίσωμα αντι-ποντικού (HAMA) τύπου 1, HAMA τύπου 2, Herceptin® και ιβουπροφένη. Δεν ανιχνεύθηκαν σημαντικές διαφορές στις τιμές κυττάρων SK-BR-3, που να υποδεικνύουν ότι αυτές οι ουσίες δεν παρεμβάλλονται στη λειτουργία του CELLSEARCH® CTC Kit.

Δείγματα εμβολιασμένα με τοξικά επίπεδα δοξορουβικίνης προκάλεσαν εσφαλμένη χρώση λευκοκυττάρων ως κύτταρα θετικά τόσο στην κυτταροκερατίνη όσο και στο CD45, επειδή η δοξορουβικίνη είναι μια φθορίζουσα ουσία που ενσωματώνεται μέσα στα κύτταρα που φέρουν πυρήνες. Κατά τον οπτικό έλεγχο, το πρότυπο χρώσης όλων των κυττάρων που είναι θετικά σε CD45 και θετικά στην κυτταροκερατίνη είναι εμφανές και εύκολα αναγνωρίσιμο από τον χειριστή ως προφίλ χρώσης από γνωστή παρεμβολή. Αν ληφθεί αίμα μετά τη συνιστώμενη περίοδο απομάκρυνσης των 7 ημερών, μετά την έγχυση δοξορουβικίνης, η παρεμβολή αυτή είναι απίθανο να παρατηρηθεί στην κλινική πρακτική δεδομένων των ελεγχόμενων θεραπευτικών επιπέδων και της ταχείας κάθαρσης της φαρμακευτικής ουσίας.

Η πιθανή παρεμβολή της λιπαμίας μελετήθηκε προσθέτοντας στα δείγματα Intralipid σε συγκέντρωση 2,6%, η οποία αντιστοιχεί με συγκέντρωση τριγλυκεριδίων πάνω από 1000 mg/dl. Τα δείγματα υπέστησαν λύση για προσομοίωση ολικής αιμόλυσης. Μελετήθηκαν επίπεδα χολερυθρίνης 7,4 mg/dL, HAMA 1/HAMA 2 και αιματοκρίτη από 18-60%. Η λιπαμία, η αιμόλυση, ο ίκτερος και ένα μεγάλο εύρος τιμών αιματοκρίτη δεν παρεμβάλλονται στη δοκιμασία CELLSEARCH®. Τα HAMA 1 και HAMA 2 επίσης δεν παρεμβάλλονται, υποδεικνύοντας ότι άτομα που λαμβάνουν Ig ποντικού από παρεντερικές οδούς μπορούν να εξεταστούν επιτυχώς με τη δοκιμασία CELLSEARCH®.

ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΕΣ ΤΙΜΕΣ

Υγιείς εθελοντές, μη κακοήθης νόσος μαστού, μη κακοήθης άλλη νόσος

Αναλύσεις CTC ενός σημείου διεξήχθησαν σε ομάδες ελέγχου 145 υγιών εθελοντών, 101 γυναικών με μη κακοήγη νόσο του μαστού και 99 γυναικών με άλλες μη κακοήθεις νόσους. Δεν αναμένονται να εμφανιστούν επιθηλιακά κύτταρα στο περιφερικό αίμα των υγιών ατόμων. Από τα 345 συνολικά δείγματα που ελήφθησαν από τους υγιείς εθελοντές και τις γυναίκες με μη κακοήγη νόσο, μόνο ένα άτομο είχε πάνω από 5 CTC/7,5 mL. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Άτομα ομάδας ελέγχου

Κατηγορία	N	Μέση τιμή CTC	SD	Αρ. ασθενών με με ≥ 5 CTC	Ελάχ.*	Μέγ.*
Υγιείς	145	0,1	0,2	0	0	1
Μη κακοήθης νόσος μαστού	101	0,2	1,2	1	0	12
Μη κακοήθης άλλη νόσος	99	0,1	0,4	0	0	3

* Κατευθυντήρια οδηγία NCCLS C28-A2³

Υγιείς εθελοντές, μη κακοήθης νόσος του παχέος εντέρου - ορθού

Αίμα συλλέχθηκε από υγιείς άντρες και γυναίκες ηλικίας 35 ετών και άνω. Αυτοί οι υγιείς εθελοντές εντάχθηκαν σε τρία κέντρα των Η.Π.Α.. Για τους σκοπούς αυτής της μελέτης, συλλέχθηκαν δύο δοκιμαστικοί σωλήνες αίματος από κάθε ασθενή και αμφότεροι αξιολογήθηκαν ως προς τα επίπεδα CTC. Υπήρξαν συνολικά 150 αποτιμήσιμα άτομα με ένα ή δύο ξεχωριστά κλάσματα αίματος των 7,5 mL που υποβλήθηκαν σε επεξεργασία για CTC. Δεν υπήρξαν διαθέσιμα αποτελέσματα CTC και από τους δύο δοκιμαστικούς σωλήνες για όλα τα αποτιμήσιμα άτομα. Ο μέσος αριθμός κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων ήταν 0,0 για τις δύο ομάδες ατόμων με τυπικές αποκλίσεις από 0,1 έως 0,2. Από το σύνολο των 284 δειγμάτων από υγιείς εθελοντές (άντρες και γυναίκες), κανένα άτομο δεν εμφάνισε πάνω από 3 CTC/7,5 mL. Τα αποτελέσματα εμφανίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Αποτελέσματα του CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Assay σε άτομα ομάδας ελέγχου

Υγιή Άτομα ομάδας ελέγχου	Όλα τα άτομα ομάδας ελέγχου			Μόνο άντρες			Μόνο γυναίκες		
	Σωλήνας 1	Σωλήνας 2	Σύνολο	Σωλήνας 1	Σωλήνας 2	Σύνολο	Σωλήνας 1	Σωλήνας 2	Σύνολο
N	149	135	284	68	64	132	81	71	152
Εύρος τιμών CTC	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1
Μέση τιμή CTC	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 (%) ≥ 1 CTC	2 (1%)	4 (3%)	6 (2%)	1 (1%)	1 (2%)	2 (2%)	1 (1%)	3 (4%)	4 (3%)
N (%) ≥ 2 CTC	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

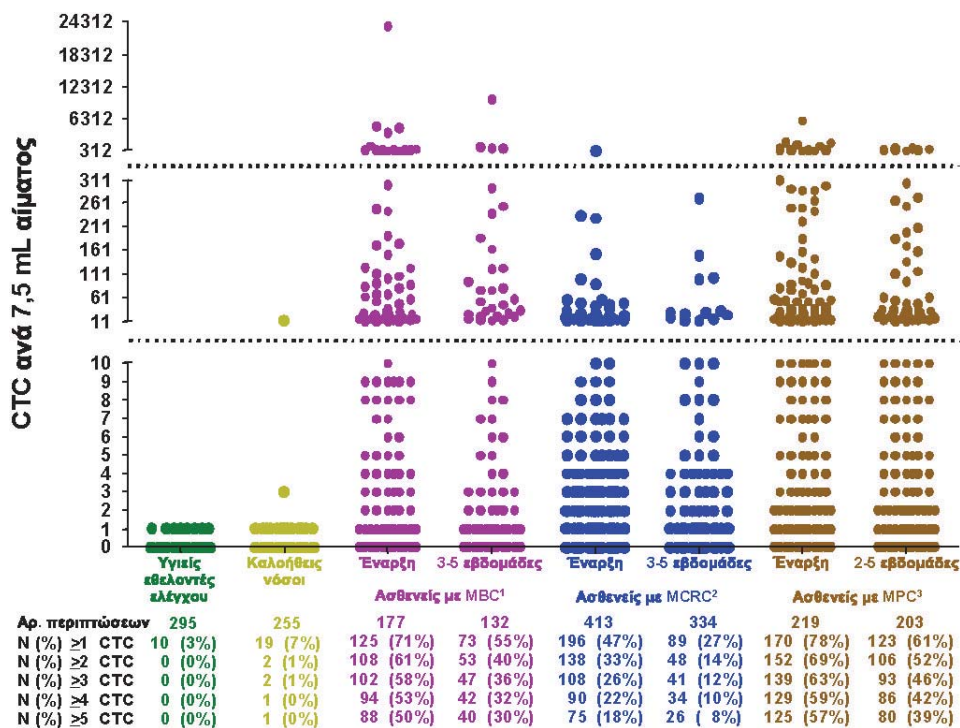
Περίπου τριάντα mL αίματος (για να αυξηθεί η πιθανότητα ανίχνευσης κυττάρων) συλλέχθηκαν σε τέσσερις ξεχωριστούς δοκιμαστικούς σωλήνες CellSave (τουλάχιστον 7,5 mL ανά σωλήνα) από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κολοноσκόπηση ή χειρουργική επέμβαση για καλοήγη νόσο. Έως τέσσερα δείγματα αίματος 7,5 mL αξιολογήθηκαν για κάθε άτομο πριν από τη διαδικασία. Τα αποτελέσματα εμφανίζονται παρακάτω στον Πίνακα 3. Δεν υπήρξαν διαθέσιμα αποτελέσματα CTC και από τους τέσσερις δοκιμαστικούς σωλήνες για όλους τους αποτιμώσιμους ασθενείς. Κανένας από τους ασθενείς με καλοήγη νόσο του παχέος εντέρου - ορθού δεν εμφάνισε περισσότερα από ένα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα ανά 7,5 mL αίματος.

Πίνακας 3: Αποτελέσματα της CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Assay σε ασθενείς με καλοήγη νόσο του παχέος εντέρου - ορθού

Καλοήγη νόσος	Αίμα που συλλέχθηκε πριν από τη διαδικασία				
	Σωλήνας 1	Σωλήνας 2	Σωλήνας 3	Σωλήνας 4	Σύνολο
N	55	55	53	47	210
Εύρος τιμών	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1
Μέση τιμή	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0
SD	0,2	0,1	0,2	0,3	0,2
% ≥ 1 CTC	3 (5%)	1 (2%)	2 (4%)	4 (9%)	10 (5%)
% ≥ 2 CTC	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Στην Εικόνα 1 εμφανίζεται η συχνότητα των CTC συνδυαστικά για τους υγιείς εθελοντές και τους ασθενείς με καλοήγη νόσο (ομάδα ελέγχου) και για τους ασθενείς με MBC, MCRC και MPC πριν από την έναρξη της θεραπείας και για 1 μήνα περίπου μετά την έναρξη της θεραπείας.

Εικόνα 1: Συχνότητα των CTC σε ομάδες ελέγχου (άτομα χωρίς καρκίνο) και σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού¹ (MBC), μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου - ορθού² (MCRC) ή μεταστατικό καρκίνο του προστάτη³ (MPC) πριν από την έναρξη νέας γραμμής θεραπείας (εναρκτήριας) και για ~2-5 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας.



¹ Πληροφορίες για τον πληθυσμό αναφοράς με MBC Πίνακας 1 των κλινικών οδηγιών χρήσης.

² Πληροφορίες για τον πληθυσμό αναφοράς με MCRC Πίνακας 12 των κλινικών οδηγιών χρήσης.

³ Πληροφορίες για τον πληθυσμό αναφοράς με MPC Πίνακας 22 των κλινικών οδηγιών χρήσης.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΠΟΔΟΣΗΣ

Ανάκτηση

Δείγματα αίματος από υγιή δότερια ομογενοποιήθηκαν και τα πέντε από τα έξι κλάσματα 7,5 mL εμβολιάστηκαν με περίπου 1300, 325, 81, 20 και 5 καλλιεργημένα κύτταρα καρκίνου του μαστού (SK-BR-3). Ο έκτος σωλήνας περιείχε μη εμβολιασμένο υγιές ομογενοποιημένο αίμα και χρησιμοποιήθηκε ως σημείο μηδέν. Αυτά τα δείγματα υποβλήθηκαν σε επεξεργασία στο CELLTRACKS® AUTOPREP® System με το CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Kit και οι τιμές CTC προσδιορίστηκαν στο CELLTRACKS ANALYZER II®. Το πείραμα επαναλήφθηκε για τέσσερις ακόμη δότεριες. Οι τιμές των κυττάρων που παρατηρήθηκαν εισήχθησαν σε γραφική παράσταση σε σχέση με τα αναμενόμενα αποτελέσματα κυττάρων. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Ποσοστιαίες εκτιμήσεις ανίχνευσης.

Αναμενόμενος αριθμός καρκινικών κυττάρων	Μέσος παρατηρούμενος αριθμός καρκινικών κυττάρων	Όρια διακύμανσης ποσοστιαίας ανάκτησης
1300	1215	91 έως 95%
325	308	82 έως 101%
81	85	80 έως 136%
20	22	95 έως 140%
5	7	120 έως 200%

Για τον προσδιορισμό του γενικού ή του καλύτερου ταιριάσματος ελαχίστων τετραγώνων, για τη σύγκριση της παρατηρηθείσας και της αναμενόμενης τιμής κυττάρων σε όλα γενικώς τα δεδομένα, διενεργήθηκε ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης. Η εξίσωση παλινδρόμησης για τα 30 αυτά δείγματα ήταν $Y = 0,93x + 3,87$ με $R^2 = 0,999$ ($R = 0,999$). Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν ότι κατά μέσον όρο στο εξεταζόμενο εύρος τιμών CTC, η ανάκτηση, όπως συνάγεται από την ανάλυση παλινδρόμησης, είναι 93%.

Δεδομένης της γραμμικής απόκρισης των μετρήσεων καρκινικών κυττάρων, θα αναμέναμε η κλίση του γραφήματος παρατηρούμενων έναντι αναμενόμενων τιμών να είναι 1,0. Ωστόσο, η κλίση ήταν 0,93. Αυτό οφείλεται στο ότι το CELLTRACKS® AUTOPREP® System με το CELLSEARCH® CTC Kit περιλαμβάνει τη σύλληψη και τη σήμανση φθορισμού κυττάρων ύστερα από ανίχνευση και καταμέτρηση από το CELLTRACKS ANALYZER II®. Η απώλεια

κυττάρων θα μπορούσε επομένως να οφείλεται σε μια από τις παρακάτω πιθανότητες: 1) ανάκτηση του 93% μόνο των καρκινικών κυττάρων που έχουν εμβολιαστεί σε 7,5 mL αίματος από το CELLTRACKS® AUTOPREP® System, 2) ανίχνευση του 93% μόνο των καρκινικών κυττάρων που εμφανίζονται στο θάλαμο δείγματος του CELLTRACKS ANALYZER II® ή 3) συνδυασμό αυτών των δύο πηγών σφάλματος.

Γραμμικότητα / Αναφερόμενα όρια διακύμανσης

Ένας άλλος τρόπος εξέτασης των προηγούμενων δεδομένων είναι να αναλυθούν ως σειρά αραιώσεων για την αξιολόγηση της γραμμικότητας της δοκιμασίας. Αφαιρέσαμε τη συγχέουσα μεταβλητή της επί τοις εκατό ανάκτησης χρησιμοποιώντας την παρατηρούμενη τιμή στο αρχικό δείγμα στη σειρά αραιώσεων (δηλ. στον πρώτο σωλήνα) δια των συντελεστών αραιώσης για να προσδιορίσουμε τις αναμενόμενες τιμές για τη σειρά των αραιώσεων για κάθε δείγμα από ασθενή. Παλινδρόμηση όλων αυτών των τιμών των παρατηρούμενων καρκινικών κυττάρων ως προς τις αναμενόμενες τιμές καρκινικών κυττάρων απέδωσε κλίση 1,007, σημείο τομής των αξόνων το 3,0 και $R^2 = 0,990$ ($R = 0,995$). Επομένως, μετά την απομάκρυνση της επί τοις εκατό ανάκτησης (απώλεια κυττάρων) από τις τιμές CTC για καθένα από τα αρχικά δείγματα, η ανάλυση των δεδομένων διαπίστωσε ότι η ανίχνευση του CTC ήταν γραμμική πάνω στο αναφερόμενο όριο διακύμανσης από 0 έως 1238 καρκινικά κύτταρα.

Όρια ανίχνευσης

Ένα CTC ανά 7,5 mL μπορεί να ανιχνευθεί από το CELLTRACKS ANALYZER II® παρέχοντας όριο ανίχνευσης 1 CTC ανά φύσιγγα. Η γραμμική παλινδρόμηση δείχνει ότι κατά μέσο όρο, το 93% του CTC που εμφανίζεται σε δείγμα αίματος 7,5 mL ανακτήθηκε με χρήση του CELLTRACKS® AUTOPREP® System (βλ. ενότητα **Ανάκτηση**). Η απώλεια περίπου του 7% των CTC στο δείγμα δεν επαρκεί για μείωση του ορίου ανίχνευσης, που είναι 1 CTC.

Επαναληψιμότητα:

α. Επαναληψιμότητα συστήματος με το CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Control

Τρία ξεχωριστά δείγματα του CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Control παρασκευάστηκαν και υποβλήθηκαν σε επεξεργασία κάθε μέρα για 30 ημέρες σύμφωνα με τη μέθοδο παρατεταμένης ανάλυσης της οδηγίας EP5-A² της NCCLS. Κάθε φιάλη δείγματος μίας χρήσης περιέχει μια χαμηλή και μια υψηλή συγκέντρωση κυττάρων από μια μονιμοποιημένη γραμμή κυττάρων που έχει προχρωματιστεί με δύο διαφορετικές φθοροχρωστικές. Η στατιστική επεξεργασία για τα υψηλά και τα χαμηλά κύτταρα ελέγχου παρουσιάζεται κατωτέρω περιληπτικά.

Πίνακας 5: Περίληψη των αναλύσεων ακρίβειας

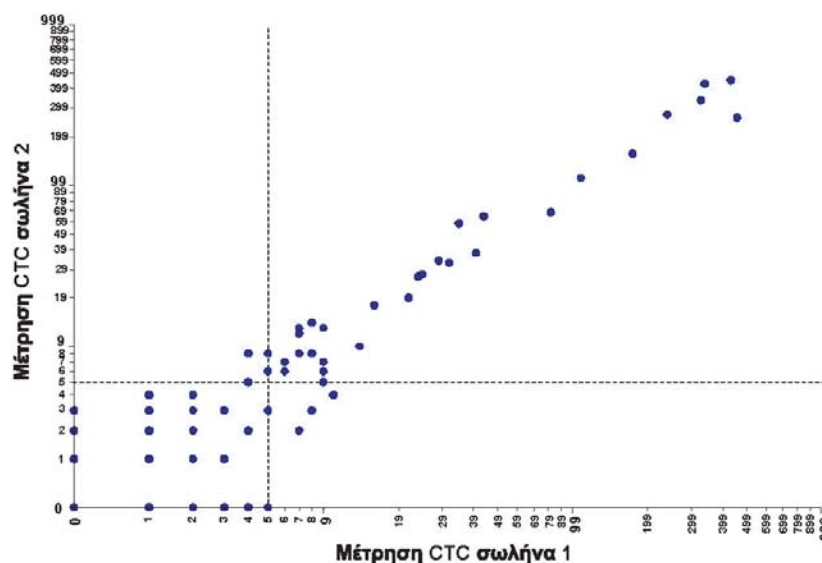
	Χαμηλό	Υψηλό
N	99	99
Μέσος όρος αριθμού κυττάρων	48	969
Τυπική απόκλιση ολικής ακρίβειας (S_T) % CV	18%	5%

β. Επαναληψιμότητα συστήματος με δείγματα ασθενών.

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού (MBC)

Ένα σύνολο από 163 διπλότυπα δείγματα αίματος συλλέχθηκαν από 47 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης. Τα δείγματα αυτά υποβλήθηκαν σε επεξεργασία σε πολλά ερευνητικά κέντρα για να προσδιοριστεί η επαναληψιμότητα των μετρήσεων CTC. Η εξίσωση παλινδρόμησης για τη σύγκριση αυτών των 163 διπλότυπων δειγμάτων ήταν $Y = 0,98x + 0,67$, $R^2 = 0,99$. Στην **Εικόνα 2** εμφανίζεται ένα νεφελόγραμμα των διπλότυπων αποτελεσμάτων CTC στο αίμα από ασθενείς με MBC που απεικονίστηκαν γραφικά σε λογαριθμική κλίμακα, με τιμή κατωφλίου 5 CTC που υποδεικνύεται από διακεκομμένες γραμμές.

Εικόνα 2. Επαναληψιμότητα αριθμών CTC σε διπλότυπα δείγματα MBC (n=163) με μέση τιμή <5 ή ≥5 CTC ανά 7,5 mL αίματος.

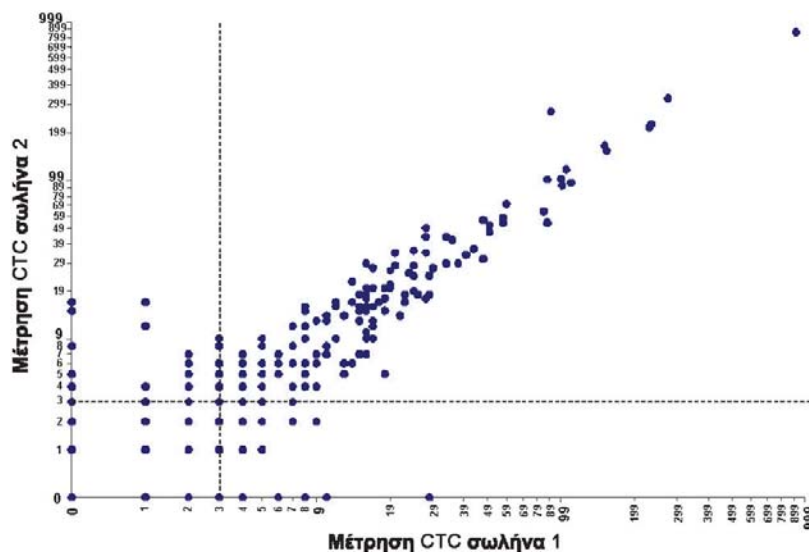


Εικόνα 2 Σημείωση:
Ενδέχεται να υπάρχουν πάνω από ένα σημεία που υπερτίθενται πάνω από άλλο σημείο. Για παράδειγμα, σε αυτό το γράφημα, υπάρχουν 50 περιπτώσεις (31%) όπου και οι δύο δοκιμαστικοί σωλήνες είχαν 0 CTC, 18 περιπτώσεις (11%) όπου ο Σωλήνας 1 είχε 0 CTC και ο Σωλήνας 2 είχε 1 CTC και άλλες 18 περιπτώσεις (11%) όπου ο Σωλήνας 1 είχε 1 CTC και ο Σωλήνας 2 είχε 0 CTC.

Μεταστατικός καρκίνος του παχέος εντέρου - ορθού (MCRC)

Ένα σύνολο 1.627 διπλότυπων δειγμάτων αίματος συλλέχθηκαν από 430 ασθενείς με MCRC κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης. Τα δείγματα αυτά υποβλήθηκαν σε επεξεργασία σε πολλά ερευνητικά κέντρα για να προσδιοριστεί η επαναληψιμότητα των μετρήσεων CTC. Η εξίσωση παλινδρόμησης για τη σύγκριση αυτών των 1.627 διπλότυπων δειγμάτων ήταν $Y = 0,98x + 0,18$, $R^2 = 0,96$. Στην **Εικόνα 3** εμφανίζεται ένα νεφελόγραμμα των διπλότυπων αποτελεσμάτων CTC στο αίμα από ασθενείς με MCRC που απεικονίστηκαν γραφικά σε λογαριθμική κλίμακα, με τιμή κατωφλίου 3 CTC που υποδεικνύεται από διακεκομμένες γραμμές.

Εικόνα 3. Επαναληψιμότητα αριθμών CTC σε διπλότυπα δείγματα MCRC (n=1627) με μέση τιμή <3 ή ≥3 CTC ανά 7,5 mL αίματος.



Εικόνα 3 Σημείωση:
Ενδέχεται να υπάρχουν πάνω από ένα σημεία που υπερτίθενται πάνω από άλλο σημείο. Για παράδειγμα, σε αυτό το γράφημα, υπάρχουν 975 περιπτώσεις (60%) όπου και οι δύο δοκιμαστικοί σωλήνες είχαν 0 CTC, 116 περιπτώσεις (7%) όπου ο Σωλήνας 1 είχε 0 CTC και ο Σωλήνας 2 είχε 1 CTC και άλλες 109 περιπτώσεις (7%) όπου ο Σωλήνας 1 είχε 1 CTC και ο Σωλήνας 2 είχε 0 CTC.

Οι διακυμάνσεις του αριθμού CTC ανά δοκιμαστικό σωλήνα δειγμάτων αίματος από ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού και του παχέος εντέρου - ορθού εμφανίζονται στις **Εικόνα 2 & Εικόνα 3**. Η κατανομή σποραδικών συμβάντων (όπως καρκινικών κυττάρων) εντός δεδομένου όγκου είναι τυχαία και ανεξάρτητη από το κύτταρο ή τον τύπο της νόσου. Το γεγονός αυτό χαρακτηρίζεται καλύτερα από την κατανομή Poisson – μια μαθηματική μέθοδος που εφαρμόζεται από συστήματα μοντελοποίησης όπου η πιθανότητα να προκύψει ένα συμβάν είναι πολύ χαμηλή αλλά ο αριθμός των ευκαιριών για ένα τέτοιο συμβάν είναι μεγάλη.⁵ Για δοκιμαστικούς σωλήνες με πολύ χαμηλή προστατική τιμή CTC, είναι εύλογο να αναμένουμε διακυμάνσεις σε αποτελέσματα παρόμοια με αυτά που εμφανίζονται στις **Εικόνα 2 & Εικόνα 3**. Επειδή οι δύο προηγούμενες μελέτες σε ασθενείς με MBC και MCRC εμφάνισαν σχεδόν πανομοιότυπα αποτελέσματα, δεν πραγματοποιήθηκε σύγκριση των αριθμών CTC ανά σωλήνα σε δείγματα αίματος από ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη κατά την κλινική δοκιμή προστατικών CTC του CELLSEARCH®. Ωστόσο, τα αποτελέσματα από ανεξάρτητη μελέτη με την τεχνολογία CELLSEARCH® που διενεργήθηκε στο Κέντρο Καρκίνου του Memorial Sloan-Kettering έδειξε ότι δεν υπάρχουν συστηματικές διακυμάνσεις μεταξύ θέσεων ή σωλήνων σε μετρήσεις CTC που εμπίπτουν σε εύρος τιμών από 0 έως 1192 CTC ανά σωλήνα σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη.⁴

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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

Κιτ 16 δοκιμασιών



Circulating Tumor Cell Kit
(Επιθηλιακό)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Πίνακας περιεχομένων

1 Ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού (MBC)	6
1.1 Συχνότητες CTC	6
1.2 Ανάλυση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS) σε ασθενείς με MBC	7
1.2.1 Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) με βάση τα εναρκτήρια αποτελέσματα CTC	7
1.2.2 Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) με βάση αποτελέσματα επαναληπτικών αναλύσεων CTC	7
1.2.3 Η μείωση ή η αύξηση της τιμής CTC προβλέπει βελτιωμένη ή μειωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS)	8
1.3 Ανάλυση γενικής επιβίωσης (OS) ασθενών με MBC	9
1.3.1 Ανάλυση γενικής επιβίωσης (OS) με βάση τα εναρκτήρια αποτελέσματα CTC	9
1.3.2 Γενική επιβίωση (OS) με βάση αποτελέσματα επαναληπτικών αναλύσεων CTC	10
1.3.3 Η μείωση ή η αύξηση της τιμής CTC προβλέπει βελτιωμένη ή μειωμένη γενική επιβίωση	10
1.3.4 Ανάλυση παλινδρόμησης μίας μεταβλητής κατά Cox σε ασθενείς με MBC	11
1.3.5 Ανάλυση παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών κατά Cox σε ασθενείς με MBC	12
1.4 Χρήση των CTC για την παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης του μεταστατικού καρκίνου του μαστού	14
1.4.1 Σχέση μεταξύ της επιβίωσης, των CTC και της αξιολόγησης της νόσου με απεικονιστικές μεθόδους	14
1.4.2 CTC	15
1.4.3 Απεικόνιση	15
1.4.4 Σχέση της επιβίωσης με την απεικόνιση και τα CTC	15
1.4.5 Συμφωνίες μεταξύ των CTC και της ακτινολογικής παρακολούθησης	17
1.4.6 CTC ως συμπληρωματικό βοήθημα απεικόνισης	19
1.5 Μεταβλητότητα του CTC και των ακτινολογικών αξιολογήσεων	20
1.5.1 CTC	20
1.5.2 Απεικόνιση	20
2 Ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου - ορθού (MCRC)	20
2.1 Συχνότητες CTC	21
2.2 Ανάλυση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS) σε ασθενείς με MCRC	22
2.2.1 Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) με βάση τα εναρκτήρια αποτελέσματα CTC	22
2.2.2 Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) με βάση αποτελέσματα επαναληπτικών αναλύσεων CTC	23
2.2.3 Η μείωση ή η αύξηση της τιμής CTC προβλέπει βελτιωμένη ή μειωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS)	24
2.3 Ανάλυση γενικής επιβίωσης (OS) ασθενών με MCRC	24
2.3.1 Ανάλυση γενικής επιβίωσης (OS) με βάση τα εναρκτήρια αποτελέσματα CTC	24
2.3.2 Γενική επιβίωση (OS) με βάση αποτελέσματα επαναληπτικών αναλύσεων CTC	25
2.3.3 Η μείωση ή η αύξηση της τιμής CTC προβλέπει βελτιωμένη ή μειωμένη γενική επιβίωση	26
2.3.4 Ανάλυση παλινδρόμησης μίας μεταβλητής κατά Cox σε ασθενείς με MCRC	27
2.3.5 Ανάλυση παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών κατά Cox σε ασθενείς με MCRC	27
2.4 Χρήση του CTC για την παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου - ορθού	29
2.4.1 Σχέση μεταξύ της επιβίωσης, των CTC και της αξιολόγησης της νόσου με απεικονιστικές μεθόδους	29
2.4.2 CTC	29
2.4.3 Απεικόνιση	29
2.4.4 Σχέση μεταξύ της επιβίωσης βάσει απεικόνισης και των CTC	29
2.4.5 Συμφωνίες μεταξύ του CTC και της ακτινολογικής παρακολούθησης σε ασθενείς με MCRC	31
2.4.6 CTC ως συμπληρωματικό βοήθημα απεικόνισης	33

3 Ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη (MPC)	34
3.1 Συχνότητες CTC	35
3.2 Ανάλυση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS) σε ασθενείς με MPC	36
3.2.1 Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) με βάση τα εναρκτήρια αποτελέσματα CTC	36
3.2.2 PFS με βάση αποτελέσματα από επαναληπτικές μετρήσεις CTC	36
3.2.3 Η μείωση ή η αύξηση της τιμής CTC προβλέπει βελτιωμένη ή μειωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS)	37
3.3 Ανάλυση γενικής επιβίωσης (OS) ασθενών με MPC	38
3.3.1 Ανάλυση γενικής επιβίωσης (OS) με βάση τα εναρκτήρια αποτελέσματα CTC	38
3.3.2 Γενική επιβίωση (OS) με βάση αποτελέσματα επαναληπτικών αναλύσεων CTC	39
3.3.3 Η μείωση ή η αύξηση της τιμής CTC προβλέπει βελτιωμένη ή μειωμένη OS	40
3.3.4 Ανάλυση παλινδρόμησης μίας μεταβλητής κατά Cox σε ασθενείς με MPC	41
3.3.5 Ανάλυση παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών κατά Cox σε ασθενείς με MPC	42
3.4 Χρήση των CTC για την παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη	44
3.4.1 Σχέση μεταξύ της επιβίωσης, των CTC και της αξιολόγησης της νόσου με βάση το PSA	44
3.4.2 Συμφωνίες μεταξύ των αλλαγών CTC και PSA σε ασθενείς με MPC	45
3.4.3 Συνδυασμός επιπέδων CTC και μείωσης του PSA για πρόβλεψη της γενικής επιβίωσης σε ασθενείς με MPC	47

Λίστα πινάκων

Πίνακας 1: Δημογραφικά στοιχεία ασθενών με MBC	6
Πίνακας 2: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) για ασθενείς με MBC με CTC <5 ή ≥5 σε διαφορετικά χρονικά σημεία	8
Πίνακας 3: Γενική επιβίωση (OS) για ασθενείς με MBC με CTC <5 ή ≥5 σε διαφορετικά χρονικά σημεία	10
Πίνακας 4: Ανάλυση παλινδρόμησης μίας μεταβλητής κατά Cox σε ασθενείς με MBC	12
Πίνακας 5: Ανάλυση παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών κατά Cox για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη σε ασθενείς με MBC	13
Πίνακας 6: Ανάλυση παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών κατά Cox για τη γενική επιβίωση σε ασθενείς με MBC	14
Πίνακας 7: OS ασθενών με MBC με αξιολόγηση CTC σε διάστημα ενός μήνα περίπου μετά την έναρξη της θεραπείας και εντός ενός μήνα από την ακτινολογική αξιολόγηση	16
Πίνακας 8: Σύγκριση κατά ασθενείς με MBC μεταξύ των CTC και της απεικόνισης	18
Πίνακας 9: Σύγκριση κατά παρατήρηση MBC μεταξύ των CTC και της απεικόνισης	18
Πίνακας 10: Σύγκριση κατά ασθενείς με MBC μεταξύ των CTC και της απεικόνισης	19
Πίνακας 11: Μεταβλητότητα ακτινολογικών αξιολογήσεων και αξιολογήσεων CTC σε ασθενείς με MBC	20
Πίνακας 12: Δημογραφικά στοιχεία ασθενών με MCRC	21
Πίνακας 13: Αποκλεισμοί από αναλύσεις επιβίωσης χωρίς εξέλιξη και γενικής επιβίωσης σε ασθενείς με MCRC	22
Πίνακας 14: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) για ασθενείς με MCRC με CTC <3 ή ≥3 σε διαφορετικά χρονικά σημεία	23
Πίνακας 15: Γενική επιβίωση (OS) για ασθενείς με MCRC με CTC <3 ή ≥3 σε διαφορετικά χρονικά σημεία	26
Πίνακας 16: Ανάλυση παλινδρόμησης μίας μεταβλητής κατά Cox σε ασθενείς με MCRC	27
Πίνακας 17: Ανάλυση παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών κατά Cox σε ασθενείς με MCRC	28
Πίνακας 18: OS ασθενών με MCRC με αξιολόγηση CTC σε διάστημα ενός μήνα περίπου μετά την έναρξη της θεραπείας και εντός ενός μήνα από την ακτινολογική αξιολόγηση	30
Πίνακας 19: Σύγκριση κατά ασθενείς με MCRC ανάμεσα στα CTC και την απεικόνιση	32
Πίνακας 20: Σύγκριση κατά παρατήρηση MCRC ανάμεσα στο CTC και την απεικόνιση	32
Πίνακας 21: Σύγκριση κατά ασθενείς με MCRC ανάμεσα στα CTC και την απεικόνιση	33
Πίνακας 22: Δημογραφικά στοιχεία ασθενών με MPC	34

Πίνακας 23: Αποκλεισμοί από τις αναλύσεις PFS και OS σε ασθενείς με MPC.....	35
Πίνακας 24: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) για ασθενείς με MPC με CTC <5 ή ≥5 σε διαφορετικά χρονικά σημεία.....	37
Πίνακας 25: Γενική επιβίωση (OS) για ασθενείς με MPC με CTC <5 ή ≥5 σε διαφορετικά χρονικά σημεία	40
Πίνακας 26: Ανάλυση παλινδρόμησης μίας μεταβλητής κατά Cox σε ασθενείς με MPC	42
Πίνακας 27: Ανάλυση παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών κατά Cox σε ασθενείς με MPC	43
Πίνακας 28: Σύγκριση διάμεσης OS μεταξύ ευνοϊκής και μη ευνοϊκής ομάδας CTC και μείωσης PSA.....	45
Πίνακας 29: Σύγκριση των τιμών CTC και της μείωσης του PSA κατά 30% σε ασθενείς με MPC σε 2-5 εβδομάδες.....	46
Πίνακας 30: Σύγκριση κατά ασθενείς MPC των τιμών CTC και της μείωσης PSA κατά 30% στις 13-20 εβδομάδες.....	46
Πίνακας 31: Σύγκριση κατά παρατήρηση MPC μεταξύ των τιμών CTC και της μείωσης PSA κατά 30%	47
Λίστα εικόνων	
Εικόνα 1: PFS ασθενών με MBC με CTC <5 ή ≥5 κατά την εναρκτήρια αιμοληψία (N=177).	7
Εικόνα 2: PFS ασθενών με MBC με CTC <5 ή ≥5 σε διαφορετικούς χρόνους επαναληπτικής ανάλυσης	8
Εικόνα 3: Μείωση της τιμής CTC κάτω από 5 μετά την έναρξη θεραπείας προβλέπει μεγαλύτερη PFS σε ασθενείς με MBC	9
Εικόνα 4: OS ασθενών με MBC με CTC <5 ή ≥5 κατά την εναρκτήρια αιμοληψία (N=177).	9
Εικόνα 5: OS ασθενών με MBC με CTC <5 ή ≥5 σε διαφορετικούς χρόνους παρακολούθησης.....	10
Εικόνα 6: Η μείωση της τιμής CTC κάτω από 5 μετά την έναρξη της θεραπείας αποτελεί πρόγνωση μεγαλύτερης OS ενώ αύξηση των CTC σε τιμή ίση ή μεγαλύτερη του 5 αποτελεί πρόγνωση συντομότερης OS σε ασθενείς με MBC.	11
Εικόνα 7: Συσχέτιση της ακτινολογικής και CTC αξιολόγησης με την OS: OS των ασθενών με MBC με NPD ή PD κατά την 1η επαναληπτική μελέτη απεικόνισης (N=138)	16
Εικόνα 8: Συσχέτιση της ακτινολογικής και CTC αξιολόγησης με την OS: OS των ασθενών με MBC με CTC <5 ή ≥5 στην 1η επαναληπτική μελέτη μετά την έναρξη της θεραπείας (N=138)	17
Εικόνα 9: Συσχέτιση της ακτινολογικής και CTC αξιολόγησης με την OS: OS των ασθενών με MBC με CTC <5 ή ≥5 σε διάστημα ± 1 μήνα από την 1η επαναληπτική μελέτη απεικόνισης (N=134)	17
Εικόνα 10: OS ασθενών με MBC στις Ομάδες 1, 2 3 και 4 χρησιμοποιώντας την 1η επαναληπτική αξιολόγηση CTC μετά την έναρξη της θεραπείας (n=138) και την κατάσταση της νόσου που προσδιορίστηκε κατά την 1η επαναληπτική μελέτη απεικόνισης	19
Εικόνα 11: PFS ασθενών με MCRC με CTC <3 ή ≥3 κατά την εναρκτήρια αιμοληψία (N=413).	22
Εικόνα 12: PFS ασθενών με MCRC με CTC <3 ή ≥3 σε διαφορετικούς χρόνους επαναληπτικής ανάλυσης.....	23
Εικόνα 13: Η μείωση της τιμής CTC κάτω από 3 μετά την έναρξη της θεραπείας προβλέπει μεγαλύτερη PFS σε ασθενείς με MCRC	24
Εικόνα 14: OS ασθενών με MCRC με CTC <3 ή ≥3 κατά την εναρκτήρια αιμοληψία (N=413).	25
Εικόνα 15: OS ασθενών με MCRC με CTC <3 ή ≥3 σε διαφορετικούς χρόνους επαναληπτικής ανάλυσης.	25
Εικόνα 16: Μείωση της τιμής CTC κάτω από 3 μετά την έναρξη της θεραπείας αποτελεί πρόγνωση μεγαλύτερης OS ενώ αύξηση της μέτρησης CTC έως το 3 ή παραπάνω αποτελεί πρόγνωση συντομότερης OS σε ασθενείς με MCRC	26
Εικόνα 17: Συσχέτιση της ακτινολογικής και CTC αξιολόγησης με την OS: OS ασθενών με MCRC με NPD ή PD στην 1 ^η επαναληπτική μελέτη απεικόνισης (N=402)	30
Εικόνα 18: Συσχέτιση της ακτινολογικής και CTC αξιολόγησης με την OS: OS ασθενών με MCRC με CTC <3 ή ≥3 στην 1 ^η επαναληπτική μελέτη μετά την έναρξη της θεραπείας (N=320)	31
Εικόνα 19: Συσχέτιση της ακτινολογικής και CTC αξιολόγησης με την OS: OS ασθενών με MCRC με CTC <3 ή ≥3 σε διάστημα ±1 μήνα από την 1 ^η επαναληπτική μελέτη απεικόνισης ή από θάνατο (N=364)	31
Εικόνα 20: OS ασθενών με MCRC σε Ομάδες 1, 2, 3 και 4 με βάση την τιμή CTC 3-5 εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας (n=320) και την κατάσταση της νόσου που προσδιορίστηκε στην 1η επαναληπτική μελέτη απεικόνισης.....	33
Εικόνα 21: PFS ασθενών με MPC με CTC <5 ή ≥5 κατά την εναρκτήρια αιμοληψία (N = 219).....	36
Εικόνα 22: PFS ασθενών με MPC με CTC <5 ή ≥5 σε διαφορετικούς χρόνους παρακολούθησης.....	37

Εικόνα 23:	Η μείωση της τιμής CTC κάτω από 5 μετά την έναρξη της θεραπείας προβλέπει μεγαλύτερη PFS σε ασθενείς με MPC.....	38
Εικόνα 24:	OS ασθενών με MPC με CTC <5 ή ≥5 κατά την έναρκτήρια αιμοληψία (N = 219).....	39
Εικόνα 25:	OS ασθενών με MPC με CTC <5 ή ≥5 σε διαφορετικούς χρόνους παρακολούθησης.	39
Εικόνα 26:	Η μείωση της τιμής CTC κάτω από 5 μετά την έναρξη της θεραπείας αποτελεί πρόγνωση μεγαλύτερης OS ενώ η αύξηση του CTC σε τιμή ίση ή μεγαλύτερη του 5 αποτελεί πρόγνωση συντομότερης OS σε ασθενείς με MPC.....	40
Εικόνα 27:	OS ασθενών με MPC στις 2-5 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας	44
Εικόνα 28:	OS των ασθενών με MPC στις 6-8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας	44
Εικόνα 29:	OS ασθενών με MPC στις 9-12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας	45
Εικόνα 30:	OS ασθενών με MPC στις 13-20 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας	45
Εικόνα 31:	Συνδυασμός επιπέδων CTC και αλλαγών του PSA για να προβλεφθεί η OS σε 2-5 εβδομάδες (Πίνακας Α), 6-8 εβδομάδες (Πίνακας Β), 9-12 εβδομάδες (Πίνακας Γ) και 13-20 εβδομάδες (Πίνακας Δ) μετά την έναρξη της θεραπείας	48–49

1 Ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού (MBC)

Πραγματοποιήθηκε πολυκεντρική κλινική μελέτη προοπτικής για να προσδιοριστεί κατά πόσον η τιμή των CTC προέβλεπε την εξέλιξη της νόσου και την επιβίωση. Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού με μετρήσιμη νόσο (N=177), που ξεκίνησαν μια νέα γραμμή θεραπείας. Τα κλινικά δεδομένα αναλύθηκαν με βάση την πρόθεση για θεραπεία. Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών εμφανίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δημογραφικά στοιχεία ασθενών με MBC

Κατηγορία		N=177 ασθενείς
Ηλικία κατά την έναρκτήρια δειγματοληψία	Μέση τιμή ± Τυπική απόκλιση Διάμεσος	58 ± 13 58
	Περιγραφή κατηγοριών	Αριθμός ασθενών (% συνόλου)
Στάδιο	1 2 3 4 Άγνωστο	26 (15%) 92 (52%) 26 (15%) 20 (11%) 13 (7%)
Φυλή	Λευκή Μαύρη Ισπανοί Άγνωστο	153 (86%) 14 (8%) 7 (4%) 3 (2%)
Εναρκτήριος βαθμός ECOG	0 1 2 Άγνωστο	82 (46%) 72 (41%) 18 (10%) 5 (3%)
Θέση νόσου	Κοιλία Οστά	152 (86%) 153 (86%)
ER/PR	+ - Άγνωστο	121 (68%) 54 (31%) 2 (1%)
HER2	0 1+ 2+ 3+ Άγνωστο	91 (51%) 12 (7%) 18 (10%) 27 (15%) 29 (17%)
Γραμμή θεραπείας	1 ^η γραμμή 2 ^η γραμμή >3 ^η γραμμή Άγνωστο	82 (46%) 26 (15%) 67 (38%) 2 (1%)
Τύπος θεραπείας	Χημειοθεραπεία (Ch) Ενδοκρινική (En) Στοχευμένη (Ta) Ch/En Ch/Ta En/Ta Ch/En/Ta Συμπληρωματική Άγνωστο	74 (42%) 45 (25%) 9 (5%) 10 (6%) 23 (13%) 7 (4%) 2 (1%) 2 (1%) 5 (3%)

Η έναρκτήρια τιμή CTC προσδιορίστηκε πριν από την έναρξη μιας νέας γραμμής θεραπείας. Οι επαναληπτικές μετρήσεις CTC προσδιορίστηκαν μετά την έναρξη της θεραπείας σε διαστήματα 3 έως 4 εβδομάδων. Για τις έναρκτήριες αναλύσεις, μετρήθηκε η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) από το χρόνο της έναρκτηρίας αιμοληψίας έως τη διάγνωση της εξέλιξης με αξονική τομογραφία ή/και κλινικά σημεία και συμπτώματα, και η γενική επιβίωση (OS) μετρήθηκε από τη στιγμή της έναρκτηρίας αιμοληψίας ως το θάνατο. Για τις επαναληπτικές αναλύσεις παρακολούθησης, η PFS μετρήθηκε από τη στιγμή της επαναληπτικής αιμοληψίας έως τη διάγνωση της εξέλιξης ή το θάνατο, και η OS μετρήθηκε από τη στιγμή της επαναληπτικής αιμοληψίας ως το θάνατο.

1.1 Συχνότητες CTC

Τα αποτελέσματα CTC που ελήφθησαν από τις επαναληπτικές αιμοληψίες σε 3-5 εβδομάδες, 6-8 εβδομάδες, 9-12 εβδομάδες και 13-20 εβδομάδες ύστερα από την έναρξη της θεραπείας κατηγοριοποιήθηκαν ως ευνοϊκά (<5 CTC) ή μη ευνοϊκά (≥5 CTC). Εάν ελήφθησαν περισσότερα από ένα αποτελέσματα CTC στο διάστημα οποιουδήποτε από τα καθορισμένα χρονικά σημεία παρακολούθησης, χρησιμοποιήθηκε το αποτέλεσμα CTC από την αιμοληψία που απέχει περισσότερο από την έναρκτήρια αιμοληψία.

Από το συνολικό αριθμό των 177 ασθενών με MBC, 23 δεν ήταν αποτιμήσιμες στην πρώτη επαναληπτική ανάλυση. Από τις 23 αυτές ασθενείς, οι δέκα απεβίωσαν πριν από την επαναληπτική αιμοληψία, εννέα ασθενείς παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου πριν από την επαναληπτική αιμοληψία και οι τέσσερις δεν εμφανίστηκαν για

επαναληπτική αιμοληψία. Συγκεκριμένα, καθεμία από τις δέκα ασθενείς που απεβίωσαν είχαν ≥ 5 έως εξαιρετικά υψηλές τιμές CTC κατά την εναρκτήρια ανάλυση (τιμές CTC 9, 11, 15, 24, 111, 126, 301, 1143, 4648 και 23618). Από τις 154 ασθενείς που παρουσιάστηκαν για επαναληπτική ανάλυση, στις 132, 99, 129, και 85 έγινε αιμοληψία στις 3-5, 6-8, 9-14, και 15-20 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, αντιστοίχως.

Ο **Πίνακας 3** συνοψίζει το συνολικό αριθμό και το ποσοστό ασθενών με μη ευνοϊκό αριθμό CTC στην κλινική δοκιμή για τη γενική επιβίωση, που διαφέρει από τους αριθμούς και τα ποσοστά των ασθενών με επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, όπως εμφανίζεται στον **Πίνακας 2**. Η διαφορά στον αριθμό των ασθενών σε κάθε χρονικό σημείο μεταξύ των δύο πινάκων οφείλεται στην εξέλιξη μερικών ασθενών πριν από την αιμοληψία. Η διαφορά στον αριθμό ασθενών εντός των πινάκων οφείλεται στον αριθμό των ασθενών με αιμοληψίες και με αποτιμήσιμα αποτελέσματα CTC σε κάθε χρονικό σημείο.

1.2 Ανάλυση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS) σε ασθενείς με MBC

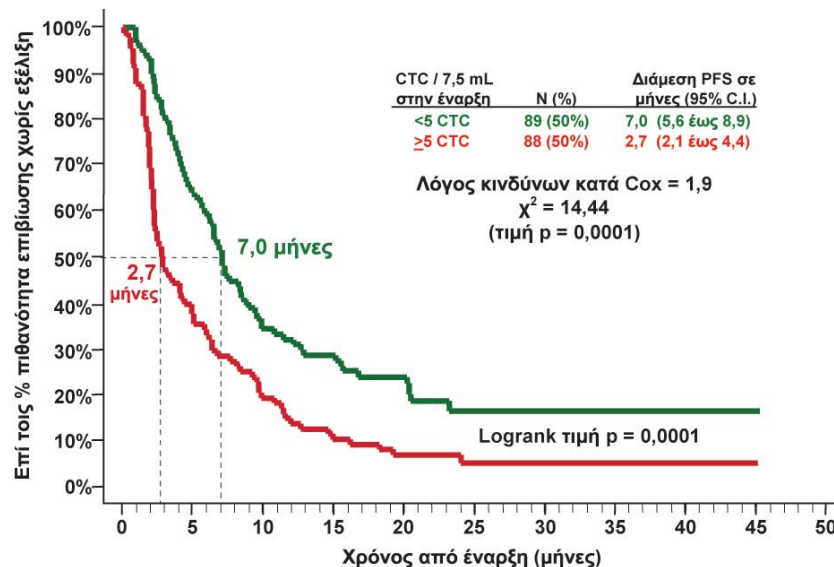
1.2.1 Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) με βάση τα εναρκτήρια αποτελέσματα CTC

Και οι 177 ασθενείς με MBC υπεβλήθησαν σε εναρκτήρια εξέταση CTC. Για ανάλυση Kaplan-Meier, οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες, σύμφωνα με τη μέτρηση CTC κατά την έναρξη:

- Η ευνοϊκή ομάδα (N=89), που υποδηλώνεται με **πράσινο**, περιελάμβανε ασθενείς με CTC <5 .
- Η μη ευνοϊκή ομάδα (N=88), που υποδηλώνεται με **κόκκινο**, περιελάμβανε ασθενείς με CTC ≥ 5 .

Η διάμεση PFS ήταν πολύ μεγαλύτερη στην ευνοϊκή ομάδα σε σύγκριση με τη μη ευνοϊκή ομάδα (7,0 έναντι 2,7 μηνών, αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα αυτά εμφανίζονται στην **Εικόνα 1**.

Εικόνα 1: PFS ασθενών με MBC με CTC <5 ή ≥ 5 κατά την εναρκτήρια αιμοληψία (N=177).

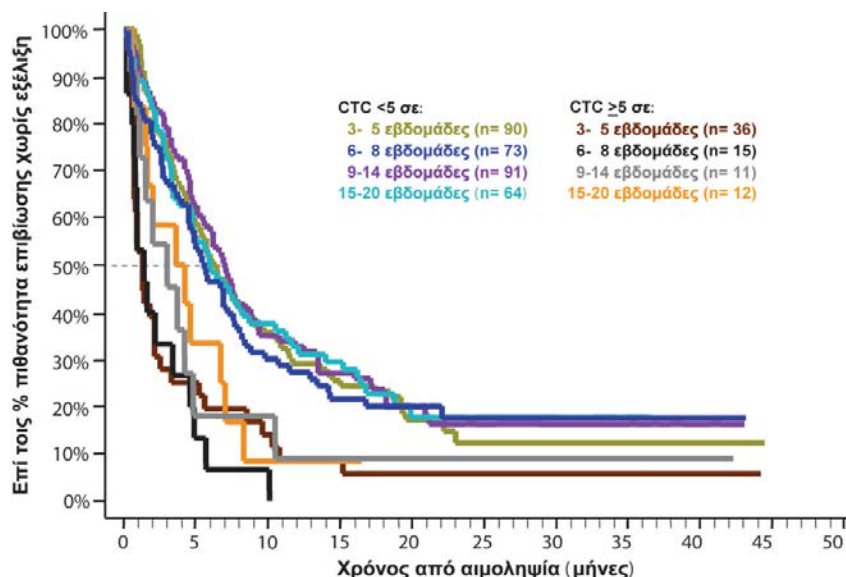


1.2.2 Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) με βάση αποτελέσματα επαναληπτικών αναλύσεων CTC

Για ανάλυση Kaplan-Meier, οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες, σύμφωνα με τις μετρήσεις CTC σε καθεμία από τις διάφορες επαναληπτικές αιμοληψίες. Και οι δύο ομάδες ασθενών σε καθεμία από τις διαφορετικές χρονικές στιγμές επαναληπτικής αιμοληψίας μετά την έναρξη της θεραπείας για PFS απεικονίζονται στην **Εικόνα 2**. Οι χρόνοι PFS υπολογίστηκαν από τη χρονική στιγμή κάθε αιμοληψίας και κάθε ασθενής που εμφάνιζε εξέλιξη πριν από μια συγκεκριμένη αιμοληψία αποκλειόταν από την ανάλυση της συγκεκριμένης και όλων των επαναληπτικών αιμοληψιών. Στην **Εικόνα 2** φαίνεται η δυνατότητα των CTC σε ασθενείς με CTC <5 και >5 σε 3-5 εβδομάδες, 6-8 εβδομάδες, 9-14 εβδομάδες και 15-20 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας προκειμένου να προβλεφθεί ο χρόνος έως την κλινική εξέλιξη σε 177 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

- ευνοϊκή ομάδα, που υποδηλώνεται με **λαδί, μπλε, μωβ** και **γαλάζιο**, περιελάμβανε ασθενείς με CTC <5 ,
- μη ευνοϊκή ομάδα, που υποδηλώνεται με **καφέ, μαύρο, γκρι** και **πορτοκαλί**, περιελάμβανε ασθενείς με CTC ≥ 5 .

Εικόνα 2: PFS ασθενών με MBC με CTC <5 ή ≥5 σε διαφορετικούς χρόνους επαναληπτικής ανάλυσης



Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης PFS χρησιμοποιώντας τα επίπεδα CTC και μια τιμή κατωφλίου ≥5 CTC/7,5 mL σε καθένα από τα διαφορετικά χρονικά σημεία αιμοληψίας.

Πίνακας 2: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) για ασθενείς με MBC με CTC <5 ή ≥5 σε διαφορετικά χρονικά σημεία

1	2	3	4	5	6
Χρόνος δειγματοληψίας μετά την έναρξη της θεραπείας	N	≥ 5 CTC	Διάμεση PFS σε μήνες (95% CI)		Log-rank τιμή p
			<5 CTC	≥ 5 CTC	
Έναρξη	117	88 (50%)	7,0 (5,6 έως 8,9)	2,7 (2,1 έως 4,4)	0,0001
3-5 εβδομάδες	126	36 (29%)	6,1 (4,7 έως 8,6)	1,3 (0,7 έως 2,1)	<0,0001
6-8 εβδομάδες	88	15 (17%)	5,6 (4,5 έως 7,6)	1,4 (0,6 έως 3,4)	0,0001
9-14 εβδομάδες	102	11 (11%)	7,0 (5,1 έως 8,8)	3,0 (0,9 έως 4,8)	0,0251
15-20 εβδομάδες	76	12 (16%)	5,9 (3,8 έως 8,7)	3,6 (0,7 έως 7,0)	0,0610

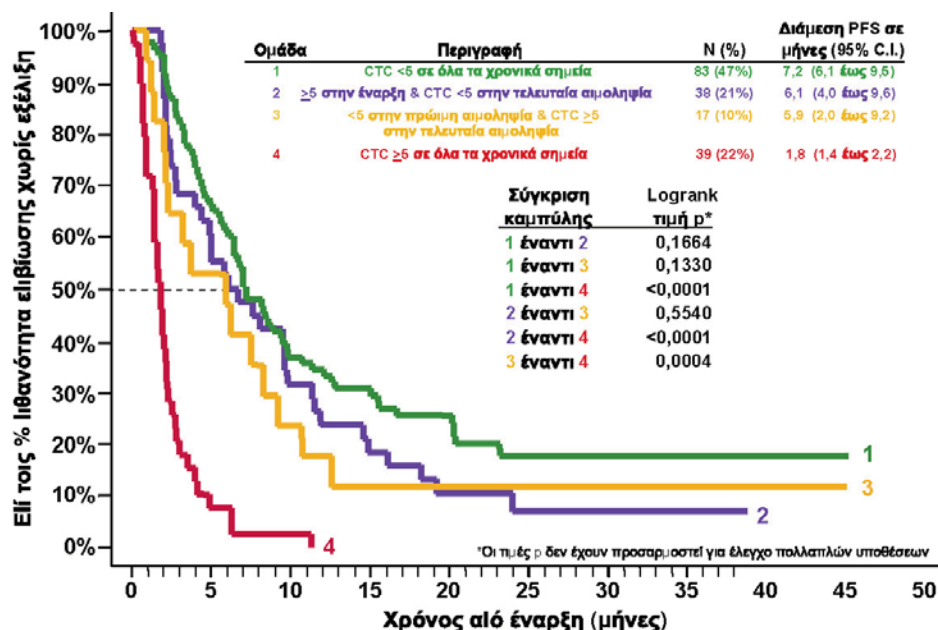
Όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 2 και τον Πίνακα 2, ασθενείς με αυξημένη τιμή CTC (≥5 CTC/7,5 mL ολικού αίματος) σε οποιοδήποτε από τα χρονικά σημεία είχαν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα ταχείας εξέλιξης από τους ασθενείς με CTC <5. Στη στήλη 4 του Πίνακα 2 εμφανίζονται οι διάμεσοι χρόνοι PFS για τις ασθενείς με CTC <5 που κυμαίνονταν από 5,6 έως 7,0 μήνες και ήταν σημαντικά μεγαλύτεροι από τους διάμεσους χρόνους PFS για τις ασθενείς με CTC ≥5, που κυμάνθηκαν από 1,3 έως 3,6 μήνες (στήλη 5).

1.2.3 Η μείωση ή η αύξηση της τιμής CTC προβλέπει βελτιωμένη ή μειωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS)

Οι διανυθέντες χρόνοι PFS υπολογίστηκαν από την έναρξη αιμοληψίας. Για την ανάλυση Kaplan-Meier (Εικόνα 3), οι ασθενείς με MBC διαχωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες, σύμφωνα με τις μετρήσεις του CTC κατά την έναρξη λήψης, στις 3-5 εβδομάδες, 6-8 εβδομάδες, 9-14 εβδομάδες και 15-20 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας:

- Ομάδα 1 (πράσινη καμπύλη), 83 (47%) ασθενείς με CTC <5 σε όλα τα χρονικά σημεία αιμοληψίας. Πέντε (6%) από αυτές τις ασθενείς υποβλήθηκαν μόνο σε έναρξη αιμοληψίας ενώ δύο (2%) παρουσίασαν μία μόνο αιμοληψία μεταξύ της πρώτης και της τελευταίας αιμοληψίας που εμφάνισε CTC ≥5
- Ομάδα 2 (μπλε καμπύλη), 38 (21%) ασθενείς με CTC ≥5 πριν από την έναρξη της θεραπείας οι οποίες όμως εμφάνισαν μείωση σε CTC <5 κατά το χρόνο της τελευταίας αιμοληψίας τους
- Ομάδα 3 (πορτοκαλί καμπύλη), 17 (10%) ασθενείς με CTC <5 σε πρώτη λήψη (έναρξη, 3-5 εβδομάδες ή/και 6-8 εβδομάδες) οι οποίες όμως εμφάνισαν αύξηση σε CTC ≥5 κατά το χρόνο της τελευταίας αιμοληψίας τους
- Ομάδα 4 (κόκκινη καμπύλη), 39 (22%) ασθενείς με CTC ≥5 σε όλα τα χρονικά σημεία αιμοληψίας. Δέκα (26%) από αυτές τις ασθενείς υποβλήθηκαν μόνο σε έναρξη αιμοληψίας.

Εικόνα 3: Μείωση της τιμής CTC κάτω από 5 μετά την έναρξη θεραπείας προβλέπει μεγαλύτερη PFS σε ασθενείς με MBC



Η Εικόνα 3 δείχνει ότι ασθενείς με MBC με CTC ≥5 σε όλα τα χρονικά σημεία (Ομάδα 4) είχαν συντομότερη διάρκεια PFS, που διέφερε σημαντικά από τη διάρκεια PFS της Ομάδας 3, της Ομάδας 2 και της Ομάδας 1. Οι διαφορές μεταξύ των καμπυλών για τις άλλες ομάδες σε αυτήν την εικόνα δεν ήταν σημαντικές.

1.3 Ανάλυση γενικής επιβίωσης (OS) ασθενών με MBC

1.3.1 Ανάλυση γενικής επιβίωσης (OS) με βάση τα εναρκτήρια αποτελέσματα CTC

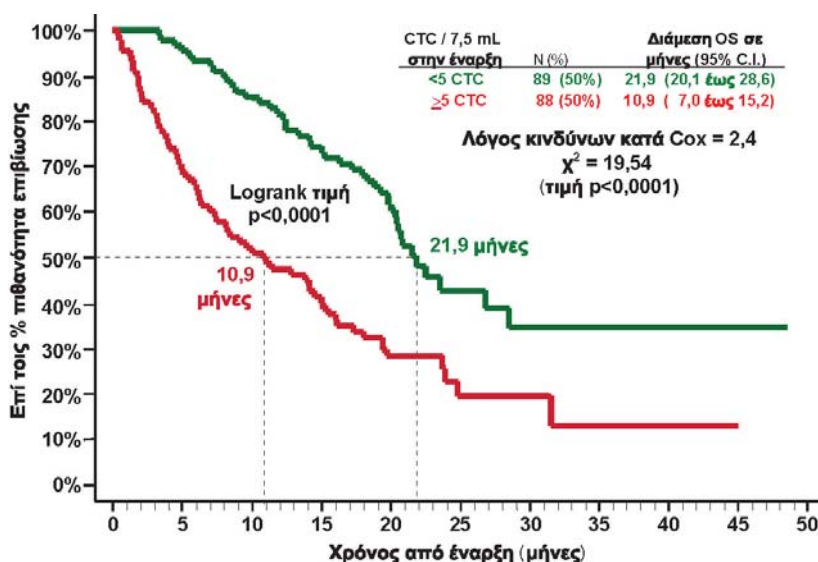
Οι 109 (62%) από τις 177 ασθενείς με MBC απεβίωσαν ενώ ο μέσος χρόνος παρακολούθησης για τις 68 (38%) ασθενείς που παρέμειναν στη ζωή ήταν $22,7 \pm 9,4$ μήνες (διάμεση τιμή = 21,1, εύρος τιμών = 4,4 – 48,6). Στο διάστημα αυτόν των αναλύσεων, απεβίωσαν οι 44 (49%) από τις 89 ασθενείς της ευνοϊκής ομάδας (CTC <5 κατά την έναρξη) σε σύγκριση με 65 (74%) από τις 88 της μη ευνοϊκής ομάδας (CTC ≥5 κατά την έναρξη).

Για ανάλυση Kaplan-Meier, οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες, με βάση τη μέτρηση CTC κατά την έναρξη:

- Η ευνοϊκή ομάδα (N=89), που υποδηλώνεται με **πράσινο**, περιελάμβανε ασθενείς με CTC <5.
- Η μη ευνοϊκή ομάδα (N=88), που υποδηλώνεται με **κόκκινο**, περιελάμβανε ασθενείς με CTC ≥5.

Η διάρκεια OS ήταν πολύ μεγαλύτερη στην ευνοϊκή ομάδα απ' ό,τι στη μη ευνοϊκή ομάδα (21,9 έναντι 10,9 μηνών, αντίστοιχα). Αυτά τα αποτελέσματα εμφανίζονται στην Εικόνα 4.

Εικόνα 4: OS ασθενών με MBC με CTC <5 ή ≥5 κατά την εναρκτήρια αιμοληψία (N=177).

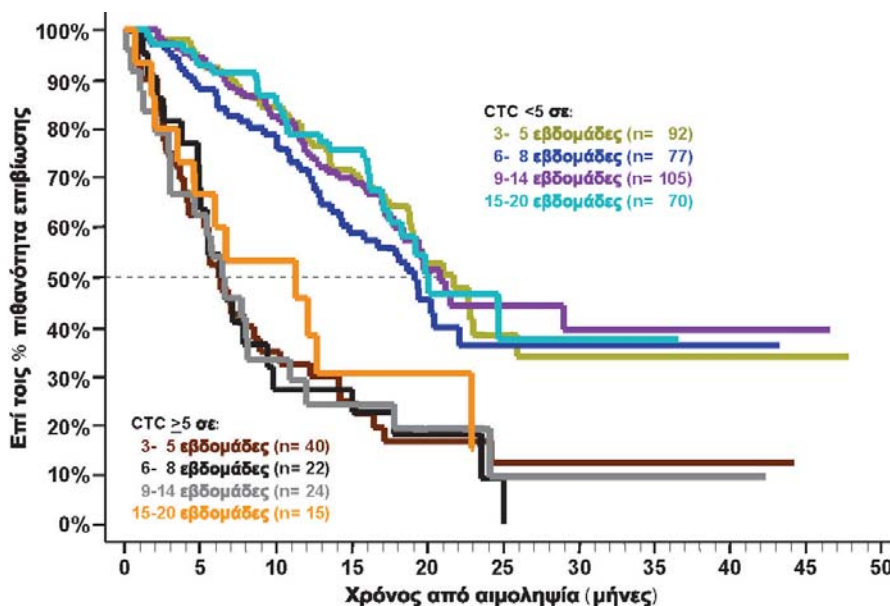


1.3.2 Γενική επιβίωση (OS) με βάση αποτελέσματα επαναληπτικών αναλύσεων CTC

Οι αναλύσεις Kaplan-Meier και των δύο ομάδων ασθενών με MBC σε καθέναν από τους διαφορετικούς χρόνους επαναληπτικής αιμοληψίας ύστερα από την έναρξη της θεραπείας απεικονίζονται στην **Εικόνα 5**. Αυτή η εικόνα απεικονίζει τη δυνατότητα των CTC σε ασθενείς με MBC με CTC <5 και ≥5 σε διάστημα 3-5 εβδομάδων, 6-8 εβδομάδων, 9-14 εβδομάδων και 15-20 εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας προκειμένου να προβλεφθεί ο χρόνος έως τον θάνατο σε 177 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Οι χρόνοι OS υπολογίστηκαν από τη χρονική στιγμή κάθε αιμοληψίας.

- Η ευνοϊκή ομάδα, που υποδηλώνεται με **λαδί, μπλε, μωβ** και **γαλάζιο**, περιελάμβανε ασθενείς με CTC <5,
- Η μη ευνοϊκή ομάδα, που υποδηλώνεται με **καφέ, μαύρο, γκρι** και **πορτοκαλί**, περιελάμβανε ασθενείς με CTC ≥5.

Εικόνα 5: OS ασθενών με MBC με CTC <5 ή ≥5 σε διαφορετικούς χρόνους παρακολούθησης.



Ο **Πίνακας 3** συνοψίζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης OS χρησιμοποιώντας τα επίπεδα CTC και τιμή τιμή κατωφλίου ≥5 CTC/7,5 mL σε καθένα από τα διαφορετικά χρονικά σημεία αιμοληψίας.

Πίνακας 3: Γενική επιβίωση (OS) για ασθενείς με MBC με CTC <5 ή ≥5 σε διαφορετικά χρονικά σημεία.

1	2	3	4	5	6
Χρόνος δειγματοληψίας μετά την έναρξη της θεραπείας	N	≥ 5 CTC	Διάμεση OS σε μήνες (95% CI)		Log-rank τιμή p
			<5 CTC	≥ 5 CTC	
Έναρξη	117	88 (50%)	21,9 (20,1 έως 28,6)	10,9 (7,0 έως 15,2)	<0,0001
3-5 εβδομάδες	132	40 (30%)	21,7 (18,8 έως 25,9)	6,2 (4,1 έως 8,9)	<0,0001
6-8 εβδομάδες	99	22 (22%)	19,1 (14,2 έως 22,1)	6,3 (4,8 έως 9,8)	0,0001
9-14 εβδομάδες	129	24 (19%)	20,8 (17,8 έως ≥ 45)	6,4 (3,0 έως 10,9)	<0,0001
15-20 εβδομάδες	85	15 (18%)	20,1 (17,1 έως ≥ 35)	11,3 (2,0 έως 22,9)	0,0021

1.3.3 Η μείωση ή η αύξηση της τιμής CTC προβλέπει βελτιωμένη ή μειωμένη γενική επιβίωση

Οι διανυθέντες χρόνοι OS υπολογίστηκαν από την έναρξη αιμοληψίας. Για την ανάλυση Kaplan-Meier (**Εικόνα 6**), οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες, σύμφωνα με τις μετρήσεις των CTC κατά την έναρξη, σε 3-5 εβδομάδες, 6-8 εβδομάδες, 9-14 εβδομάδες και 15-20 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας:

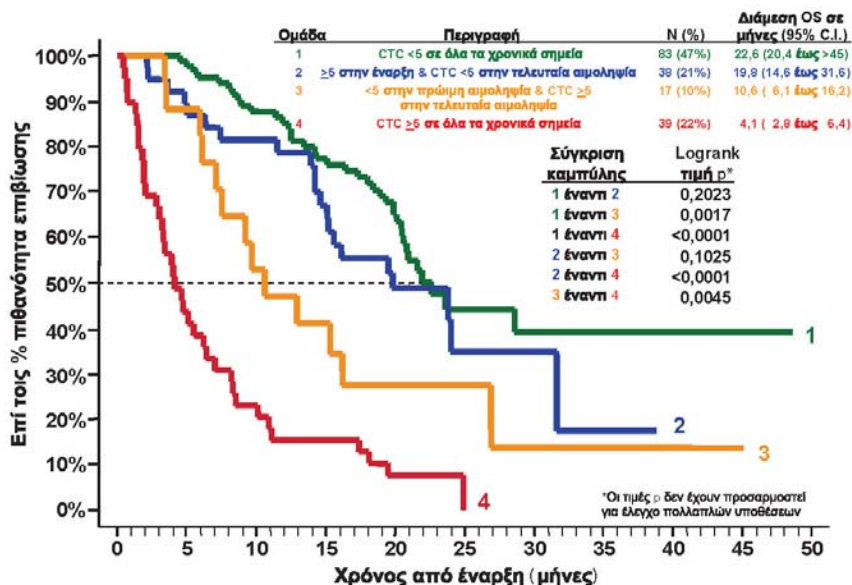
- Ομάδα 1 (**πράσινη** καμπύλη), 83 (47%) ασθενείς με CTC <5 σε όλα τα χρονικά σημεία αιμοληψίας. Πέντε (6%) από αυτές τις ασθενείς υποβλήθηκαν μόνο σε έναρξη αιμοληψίας ενώ δύο (2%) παρουσίασαν μία μόνο αιμοληψία μεταξύ της πρώτης και της τελευταίας αιμοληψίας με CTC ≥5
- Ομάδα 2 (**μπλε** καμπύλη), 38 (21%) ασθενείς με CTC ≥5 πριν από την έναρξη της θεραπείας αλλά εμφάνισαν μείωση σε CTC <5 κατά το χρόνο της τελευταίας αιμοληψίας τους
- Ομάδα 3 (**πορτοκαλί** καμπύλη), 17 (10%) ασθενείς με CTC <5 σε πρώτη λήψη (έναρξη, 3-5 εβδομάδες ή/και 6-8 εβδομάδες) οι οποίες όμως εμφάνισαν αύξηση σε CTC ≥5 κατά το χρόνο της τελευταίας αιμοληψίας τους

- Ομάδα 4 (κόκκινη καμπύλη), 39 (22%) ασθενείς με CTC ≥ 5 σε όλα τα χρονικά σημεία αιμοληψίας. Δέκα (26%) από αυτές τις ασθενείς υποβλήθηκαν μόνο σε εναρκτήρια αιμοληψία.

Η **Εικόνα 6** δείχνει ότι οι ασθενείς με MBC που υπερβαίνουν την τιμή κατωφλίου CTC 5 σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο μετά την έναρξη της θεραπείας εμφάνισαν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα για συντομότερη γενική επιβίωση. Οι ασθενείς με CTC ≥ 5 σε όλα τα χρονικά σημεία (**Ομάδα 4**) είχαν τη συντομότερη διάμεση OS, που ήταν πολύ διαφορετική σε σύγκριση με τη διάμεση OS της **Ομάδας 3**, της **Ομάδας 2** και της **Ομάδας 1**.

Η διαφορά στη διάμεση επιβίωση μεταξύ της **Ομάδας 3** και της **Ομάδας 1** ήταν επίσης σημαντική και παρόλο που η διάμεση OS για την **Ομάδα 3** ήταν συντομότερη σε σύγκριση με την **Ομάδα 2**, η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Στην **Εικόνα 6** φαίνεται επίσης ότι ασθενείς με CTC ≥ 5 στην εναρκτήρια αιμοληψία οι οποίες σταδιακά εμφάνισαν μείωση σε CTC < 5 μετά την έναρξη της θεραπείας διέτρεχαν περίπου τον ίδιο κίνδυνο θανάτου με τις ασθενείς που δεν υπερέβησαν ποτέ την τιμή κατωφλίου CTC 5.

Εικόνα 6: Η μείωση της τιμής CTC κάτω από 5 μετά την έναρξη της θεραπείας αποτελεί πρόγνωση μεγαλύτερης OS ενώ η αύξηση των CTC σε τιμή ίση ή μεγαλύτερη του 5 αποτελεί πρόγνωση συντομότερης OS σε ασθενείς με MBC.



Όπως απεικονίζεται στην **Εικόνα 6** και τον **Πίνακα 3** στις στήλες 4 & 5, οι ασθενείς με MBC με CTC ≥ 5 σε οποιαδήποτε από τις χρονικές στιγμές εμφάνισαν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα να αποβιώσουν νωρίτερα από τις ασθενείς που είχαν CTC < 5 . Οι διάμεσοι χρόνοι OS γι' αυτές τις ασθενείς με CTC < 5 κυμάνθηκαν από 19,1 έως 21,9 μήνες και ήταν σημαντικά μεγαλύτεροι από τους διάμεσους χρόνους OS για τις ασθενείς με CTC ≥ 5 , που κυμάνθηκαν από 6,2 έως 11,3 μήνες.

1.3.4 Ανάλυση παλινδρόμησης μίας μεταβλητής κατά Cox σε ασθενείς με MBC

Οι παρακάτω παράμετροι αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας ανάλυση παλινδρόμησης μίας μεταβλητής κατά Cox για αξιολόγηση της συνάφειας με τις PFS και OS: ηλικία ασθενούς (συνεχής), στάδιο νόσου κατά τη διάγνωση (1-4), χρόνος έως τη μετάσταση (συνεχής), κατάσταση ECOG πριν από την έναρξη νέας γραμμής θεραπείας (0-2), κατάσταση ER/PR (+/-), κατάσταση HER2/neu (0-3+), γραμμή θεραπείας ($\geq 2^{\text{η}}$ ή $1^{\text{η}}$), τύπος θεραπείας (χημειοθεραπεία μόνο ή ορμονική / συνδυασμός), εναρκτήρια τιμή CTC (CTC ≥ 5 ή < 5 / 7,5 mL) και τιμές CTC επαναληπτικών αναλύσεων σε 3-5 εβδομάδες, 6-8 εβδομάδες, 9-14 εβδομάδες και 15-20 εβδομάδες μετά την έναρξη θεραπείας (≥ 5 ή < 5 CTC/7,5 mL). Στον **Πίνακα 4** εμφανίζονται τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης, ο λόγος κινδύνων κατά Cox (HR) και η σχετιζόμενη τιμή p (δοκιμή Wald στατιστικής Z), καθώς και ο αριθμός ασθενών σε κάθε αξιολόγηση.

Πίνακας 4: Ανάλυση παλινδρόμησης μίας μεταβλητής κατά Cox σε ασθενείς με MBC

Παράμετρος	Κατηγορίες		Αρ. ασθενών με MBC	Κίνδυνος PFS από την έναρξη		Κίνδυνος OS από την έναρξη	
	Θετική	Αρνητική		HR	Τιμή p	HR	Τιμή p
Ηλικία κατά την έναρκτήρια αιμοληψία	Ηλικία σε έτη		175	0,99	0,173	0,99	0,375
Στάδιο της πρωτογενούς διάγνωσης	4 έναντι 3 έναντι 2 έναντι 1		164	0,97	0,723	1,00	0,969
ER/PR	Θετική	Αρνητική	175	0,84	0,327	0,53	0,002
Her-2/neu	3+ έναντι 2+ έναντι 1+έναντι 0		148	0,91	0,207	0,93	0,422
Εναρκτήρια κατάσταση ECOG	2 έναντι 1 έναντι 0		172	1,14	0,307	1,64	0,001
Χρόνος έως τημετάσταση	Χρόνος σε έτη		175	0,97	0,048	0,95	0,018
Γραμμή θεραπείας	≥ 2nd	1st	175	1,55	0,007	1,91	0,001
Τύπος θεραπείας	Χημειοθεραπεία μόνο	H / C ή/και I	172	1,97	<0,001	2,22	<0,001
Εναρκτήρια τιμή CTC	≥ 5	<5	177	1,85	<0,001	2,36	<0,001
Τιμή CTC σε 3 - 5 εβδομάδες	≥ 5	<5	132	2,52	<0,001	3,30	<0,001
Τιμή CTC σε 6 - 8 εβδομάδες	≥ 5	<5	99	3,57	<0,001	2,87	<0,001
Τιμή CTC σε 9 - 14 εβδομάδες	≥ 5	<5	129	2,89	<0,001	3,64	<0,001
Τιμή CTC σε 15 - 20 εβδομάδες	≥ 5	<5	85	1,86	0,041	2,85	0,004

H / C / ή/και I – Ορμονική ή ανοσοθεραπεία μόνο ή συνδυασμός ορμονικής ή/και χημειοθεραπείας ή/και ανοσοθεραπείας

1.3.5 Ανάλυση παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών κατά Cox σε ασθενείς με MBC

Αναλύσεις παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών κατά Cox διεξήχθησαν σε ασθενείς με MBC για την αξιολόγηση της ανεξάρτητης προγνωστικής ισχύος της μέτρησης του CTC με ρύθμιση των γνωστών σημαντικών κλινικών παραγόντων που είναι στατιστικώς σημαντικοί κατά τις αναλύσεις μίας μεταβλητής. Οι τιμές CTC διαπιστώθηκε ότι αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες των PFS (Πίνακας 5) και OS (Πίνακας 6).

Πίνακας 5: Ανάλυση παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών κατά Cox για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη σε ασθενείς με MBC

Μεταβλητή	N	Λόγος κινδύνων	Τιμή P
Εναρκτήρια CTC (<5 έναντι ≥5)	172	1,69	0,001
Χρόνος έως τη μετάσταση (έτη)		0,98	0,154
Γραμμή θεραπείας (1 ^η έναντι >2 ^{ης})		1,52	0,013
Τύπος θεραπείας (Ορμονική/Άλλη έναντι Χημειοθεραπείας μόνον)		1,74	0,001
CTC επαναληπτικής ανάλυσης 3-5 εβδομάδων (<5 έναντι ≥5)	132	2,32	<0,001
Χρόνος έως τη μετάσταση (έτη)		0,97	0,166
Γραμμή θεραπείας (1 ^η έναντι >2 ^{ης})		1,68	0,008
Τύπος θεραπείας (Ορμονική/Άλλη έναντι Χημειοθεραπείας μόνον)		1,50	0,060
CTC επαναληπτικής ανάλυσης 6-8 εβδομάδων (<5 έναντι ≥5)	99	2,92	<0,001
Χρόνος έως τη μετάσταση (έτη)		0,93	0,023
Γραμμή θεραπείας (1 ^η έναντι >2 ^{ης})		1,36	0,175
Τύπος θεραπείας (Ορμονική/Άλλη έναντι Χημειοθεραπείας μόνον)		1,90	0,005
CTC επαναληπτικής ανάλυσης 9-14 εβδομάδων (<5 έναντι ≥5)	129	2,23	0,002
Χρόνος έως τη μετάσταση (έτη)		0,97	0,170
Γραμμή θεραπείας (1 ^η έναντι >2 ^{ης})		1,48	0,061
Τύπος θεραπείας (Ορμονική/Άλλη έναντι Χημειοθεραπείας μόνον)		1,73	0,007
CTC επαναληπτικής ανάλυσης 15-20 εβδομάδων (<5 έναντι ≥5)	85	1,58	0,140
Χρόνος έως τη μετάσταση (έτη)		0,96	0,064
Γραμμή θεραπείας (1 ^η έναντι >2 ^{ης})		1,80	0,018
Τύπος θεραπείας (Ορμονική/Άλλη έναντι Χημειοθεραπείας μόνον)		1,66	0,049

Πίνακας 6: Ανάλυση παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών κατά Cox για τη γενική επιβίωση σε ασθενείς με MBC

Μεταβλητή	N	Λόγος κινδύνων	Τιμή P
Εναρκτήρια CTC (<5 έναντι ≥5)	170	2,62	<0,001
ER/PR (Αρνητικό έναντι Θετικού)		0,57	0,016
Εναρκτήρια κατάσταση ECOG (2 έναντι 1 έναντι 0)		1,58	0,001
Χρόνος έως τη μετάσταση (έτη)		0,97	0,078
Γραμμή θεραπείας (1 ^η έναντι 2 ^{ης})		2,33	<0,001
Τύπος θεραπείας (Ορμονική/Άλλη έναντι Χημειοθεραπείας μόνον)		1,78	0,006
CTC επαναληπτικής ανάλυσης 3-5 εβδομάδων (<5 έναντι ≥5)	130	3,78	<0,001
ER/PR (Αρνητικό έναντι Θετικού)		0,51	0,020
Εναρκτήρια κατάσταση ECOG (2 έναντι 1 έναντι 0)		1,69	0,001
Χρόνος έως τη μετάσταση (έτη)		0,96	0,142
Γραμμή θεραπείας (1 ^η έναντι 2 ^{ης})		2,30	0,001
Τύπος θεραπείας (Ορμονική/Άλλη έναντι Χημειοθεραπείας μόνον)		1,72	0,026
CTC επαναληπτικής ανάλυσης 6-8 εβδομάδων (<5 έναντι ≥5)	99	2,88	0,001
ER/PR (Αρνητικό έναντι Θετικού)		0,58	0,062
Εναρκτήρια κατάσταση ECOG (2 έναντι 1 έναντι 0)		1,32	0,173
Χρόνος έως τη μετάσταση (έτη)		0,94	0,135
Γραμμή θεραπείας (1 ^η έναντι 2 ^{ης})		2,51	0,001
Τύπος θεραπείας (Ορμονική/Άλλη έναντι Χημειοθεραπείας μόνον)		2,33	0,003
CTC επαναληπτικής ανάλυσης 9-14 εβδομάδων (<5 έναντι ≥5)	129	4,14	<0,001
ER/PR (Αρνητικό έναντι Θετικού)		0,39	0,002
Εναρκτήρια κατάσταση ECOG (2 έναντι 1 έναντι 0)		1,57	0,016
Χρόνος έως τη μετάσταση (έτη)		0,98	0,388
Γραμμή θεραπείας (1 ^η έναντι 2 ^{ης})		2,21	0,003
Τύπος θεραπείας (Ορμονική/Άλλη έναντι Χημειοθεραπείας μόνον)		2,28	0,003
CTC επαναληπτικής ανάλυσης 15-20 εβδομάδων (<5 έναντι ≥5)	85	3,44	0,006
ER/PR (Αρνητικό έναντι Θετικού)		0,38	0,024
Εναρκτήρια κατάσταση ECOG (2 έναντι 1 έναντι 0)		1,33	0,321
Χρόνος έως τη μετάσταση (έτη)		0,94	0,150
Γραμμή θεραπείας (1 ^η έναντι 2 ^{ης})		3,43	0,001
Τύπος θεραπείας (Ορμονική/Άλλη έναντι Χημειοθεραπείας μόνον)		1,67	0,166

1.4 Χρήση των CTC για την παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης του μεταστατικού καρκίνου του μαστού¹.

1.4.1 Σχέση μεταξύ της επιβίωσης, των CTC και της αξιολόγησης της νόσου με απεικονιστικές μεθόδους

Η ακτινογραφική απεικόνιση είναι ένα από τα κύρια μέσα προσδιορισμού της κατάστασης της νόσου και της απόκρισης των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού στη θεραπεία. Για την εδραίωση της σχέσης της κλινικής κατάστασης, όπως προσδιορίζεται από την απεικόνιση, και των CTC, συγκρίθηκαν οι τιμές CTC που μετρήθηκαν σε δύο διαφορετικά χρονικά σημεία και τα αποτελέσματα απεικόνισης συγκρίθηκαν 1) με το πραγματικό κλινικό τελικό σημείο γενικής επιβίωσης και 2) μεταξύ τους.

1.4.2 CTC

Προηγούμενα δεδομένα έδειξαν ότι οι ασθενείς με MBC με CTC ≥ 5 / 7,5 mL αίματος σε κάθε επόμενη επίσκεψη επαναληπτικής ανάλυσης ύστερα από την έναρξη της θεραπείας εμφάνισαν υψηλότερη πιθανότητα για εξέλιξη της νόσου και μειωμένη γενική επιβίωση σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν CTC < 5 / 7,5 mL αίματος. Τα αποτελέσματα CTC που ελήφθησαν στην πρώτη επαναληπτική ανάλυση μετά την έναρξη της θεραπείας καθώς και τα αποτελέσματα CTC που ελήφθησαν σε διάστημα $\pm$ ενός μήνα από τη μελέτη απεικόνισης κατηγοριοποιήθηκαν ως CTC < 5 και CTC ≥ 5 . Εάν είχαν ληφθεί περισσότερες από μία τιμές CTC σε διάστημα $\pm$ ενός μήνα από τη μελέτη απεικόνισης, χρησιμοποιήθηκε το αποτέλεσμα CTC που ελήφθη πλησιέστερα στην ημερομηνία της μελέτης απεικόνισης.

1.4.3 Απεικόνιση

Όλα τα ερευνητικά κέντρα απεικόνισης συμμορφώνονταν με τα πρότυπα Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM). Χρησιμοποιώντας τυποποιημένες ψηφιακές εικόνες, δύο έμπειροι ακτινολόγοι (αναγνώστες), εργαζόμενοι ανεξάρτητα και μη γνωρίζοντας τις κλινικές πληροφορίες, κατέταξαν κάθε μετέπειτα αποτίμηση της νόσου (σύνολο 231 μελετών απεικόνισης) από 138 ασθενείς με μετρήσιμη νόσο στις εξής κατηγορίες: απροσδιόριστη (I), σταθερή νόσος (S), μερική απόκριση (PR) ή προϊούσα νόσος (PD) σύμφωνα με τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) δύο διαστάσεων. Ως μετρήσιμη νόσος ορίστηκε η παρουσία τουλάχιστον μίας αλλοίωσης με μεγαλύτερη διάσταση ≥ 2 cm. Οι αναγνώστες προσδιόρισαν έως και οκτώ αλλοιώσεις ανά ασθενή κάθε χρονική στιγμή περιγράφοντας τη μεγαλύτερη διάσταση της αλλοίωσης και τη μεγαλύτερη κάθετη διάσταση. Πολλαπλασιάστηκαν οι δύο αυτές διαστάσεις και αναφέρθηκε το “εσωτερικό γινόμενο”. Το άθροισμα των μετρήσεων από τα εσωτερικά γινόμενα υπολογίστηκε και προσδιορίστηκε η επί τοις εκατό μεταβολή από το προηγούμενο χρονικό σημείο. Παρά το γεγονός ότι όλες οι ασθενείς είχαν μετρήσιμη νόσο, οι μη μετρήσιμες αλλοιώσεις (που παραμένουν ακτινολογικά ανιχνεύσιμες) περιελήφθησαν στον προσδιορισμό της κατάστασης της ασθενούς όπως περιγράφεται στις οδηγίες του ΠΟΥ. Ως προϊούσα νόσος ορίστηκε η αύξηση $> 25\%$ στο άθροισμα όλων των αλλοιώσεων ή η εμφάνιση μιας νέας μετρήσιμης ή μη μετρήσιμης αλλοίωσης. Ως μερική απόκριση ορίστηκε η μείωση σε ποσοστό $\geq 50\%$ του αθροίσματος όλων των αλλοιώσεων και η απουσία νέων αλλοιώσεων.

Οι ακτινολογικές ερμηνείες από τους δύο ειδικευμένους ακτινολόγους κατατάχτηκαν ως εξής:

- Τα S και PR θεωρήθηκαν ότι αντιπροσωπεύουν αμφότερα μη προϊούσα νόσο (NPD)
- Το PD θεωρήθηκε ότι αντιπροσωπεύει προϊούσα νόσο
- Σε περιπτώσεις όπου ένας από τους ακτινολόγους χαρακτήρισε κάποια περίπτωση ως Απροσδιόριστη (I) αλλά ο άλλος ακτινολόγος την χαρακτήρισε ως S, PR ή PD, η κατάταξη του τελευταίου εκ των δύο ακτινολόγων χρησιμοποιήθηκε για σύγκριση με την τιμή CTC (n=11)
- Όταν και οι δύο ακτινολόγοι χαρακτήρισαν κάποια περίπτωση ως Απροσδιόριστη (I), τότε τα δεδομένα δεν χρησιμοποιήθηκαν στη σύγκριση με το CTC (n=3)
- Ένα τρίτος ανεξάρτητος ακτινολόγος επέλυσε τη διαφορά ανάμεσα στους δύο κύριους αναγνώστες όσον αφορά το PD και NPD (n=27)
- Σε περιπτώσεις όπου ο τρίτος ανεξάρτητος ακτινολόγος χαρακτήρισε κάποια περίπτωση ως Απροσδιόριστη (I), τα δεδομένα δεν χρησιμοποιήθηκαν στη σύγκριση με την τιμή CTC (n=2)
- Σε διαδοχικές μελέτες απεικόνισης, τα ακτινολογικά αποτελέσματα που ήταν πιο πρόσφατα από ένα μήνα από την προηγούμενη παρατήρηση δεν χρησιμοποιήθηκαν (n=1).

1.4.4 Σχέση της επιβίωσης με την απεικόνιση και τα CTC

Ξεχωριστές αναλύσεις Kaplan-Meier πραγματοποιήθηκαν για τη σύγκριση της γενικής επιβίωσης των ασθενών με MBC στην ευνοϊκή (< 5 CTC) και τη μη ευνοϊκή (≥ 5 CTC) ομάδα χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα CTC σε δύο διαφορετικά χρονικά σημεία και στην πρώτη επαναληπτική μελέτη απεικόνισης. Χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα από τις πρώτες επαναληπτικές μελέτες απεικόνισης που πραγματοποιήθηκαν $10,1 \pm 5,1$ εβδομάδες (διάμεση = 9,0 εβδομάδες) μετά την έναρξη της θεραπείας (δηλαδή, την εναρκτήρια αιμοληψία), η διάμεση επιβίωση των 96 (70%) ασθενών που προσδιορίστηκαν με απεικόνιση ότι έχουν NPD ήταν 23,8 μήνες (95% CI 20,4 έως 28,6) (Εικόνα 7, Πίνακας 7). Για τις 42 (30%) ασθενείς που προσδιορίστηκε με απεικόνιση ότι πάσχουν από PD, η διάμεση επιβίωση ήταν 12,9 μήνες (95% CI 7,1 έως 19,3).

Για τα CTC στην πρώτη επαναληπτική αιμοληψία, που διενεργήθηκε στις $4,3 \pm 2,5$ εβδομάδες (διάμεση = 4,0 εβδομάδες) μετά την έναρξη της θεραπείας, η διάμεση επιβίωση των 104 (75%) ασθενών με ευνοϊκά αποτελέσματα CTC (< 5 CTC) ήταν 21,9 μήνες (95% CI 20,4 έως 26,9) (Εικόνα 8, Πίνακας 7). Τριάντα τέσσερις (34) ασθενείς (25%) με μη ευνοϊκά αποτελέσματα CTC (≥ 5 CTC) είχαν διάμεση επιβίωση 8,3 μήνες (95% CI 5,9 έως 15,1).

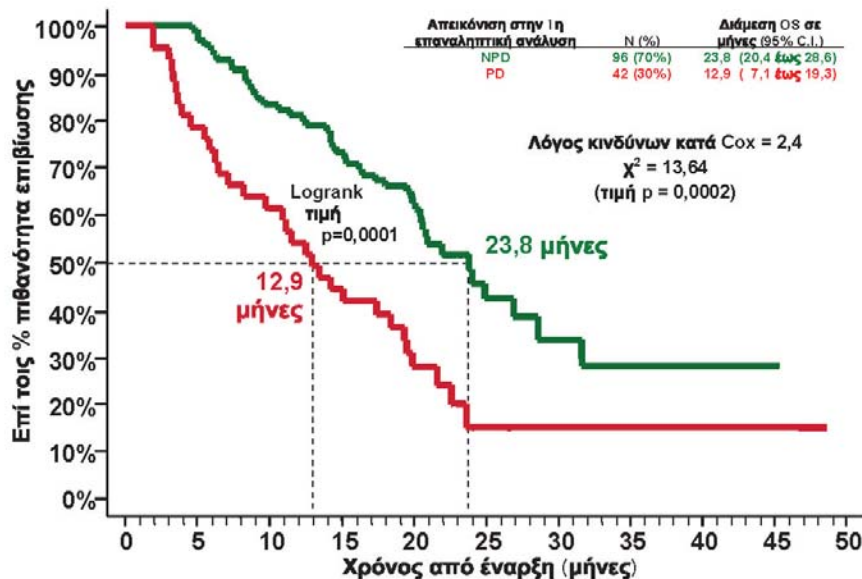
Για να προσδιορίσετε εάν οι αξιολογήσεις CTC που εκτελούνται πλησιέστερα στο χρόνο της απεικόνισης CTC οδήγησαν σε παρόμοιες προοπτικές επιβίωσης σε σύγκριση με αξιολογήσεις CTC που πραγματοποιήθηκαν 4 εβδομάδες περίπου μετά την έναρξη της θεραπείας, αναλύθηκαν μόνο οι ασθενείς με αξιολογήσεις CTC που πραγματοποιήθηκαν σε διάστημα $\pm$ ενός μήνα από την πρώτη επαναληπτική μελέτη απεικόνισης ($9,9 \pm 5,1$ εβδομάδες, διάμεση = 8,8 εβδομάδες, ύστερα από έναρξη της θεραπείας) (Εικόνα 9, Πίνακας 7). Εκατόν τριάντα τέσσερις (134) από τις 138 ασθενείς (97%) υποβλήθηκαν σε αξιολογήσεις CTC εντός ενός μηνός από την πρώτη επαναληπτική μελέτη απεικόνισης. Η διάμεση επιβίωση των 105 (78%) ασθενών με ευνοϊκά αποτελέσματα CTC ήταν 21,9 μήνες (95% CI 19,9 έως 31,6). Για τις 29 (22%) ασθενείς με μη ευνοϊκά αποτελέσματα CTC, η διάμεση επιβίωση ήταν 8,5 μήνες (95% CI 5,5 έως 15,1). Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι οι αξιολογήσεις CTC και στις δύο χρονικές στιγμές παρέχουν παρόμοια αποτελέσματα με τις απεικονίσεις που διεξήχθησαν περίπου 9 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας (Clin. Cancer Res. Vol 12: 6403-6409, November 2006).

Πίνακας 7: OS ασθενών με MBC με αξιολόγηση CTC σε διάστημα ενός μήνα περίπου μετά την έναρξη της θεραπείας και εντός ενός μήνα από την ακτινολογική αξιολόγηση

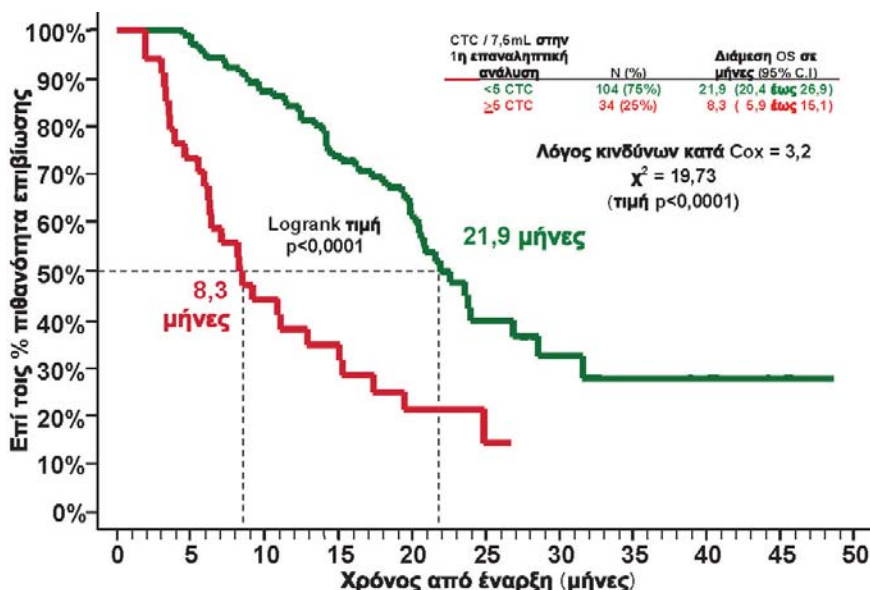
	N	Διάμεση επιβίωση & (95% CI) μήνες
Απεικόνιση	138	
Ευνοϊκή (NPD)	96 (70%)	23,8 (20,4 - 28,6)
μη ευνοϊκή (PD)	42 (30%)	12,9 (7,1 - 19,3)
CTC 1ης επαναληπτικής ανάλυσης	138	
Ευνοϊκή (<5)	104 (75%)	21,9 (20,4 - 26,9)
μη ευνοϊκή (≥ 5)	34 (25%)	8,3 (5,9 - 15,1)
CTC (± 1 μήνας απεικόνισης)	134*	
Ευνοϊκή (<5)	105 (78%)	21,9 (19,9 - 31,6)
μη ευνοϊκή (≥ 5)	29 (22%)	8,5 (5,5 - 15,1)

*Σε 134 /138 ασθενείς διεξήχθησαν αξιολογήσεις CTC εντός ($\pm$) 1 μήνα από την απεικόνιση.

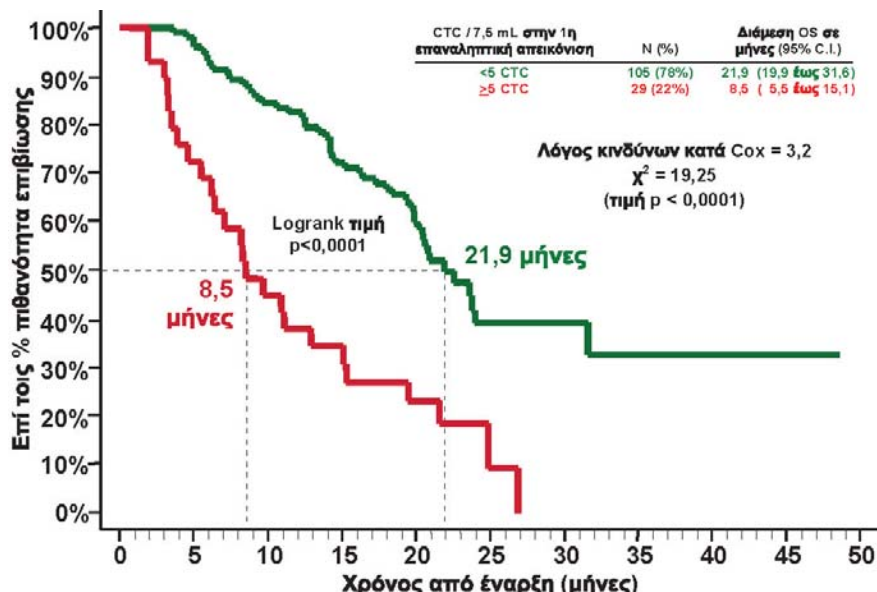
Εικόνα 7: Συσχέτιση της ακτινολογικής και CTC αξιολόγησης με την OS: OS των ασθενών με MBC με NPD ή PD κατά την 1η επαναληπτική μελέτη απεικόνισης (N=138)



Εικόνα 8: Συσχέτιση της ακτινολογικής και CTC αξιολόγησης με την OS: OS των ασθενών με MBC με CTC <5 ή ≥5 στην 1η επαναληπτική μελέτη μετά την έναρξη της θεραπείας (N=138)



Εικόνα 9: Συσχέτιση της ακτινολογικής και CTC αξιολόγησης με την OS: OS των ασθενών με MBC με CTC <5 ή ≥5 σε διάστημα ± 1 μήνα από την 1η επαναληπτική μελέτη απεικόνισης (N=134)



1.4.5 Συμφωνίες μεταξύ των CTC και της ακτινολογικής παρακολούθησης

Όπως επισημάνθηκε παραπάνω, οι μελέτες απεικόνισης αποτελούν κύρια συνιστώσα του τρέχοντος προτύπου μέριμνας για τον προσδιορισμό της προϊούσας νόσου και την απόκριση στην αγωγή στο περιβάλλον μεταστατικού καρκίνου του μαστού. Για να υποστηρίξουμε περαιτέρω την αποτελεσματικότητα των CTC στη διεξαγωγή αυτών των κλινικών αξιολογήσεων (*Clin. Cancer Res.* Vol 12: 6403-6409, November 2006), πραγματοποιήθηκαν πίνακες διπλής εισόδου των σύμφωνων και ασύμφωνων παρατηρήσεων ανάμεσα στα CTC και στην ακτινολογική απεικόνιση χρησιμοποιώντας τα κριτήρια που περιγράφηκαν προηγουμένως.

Χρησιμοποιώντας μόνο την 1η επαναληπτική μελέτη απεικόνισης, η ακτινολογική απόκριση στην επίσκεψη αυτή συγκρίθηκε με τα αποτελέσματα CTC που ελήφθησαν εντός ± ενός μήνα από αυτή τη μελέτη απεικόνισης. Συνολικά 134 από τις 138 ασθενείς με MBC (97%) εμφάνισαν αποτελέσματα CTC που πληρούσαν αυτό το κριτήριο. Το αποτέλεσμα αυτής της σύγκρισης “κατά ασθενείς” ανάμεσα στα CTC και στην απεικόνιση φαίνεται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Σύγκριση κατά ασθενείς με MBC μεταξύ των CTC και της απεικόνισης

Απόκριση στην 1 ^η επαναληπτική μελέτη απεικόνισης	CTC εντός ± 1 μήνα από την απεικόνιση		Σύνολο
	<5 CTC / 7,5mL	≥ 5 CTC / 7,5mL	
Μη προϊούσα νόσος	85	9	94
Προϊούσα νόσος	20	20	40
Σύνολο	105	29	134

Μέτρηση	Εκτίμηση	Κατώτερο 95% CI	Ανώτερο 95% CI
Θετική συμφωνία %	50%	34%	66%
Αρνητική συμφωνία %	90%	83%	96%
Θετική προγνωστική αξία	69%	49%	85%
Αρνητική προγνωστική αξία	81%	72%	88%
Γενική συμφωνία	78%	70%	85%
Πιθανότητες	9,4	3,4	26,8

Χρησιμοποιώντας όλες τις επαναληπτικές μελέτες απεικόνισης που πραγματοποιήθηκαν μετά την έναρξη της θεραπείας στις 138 ασθενείς με MBC που έδωσαν εφαρμόσιμα αποτελέσματα ακτινολογικής απόκρισης (n=225), αυτά τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν κατόπιν με τα αποτελέσματα CTC που ελήφθησαν σε διάστημα ± ενός μήνα από τη μελέτη απεικόνισης. Συνολικά 219 από τις 225 (97%) μελέτες απεικόνισης είχαν αποτελέσματα CTC που πληρούσαν το κριτήριο αυτό. Το αποτέλεσμα αυτής της σύγκρισης “κατά παρατήρηση” ανάμεσα στα CTC και στην απεικόνιση φαίνεται στον **Πίνακα 9**.

Πίνακας 9: Σύγκριση κατά παρατήρηση MBC μεταξύ των CTC και της απεικόνισης

Απόκριση στην 1 ^η επαναληπτική μελέτη απεικόνισης	CTC εντός ± 1 μήνα από την απεικόνιση		Σύνολο
	<5 CTC / 7,5mL	≥ 5 CTC / 7,5mL	
Μη προϊούσα νόσος	151	16	167
Προϊούσα νόσος	30	22	52
Σύνολο	181	38	219

Μέτρηση	Εκτίμηση	Κατώτερο 95% CI	Ανώτερο 95% CI
Θετική συμφωνία %	42%	29%	57%
Αρνητική συμφωνία %	90%	85%	94%
Θετική προγνωστική αξία	58%	41%	74%
Αρνητική προγνωστική αξία	83%	77%	89%
Γενική συμφωνία	79%	73%	84%
Πιθανότητες	6,9	3,0	15,8

Σε διαδοχικές παρατηρήσεις, μόνο μια μειοψηφία των μεταβάσεων για τα αποτελέσματα της απεικόνισης ανάμεσα στη μη προϊούσα νόσο και στην προϊούσα νόσο συνέπεσε με την αντίστοιχη μετάβαση ανάμεσα στις μετρήσεις CTC ανάμεσα σε CTC <5 και ≥5 / 7,5 mL.

Επειδή η προγνωστική αξία των αποτελεσμάτων CTC σε προτεραιά χρονική στιγμή ήταν ισοδύναμη με εκείνη των αποτελεσμάτων CTC κατά το χρόνο της απεικόνισης (Εικόνα 8 και Εικόνα 9), πραγματοποιήθηκε σύγκριση κατά ασθενείς με βάση τα αποτελέσματα μόνο της 1ης επαναληπτικής μελέτης απεικόνισης, που πραγματοποιήθηκε 9 εβδομάδες περίπου μετά την έναρξη της θεραπείας και τα αποτελέσματα CTC που ελήφθησαν κατά την 1η επαναληπτική ανάλυση, που διεξήχθη περίπου 4 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Και οι 138 ασθενείς με MBC είχαν αποτελέσματα CTC που πληρούσαν το κριτήριο αυτό. Το αποτέλεσμα αυτής της σύγκρισης “κατά ασθενείς” ανάμεσα στα CTC σε μια προτεραιά χρονική στιγμή και στην απεικόνιση φαίνεται στον **Πίνακα 10**.

Πίνακας 10: Σύγκριση κατά ασθενείς με MBC μεταξύ των CTC και της απεικόνισης

Απόκριση στην 1η επαναληπτική μελέτη απεικόνισης	CTC 1 ^{ης} παρακολούθησης		Σύνολο
	<5 CTC / 7,5mL	≥ 5 CTC / 7,5mL	
Μη προϊούσα νόσος	84	12	96
Προϊούσα νόσος	20	22	42
Σύνολο	104	34	138

Μέτρηση	Κατώτερο Εκτίμηση	Ανώτερο 95% CI	95% CI
Θετική συμφωνία %	52%	36%	68%
Αρνητική συμφωνία %	88%	79%	93%
Θετική προγνωστική αξία	65%	46%	80%
Αρνητική προγνωστική αξία	81%	72%	88%
Γενική συμφωνία	77%	69%	84%
Πιθανότητες	7,7	3,0	19,9

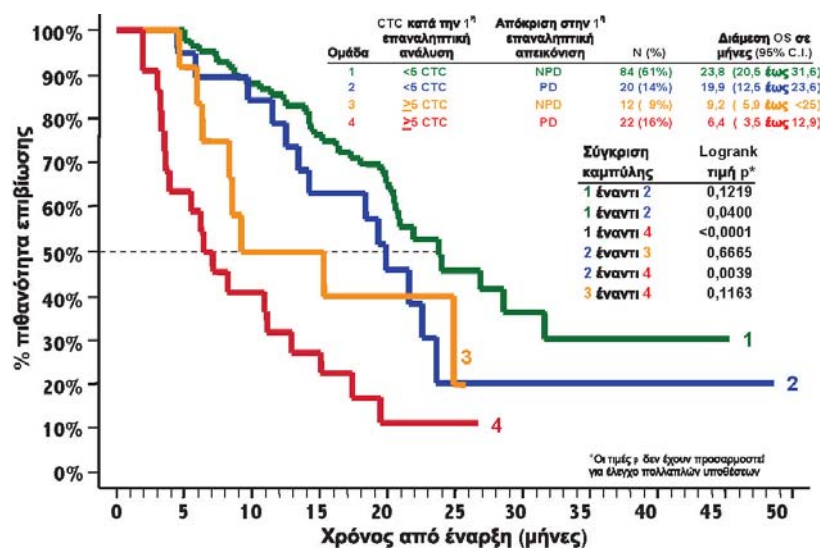
1.4.6. CTC ως συμπληρωματικό βοήθημα απεικόνισης

Ενώ η γενική συμφωνία ανάμεσα στο CTC και στην απεικόνιση ήταν καλή (περίπου 78%), σημειώθηκε διαφωρία στο 22% περίπου των ασθενών με MBC. Καθώς οι πληροφορίες από τις αξιολογήσεις CTC προορίζονται για χρήση σε συνδυασμό με άλλες διαγνωστικές λειτουργίες για τη λήψη αποφάσεων θεραπευτικών αγωγών, η αξιολόγηση CTC κατά την 1η επαναληπτική ανάλυση (περίπου 4 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας) και της απεικόνισης στις παρακάτω ομάδες συγκρίθηκε με την OS για να προσδιοριστεί ποιο από τα ασύμφωνα αποτελέσματα παρέχει καλύτερη πρόγνωση για τον ασθενή (**Εικόνα 10**):

- Ομάδα 1 (**πράσινη** καμπύλη), 84 (61%) ασθενείς με CTC <5 στην 1^η επαναληπτική ανάλυση και την NPD
- Ομάδα 2 (**μπλε** καμπύλη), 20 (14%) ασθενείς με CTC <5 στην 1^η επαναληπτική ανάλυση και την PD
- Ομάδα 3 (**πορτοκαλί** καμπύλη), 12 (9%) ασθενείς με CTC ≥5 στην 1^η επαναληπτική ανάλυση και την NPD
- Ομάδα 4 (**κόκκινη** καμπύλη), 22 (16%) ασθενείς με CTC ≥5 στην 1^η επαναληπτική ανάλυση και την PD.

Σε αυτή τη μελέτη, ο προσδιορισμός του CTC είναι ένας ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της γενικής επιβίωσης. Τα αποτελέσματα της μελέτης υπέδειξαν ότι ο συνδυασμός του CTC και των ακτινολογικών αξιολογήσεων παρέχει την πλέον ακριβή αξιολόγηση της πρόγνωσης.

Εικόνα 10: OS ασθενών με MBC στις Ομάδες 1, 2, 3 και 4 χρησιμοποιώντας την 1η επαναληπτική αξιολόγηση CTC μετά την έναρξη της θεραπείας (n=138) και την κατάσταση της νόσου που προσδιορίστηκε κατά την 1η επαναληπτική μελέτη απεικόνισης



1.5 Μεταβλητότητα του CTC και των ακτινολογικών αξιολογήσεων

1.5.1 CTC

Η μεταβλητότητα ανάμεσα στους αναγνώστες για τις μετρήσεις CTC στην πρώτη επαναληπτική αιμοληψία προσδιορίστηκε με μέτρηση του αριθμού των περιπτώσεων όπου ο χειριστής στη θέση εξέτασης δεν ήταν σε συμφωνία με το κεντρικό εργαστήριο για την κατηγοριοποίηση του δείγματος ως CTC ≥ 5 έναντι των CTC < 5 . Σε ένα υποσύνολο 71 ασθενών, ελήφθησαν και υποβλήθηκαν σε επεξεργασία δύο σωλήνες αίματος ενώ συγκρίθηκε η κατηγοριοποίηση των CTC ≥ 5 έναντι των CTC < 5 σε καθέναν από τους δύο σωλήνες όπως προσδιορίστηκε από τη θέση καθώς και από το κεντρικό εργαστήριο

1.5.2 Απεικόνιση

Η μεταβλητότητα ανάμεσα στους αναγνώστες προσδιορίστηκε συγκρίνοντας τις ακτινολογικές ερμηνείες των δύο ακτινολόγων, που ταξινομήθηκαν ως NPD έναντι PD. Η μεταβλητότητα εντός αναγνώστων υπολογίστηκε συγκρίνοντας τις ακτινολογικές ερμηνείες των δύο ακτινολόγων σε ένα υποσύνολο ασθενών όπου κάθε ακτινολόγος προσδιόρισε την απόκριση σε τρεις διαφορετικές περιστάσεις, εκάστη των οποίων απείχε τουλάχιστον μια εβδομάδα από την προηγούμενη ή επόμενη. Επίσης, μελετήθηκαν τμήματα απεικόνισης μεταγενέστερων αξιολογήσεων στις 138 αυτές ασθενείς με MBC και αξιολογήσεις CTC πριν από την έναρξη της θεραπείας και σε επαναληπτικές αναλύσεις.

Πίνακας 11: Μεταβλητότητα ακτινολογικών αξιολογήσεων και αξιολογήσεων CTC σε ασθενείς με MBC

	n	κτινολογία NPD έναντι PD ασυμφωνία	n	CTC / 7.5mL <5 έναντι >5 ασυμφωνία
<i>Μεταξύ αναγνώστων</i>				
1 ^η επαναληπτική ανάλυση	132	11,4%	138	0,7%
Οποιαδήποτε επαναληπτική ανάλυση	217	13,4%	695	1,0%
<i>Εντός αναγνώστων</i>				
1 ^η επαναληπτική ανάλυση				
Αναγνώστης 1 (Ακτινολογία)	24	25,0%	—	—
Αναγνώστης 2 (Ακτινολογία)	22	9,1%	—	—
Οποιαδήποτε επαναληπτική ανάλυση				
Αναγνώστης 1 (Ακτινολογία)	30	20,0%	—	—
Αναγνώστης 2 (Ακτινολογία)	28	10,7%	—	—
<i>CTC Σωλήνα προς σωλήνα</i>				
1 ^η επαναληπτική ανάλυση	—	—	71	5,6%
Οποιαδήποτε επαναληπτική ανάλυση	—	—	403	5,5%

Ο Πίνακας 11 δείχνει ότι η μεταβλητότητα μεταξύ των αναγνώστων για τους ακτινολογικούς προσδιορισμούς ήταν σημαντικά υψηλότερη τόσο κατά την πρώτη επαναληπτική αξιολόγηση της νόσου και σε όλες τις επαναληπτικές αξιολογήσεις της νόσου σε σύγκριση με τη μεταβλητότητα των μετρήσεων CTC μεταξύ αναγνώστων εντός των ίδιων ομάδων (Fisher's $P < 0,001$).

Σε περιπτώσεις που η τιμή CTC και η ακτινολογική αξιολόγηση δεν συμφωνούσαν, η τιμή CTC παρείχε την πιο επακριβή αξιολόγηση της πρόγνωσης.

2 Ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου - ορθού (MCRC)

Πραγματοποιήθηκε πολυκεντρική κλινική μελέτη προοπτικής για να προσδιοριστεί κατά πόσον η τιμή των CTC προέβλεπε την εξέλιξη της νόσου και την επιβίωση. Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου - ορθού με μετρήσιμη νόσο (N=430), που άρχισαν μια νέα γραμμή θεραπείας. Τα κλινικά δεδομένα αναλύθηκαν με βάση την πρόθεση για θεραπεία. Τα δημογραφικά δεδομένα των ασθενών εμφανίζονται στον Πίνακα 12.

Η εναρκτήρια τιμή CTC προσδιορίστηκε πριν από την έναρξη μιας νέας γραμμής θεραπείας. Οι επαναληπτικές μετρήσεις CTC προσδιορίστηκαν μετά την έναρξη της θεραπείας σε διαστήματα 3 έως 4 εβδομάδων. Για τις εναρκτήριες αναλύσεις, μετρήθηκε η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) από το χρόνο της εναρκτήριας αιμοληψίας έως τη διάγνωση της εξέλιξης με αξονική τομογραφία ή/και κλινικά σημεία και συμπτώματα, και η γενική επιβίωση (OS) μετρήθηκε από τη στιγμή της εναρκτήριας αιμοληψίας ως το θάνατο. Για τις επαναληπτικές αναλύσεις, η PFS μετρήθηκε από τη στιγμή της επαναληπτικής αιμοληψίας έως τη διάγνωση της εξέλιξης ή το θάνατο, και η OS μετρήθηκε από τη στιγμή της επαναληπτικής αιμοληψίας ως το θάνατο.

Πίνακας 12: Δημογραφικά στοιχεία ασθενών με MCRC

Κατηγορία		N=430 ασθενείς
Ηλικία κατά την έναρξη (σε έτη)	Μέση τιμή ± Τυπική Απόκλιση (Διάμεση)	63,0 ± 12,6 (64)
Έτη έως τη μετάσταση	Μέση τιμή ± Τυπική Απόκλιση (Διάμεση)	0,9 ± 1,4 (0,1)
	Περιγραφή κατηγοριών	Αριθμός ασθενών (% συνόλου)
Φύλο	Γυναίκες Άντρες	192 (45%) 238 (55%)
Φυλή	Λευκή Μαύρη Άλλη Άγνωστο	305 (71%) 44 (10%) 12 (3%) 69 (16%)
Εναρκτήριος βαθμός ECOG	0 1 2 Άγνωστο	196 (46%) 187 (43%) 31 (7%) 16 (4%)
Όπος όγκου στην πρωτογενή διάγνωση	Παχύ έντερο Ορθό Παχύ έντερο - ορθό Άγνωστο	292 (68%) 71 (17%) 66 (15%) 1 (0%)
Στάδιο στην πρωτογενή διάγνωση	1 2 3 4 Άγνωστο	12 (3%) 45 (11%) 118 (27%) 232 (54%) 23 (5%)
Μετάσταση στο ήπαρ	Όχι Ναι	117 (27%) 313 (73%)
Γραμμή θεραπείας	1η γραμμή 2η γραμμή 3η γραμμή	309 (72%) 95 (22%) 26 (6%)
Τύπος θεραπείας	Βεvacizumab Ιρινοτεκάνη Οξαλιπλατίνη Άγνωστο	243 (56%) 103 (24%) 253 (59%) 25 (6%)

2.1 Συχνότητες CTC

Από τον συνολικό αριθμό των 430 ασθενών με MCRC, οι 9 υποβλήθηκαν σε εναρκτήρια αιμοληψία και σε καμία επαναληπτική αιμοληψία. Από τους 9 ασθενείς, τέσσερις απεβίωσαν πριν ληφθεί επαναληπτική αιμοληψία, δύο εγκατέλειψαν τη θεραπεία λόγω τοξικότητας που σχετιζόταν με τη θεραπεία, ένας ασθενής υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση για αφαίρεση της μετρήσιμης νόσου, ένας ασθενής αρνήθηκε περαιτέρω θεραπεία και ένας ασθενής αρνήθηκε να υποβληθεί σε περαιτέρω αιμοληψίες. Από τους υπόλοιπους ασθενείς, 362, 342, 321 και 211 υποβλήθηκαν σε επαναληπτικές αιμοληψίες 1-2 εβδομάδες, 3-5 εβδομάδες, 6-12 εβδομάδες και 13-20 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, αντίστοιχα. Η διαφορά στον αριθμό των αποτιμήσιμων ασθενών για PFS και OS σε κάθε χρονικό σημείο οφείλεται στην εξέλιξη μερικών ασθενών πριν από την αιμοληψία, ενώ η διαφορά στον αριθμό ασθενών σε κάθε χρονικό σημείο οφείλεται στον αριθμό ασθενών με αιμοληψίες και στα αποτιμήσιμα αποτελέσματα CTC.

Ο **Πίνακας 13** δείχνει τους αριθμούς ασθενών σε κάθε χρονικό σημείο που αποκλείστηκαν από την PFS, OS ή τις αναλύσεις PFS & OS και τις αιτίες για τον αποκλεισμό τους.

Πίνακας 13: Αποκλεισμοί από αναλύσεις επιβίωσης χωρίς εξέλιξη και γενικής επιβίωσης σε ασθενείς με MCRC

Χρόνος αιμοληψίας	Αιτίες για αποκλεισμό ασθενών με MCRC από αναλύσεις:						Σύνολο αποτιμήσιμων ασθενών με MCRC:	
	PFS & OS				PFS Only	OS Only		
	Αίμα που δεν συλλέχθηκε	Αίμα που συλλέχθηκε 1-7 ημέρες μετά τη χορήγηση θεραπείας	Καμία επαναληπτική ή ανάλυση μετά την ημερομηνία αιμοληψίας	Μη αποτιμήσιμα αποτελέσματα CTC	Αίμα που συλλέχθηκε μετά την ημερομηνία εξέλιξης της νόσου	Κίμα που συλλέχθηκε μετά την ημερομηνία εξέλιξης της νόσου	PFS	OS
Έναρξη	1	11	0	5	0	0	413	413
1-2 εβδομάδες	68	0	0	5	1	0	356	357
3-5 εβδομάδες	88	0	1	8	4	0	329	333
6-12 εβδομάδες	109	0	4	7	26	0	284	310
13-20 εβδομάδες	219	0	9	8	14	1	180	193

Τα αποτελέσματα CTC που ελήφθησαν από τις επαναληπτικές αιμοληψίες σε 1-2 εβδομάδες, 3-5 εβδομάδες, 6-12 εβδομάδες και 13-20 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας κατηγοριοποιήθηκαν ως ευνοϊκά (<3 CTC) ή μη ευνοϊκά (≥3 CTC). Εάν ελήφθησαν περισσότερα από ένα αποτελέσματα CTC στο διάστημα οποιουδήποτε από τα καθορισμένα χρονικά σημεία παρακολούθησης, χρησιμοποιήθηκε το αποτέλεσμα CTC από την αιμοληψία που απέχει περισσότερο από την έναρκτήρια αιμοληψία.

Ο Πίνακας 15 συνοψίζει το συνολικό αριθμό των ασθενών με MCRC και το ποσοστό ασθενών με μη ευνοϊκή τιμή CTC στην κλινική δοκιμή που διαφέρει από τους αριθμούς και τα ποσοστά των ασθενών με επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, όπως εμφανίζεται στον Πίνακα 14.

2.2 Ανάλυση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS) σε ασθενείς με MCRC

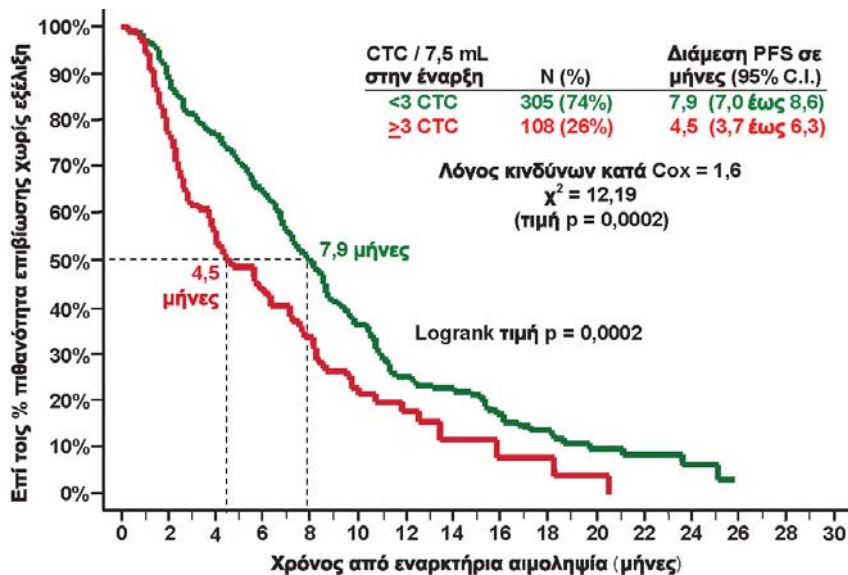
2.2.1 Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) με βάση τα έναρκτήρια αποτελέσματα CTC

Για τετρακόσιους δεκατρείς (413) από τους 430 ασθενείς με MCRC υπήρξε διαθέσιμο έναρκτήριο αποτέλεσμα CTC. Για ανάλυση Kaplan-Meier, οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες, σύμφωνα με τη μέτρηση CTC κατά την έναρξη:

- Η ευνοϊκή ομάδα (N=305), που υποδηλώνεται με **πράσινο**, περιελάμβανε ασθενείς με CTC <3.
- Η μη ευνοϊκή ομάδα (N=108), που υποδηλώνεται με **κόκκινο**, περιελάμβανε ασθενείς με CTC ≥3.

Η διάμεση PFS ήταν πολύ μεγαλύτερη στην ευνοϊκή ομάδα σε σύγκριση με τη μη ευνοϊκή ομάδα (7,9 έναντι 4,5 μηνών, αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα αυτά εμφανίζονται στην Εικόνα 11 και τον Πίνακα 14

Εικόνα 11: PFS ασθενών με MCRC με CTC <3 ή ≥3 κατά την έναρκτήρια αιμοληψία (N=413).

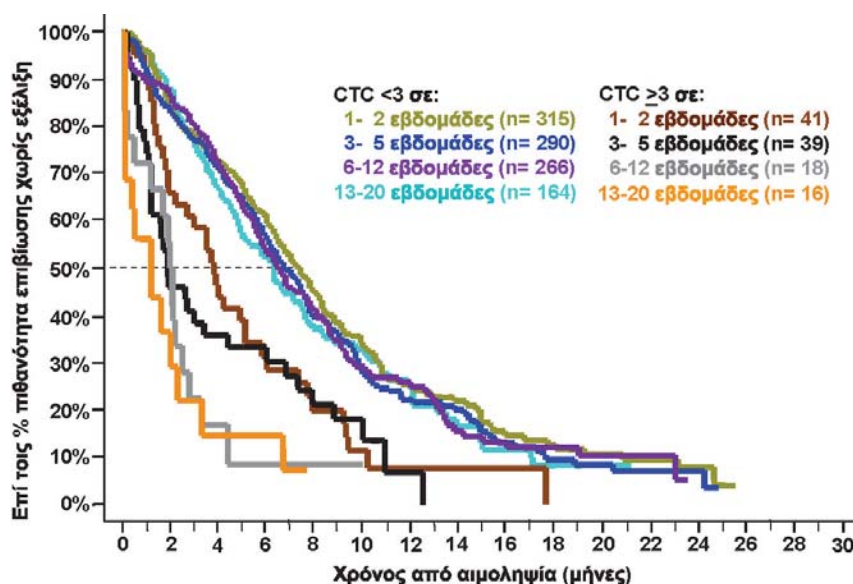


2.2.2 Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) με βάση αποτελέσματα επαναληπτικών αναλύσεων CTC

Για ανάλυση Kaplan-Meier, οι ασθενείς με MCRC διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες, σύμφωνα με τη μέτρηση CTC σε καθεμία από τις διάφορες επαναληπτικές αιμοληψίες. Και οι δύο ομάδες ασθενών σε καθεμία από τις διαφορετικές χρονικές στιγμές επαναληπτικής αιμοληψίας μετά την έναρξη της θεραπείας για PFS απεικονίζονται στην **Εικόνα 12**. Οι χρόνοι PFS υπολογίστηκαν από τη χρονική στιγμή κάθε αιμοληψίας και κάθε ασθενής που εμφάνιζε εξέλιξη πριν από μια συγκεκριμένη αιμοληψία αποκλειόταν από την ανάλυση της συγκεκριμένης και όλων των μετέπειτα επαναληπτικών αιμοληψιών. Στην **Εικόνα 12** φαίνεται η δυνατότητα των CTC σε ασθενείς με MCRC με CTC <3 και ≥3 για 1-2 εβδομάδες, 3-5 εβδομάδες, 6-12 εβδομάδες και 13-20 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας προκειμένου να προβλεφθεί το PFS.

- Η ευνοϊκή ομάδα, που υποδηλώνεται με **λαδί, μπλε, μοβ** και **γαλάζιο**, περιελάμβανε ασθενείς με CTC <3,
- Η μη ευνοϊκή ομάδα, που υποδηλώνεται με **καφέ, μαύρο, γκριζο** και **πορτοκαλί**, περιελάμβανε ασθενείς με CTC ≥3.

Εικόνα 12: PFS ασθενών με MCRC με CTC <3 ή ≥3 σε διαφορετικούς χρόνους επαναληπτικής ανάλυσης



Ο **Πίνακας 14** συνοψίζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης PFS χρησιμοποιώντας τα επίπεδα CTC και μια τιμή κατωφλίου CTC ≥3 /7,5 mL σε καθεμία από τα διαφορετικά χρονικά σημεία αιμοληψίας.

Πίνακας 14: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) για ασθενείς με MCRC με CTC <3 ή ≥3 σε διαφορετικά χρονικά σημεία

1	2	3	4		5	6
Χρόνος δειγματοληψίας μετά την έναρξη της θεραπείας	N	≥ 3 CTC	Διάμεση OS σε μήνες (95% CI)		Log-rank τιμή p	
			<3 CTC	≥ 3 CTC		
Έναρξη	413	108 (26%)	7,9 (7,0 - 8,6)	4,5 (3,7 - 6,3)	0,0002	
1-2 εβδομάδες	356	41 (12%)	7,3 (6,5 - 8,1)	3,8 (1,9 - 5,1)	<0,0001	
3-5 εβδομάδες	329	39 (12%)	6,8 (6,1 - 7,6)	1,9 (1,2 - 4,4)	<0,0001	
6-12 εβδομάδες	284	18 (6%)	6,5 (5,8 - 7,7)	2,0 (0,5 - 2,5)	<0,0001	
13-20 εβδομάδες	180	16 (9%)	6,3 (4,9 - 7,4)	1,2 (0,1 - 2,3)	<0,0001	

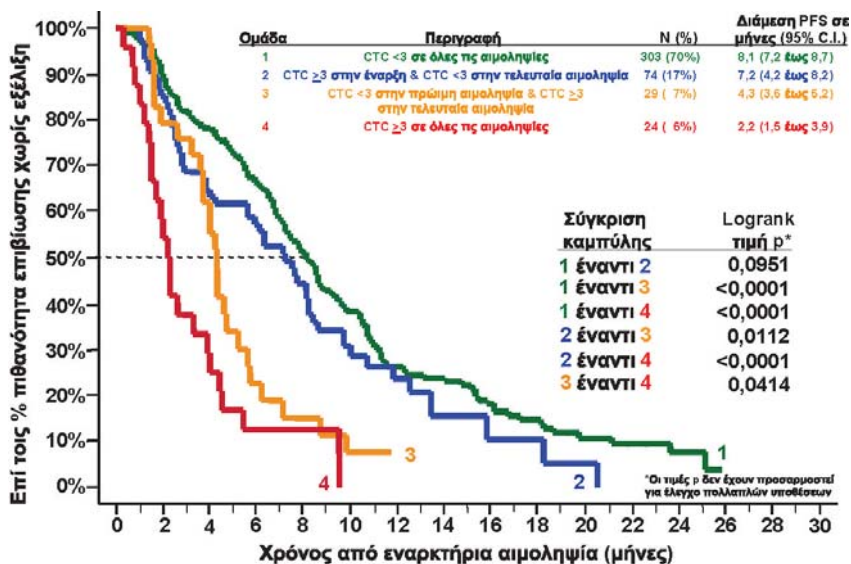
Όπως απεικονίζεται στην **Εικόνα 12** και τον **Πίνακα 14**, ασθενείς με MCRC με αυξημένη τιμή CTC (≥3 CTC/ 7,5 mL ολικού αίματος) σε οποιοδήποτε από τα χρονικά σημεία είχαν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα ταχείας εξέλιξης απ' ό,τι οι ασθενείς με CTC <3. Στη στήλη 4 του **Πίνακα 14** εμφανίζονται οι διάμεσοι χρόνοι PFS για τους ασθενείς με CTC <3 που κυμάνθηκαν από 6,3 έως 7,9 μήνες και ήταν ουσιαστικά μεγαλύτεροι από τους διάμεσους χρόνους PFS για τους ασθενείς με CTC ≥3, που κυμάνθηκαν από 1,2 έως 4,5 μήνες (στήλη 5).

2.2.3 Η μείωση ή η αύξηση της τιμής CTC προβλέπει βελτιωμένη ή μειωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS)

Οι διανυσθέντες χρόνοι PFS υπολογίστηκαν από την έναρκτήρια αιμοληψία. Για την ανάλυση Kaplan-Meier (**Εικόνα 13**), οι ασθενείς με MCRC διαχωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες βάσει των μετρήσεων CTC στην έναρκτήρια αιμοληψία, σε 1-2 εβδομάδες, 3-5 εβδομάδες, 6-12 εβδομάδες και 13-20 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας:

- Ομάδα 1 (**πράσινη** καμπύλη), 303 (70%) ασθενείς με CTC <3 σε όλα τα χρονικά σημεία. Επτά (2%) από αυτούς τους ασθενείς υποβλήθηκαν μόνο σε έναρκτήρια αιμοληψία ενώ οκτώ (2%) υποβλήθηκαν σε μία αιμοληψία μεταξύ της πρώτης και της τελευταίας αιμοληψίας που εμφάνισε CTC ≥ 3
- Ομάδα 2 (**μπλε** καμπύλη), 74 (17%) ασθενείς με CTC ≥ 3 πριν από την έναρξη της θεραπείας αλλά εμφάνισαν μείωση σε CTC <3 κατά το χρόνο της τελευταίας αιμοληψίας τους
- Ομάδα 3 (**πορτοκαλί** καμπύλη), 29 (7%) ασθενείς με CTC <3 σε πρώτη λήψη (έναρκτήρια, 3-5 εβδομάδες ή/και 6-8 εβδομάδες) αλλά εμφάνισαν αύξηση σε CTC ≥ 3 κατά το χρόνο της τελευταίας αιμοληψίας τους
- Ομάδα 4 (**κόκκινη** καμπύλη), 24 (6%) ασθενείς με CTC ≥ 3 σε όλα τα χρονικά σημεία. Τρεις (13%) από αυτούς τους ασθενείς υποβλήθηκαν μόνο σε έναρκτήρια αιμοληψία, ένας (4%) υποβλήθηκε μόνο σε αιμοληψία 3-5 εβδομάδων και ένας (4%) υποβλήθηκε σε αιμοληψία μεταξύ της πρώτης και της τελευταίας αιμοληψίας που είχε CTC <3

Εικόνα 13: Η μείωση της τιμής CTC κάτω από 3 μετά την έναρξη της θεραπείας προβλέπει μεγαλύτερη PFS σε ασθενείς με MCRC



Η **Εικόνα 13** δείχνει ότι οι ασθενείς με MCRC με CTC ≥ 3 σε όλα τα χρονικά σημεία (**Ομάδα 4**) είχαν τη συντομότερη διάμεση PFS, που ήταν σημαντικά διαφορετική σε σύγκριση με τη διάμεση PFS της **Ομάδας 3**, **Ομάδας 2** και **Ομάδας 1**. Η διαφορά της διάμεσης PFS μεταξύ αυτών των ασθενών που έδειξαν μείωση του CTC μετά την έναρξη της θεραπείας (**Ομάδα 2**) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έδειξαν αύξηση του CTC (**Ομάδα 3**).

2.3 Ανάλυση γενικής επιβίωσης (OS) ασθενών με MCRC

2.3.1 Ανάλυση γενικής επιβίωσης (OS) με βάση τα έναρκτήρια αποτελέσματα CTC

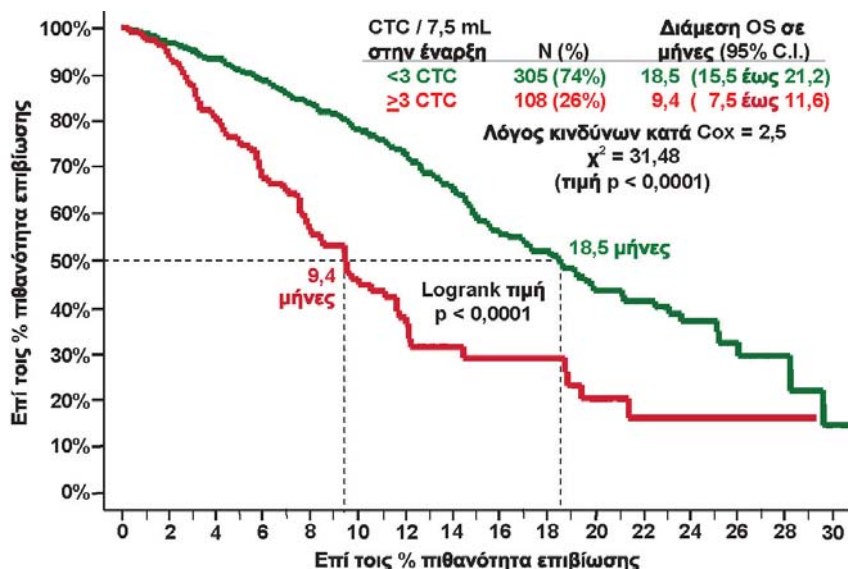
Οι 202 (47%) από τους 430 ασθενείς με MCRC απεβίωσαν, ενώ ο μέσος χρόνος επαναληπτικής ανάλυσης για τους 228 (53%) ασθενείς που παρέμειναν στη ζωή ήταν $12,6 \pm 6,5$ μήνες (διάμεση τιμή = 11,0, εύρος τιμών = 0,8 έως 30,0). Στο διάστημα αυτών των αναλύσεων, απεβίωσαν οι 124 (41%) από τους 305 ασθενείς της ευνοϊκής ομάδας (CTC <3 κατά την έναρξη) που συγκρίθηκαν με 68 (63%) από τις 108 της μη ευνοϊκής ομάδας (CTC ≥ 3 κατά την έναρξη).

Για ανάλυση Kaplan-Meier, οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες, σύμφωνα με τη μέτρηση CTC κατά την έναρξη:

- Η ευνοϊκή ομάδα (N=305), που υποδηλώνεται με **πράσινο**, περιελάμβανε ασθενείς με <3 CTC.
- Η μη ευνοϊκή ομάδα (N=108), που υποδηλώνεται με **κόκκινο**, περιελάμβανε ασθενείς με CTC ≥ 3 .

Η διάμεση OS ήταν πολύ μεγαλύτερη στην ευνοϊκή ομάδα απ' ό,τι στη μη ευνοϊκή ομάδα (18,5 έναντι 9,4 μηνών, αντίστοιχα). Αυτά τα αποτελέσματα εμφανίζονται στην **Εικόνα 14**.

Εικόνα 14: OS ασθενών με MCRC με CTC <3 ή ≥3 κατά την έναρξη αιμοληψία (N=413).

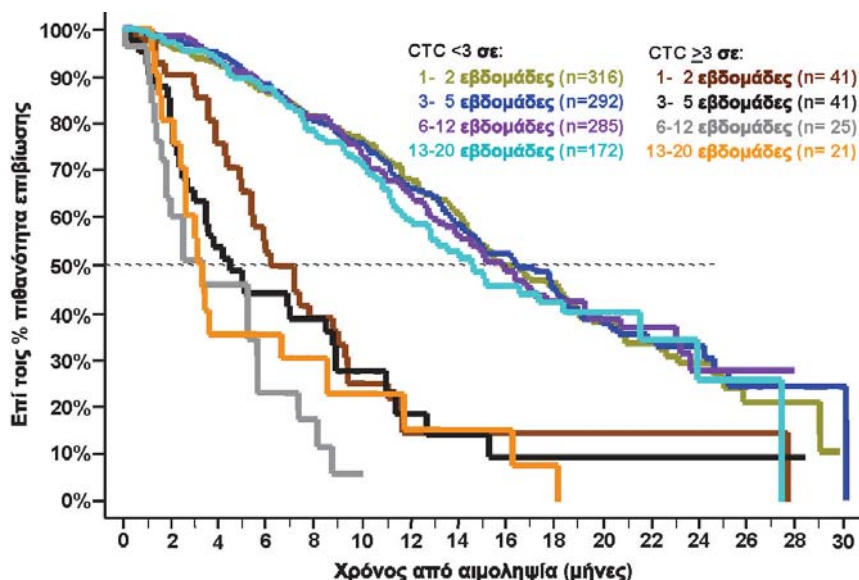


2.3.2 Γενική επιβίωση (OS) με βάση αποτελέσματα επαναληπτικών αναλύσεων CTC

ΤΟΙ αναλύσεις Kaplan-Meier και των δύο ομάδων ασθενών με MCRC σε καθέναν από τους διαφορετικούς χρόνους επαναληπτικής αιμοληψίας μετά την έναρξη της θεραπείας απεικονίζονται στην **Εικόνα 15**. Αυτή η εικόνα απεικονίζει τη δυνατότητα των CTC σε ασθενείς με MCRC με CTC <3 και ≥3 σε διάστημα 1-2 εβδομάδων, 3-5 εβδομάδων, 6-12 εβδομάδων και 13-20 εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας προκειμένου να προβλεφθεί ο χρόνος έως τον θάνατο σε 421 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου - ορθού. Οι χρόνοι OS υπολογίστηκαν από τη χρονική στιγμή κάθε αιμοληψίας.

- Η ευνοϊκή ομάδα, που υποδηλώνεται με **λαδί, μπλε, μωβ** και **γαλάζιο**, περιελάμβανε ασθενείς με CTC <3,
- Η μη ευνοϊκή ομάδα, που υποδηλώνεται με **καφέ, μαύρο, γκρι** και **πορτοκαλί**, περιελάμβανε ασθενείς με CTC ≥3.

Εικόνα 15: OS ασθενών με MCRC με CTC <3 ή ≥3 σε διαφορετικούς χρόνους επαναληπτικής ανάλυσης



Ο **Πίνακας 15** συνοψίζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης OS χρησιμοποιώντας τα επίπεδα CTC και τιμή κατωφλίου CTC ≥3 / 7,5 mL σε καθένα από τα διαφορετικά χρονικά σημεία αιμοληψίας.

Πίνακας 15: Γενική επιβίωση (OS) για ασθενείς με MCRC με CTC <3 ή ≥3 σε διαφορετικά χρονικά σημεία

1	2	3	4	5	6
Χρόνος δειγματοληψίας μετά την έναρξη της θεραπείας	N	≥ 3 CTC	Διάμεση PFS σε μήνες (95% CI)		Log-rank τιμή p
			<3 CTC	≥ 3 CTC	
Baseline	413	108 (26%)	18,5 (15,5 - 21,2)	9,4 (7,5 - 11,6)	<0,0001
1-2 εβδομάδες	357	41 (11%)	15,7 (14,3 - 18,4)	6,1 (4,9 - 8,9)	<0,0001
3-5 εβδομάδες	333	41 (12%)	16,4 (14,1 - 18,3)	4,4 (2,6 - 8,7)	<0,0001
6-12 εβδομάδες	310	25 (8%)	15,8 (13,8 - 19,2)	3,3 (1,8 - 5,6)	<0,0001
13-20 εβδομάδες	193	21 (11%)	14,6 (12,0 - 21,5)	3,3 (2,4 - 8,5)	<0,0001

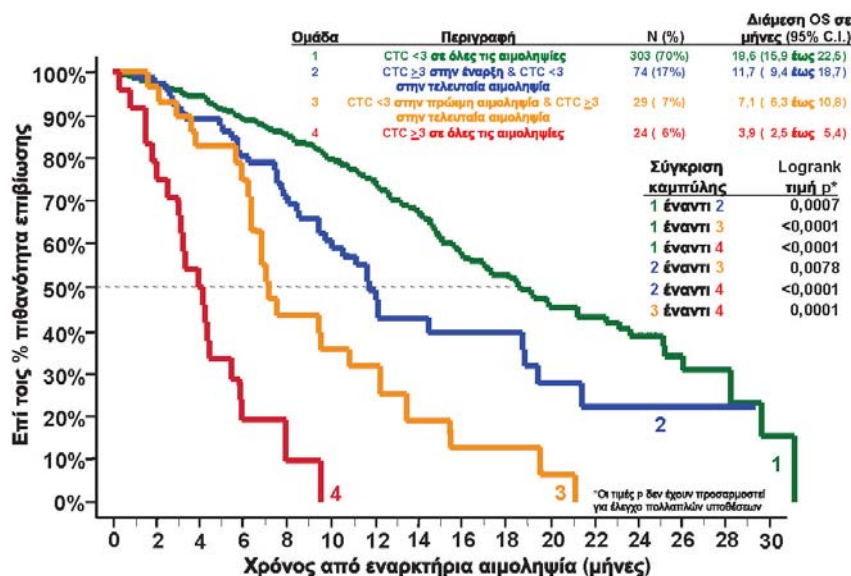
Όπως απεικονίζεται στην **Εικόνα 15** και τον **Πίνακα 15** στις στήλες 4 & 5, οι ασθενείς με MCRC με CTC ≥3 σε οποιοδήποτε από τα χρονικά σημεία εμφάνισαν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα να αποβιώσουν νωρίτερα από εκείνους που είχαν CTC <3. Οι διάμεσοι χρόνοι OS γι' αυτούς τους ασθενείς με CTC <3 κυμάνθηκαν από 14,6 έως 18,5 μήνες και ήταν σημαντικά μεγαλύτεροι από τους διάμεσους χρόνους OS για τους ασθενείς με CTC ≥3, που κυμάνθηκαν από 3,3 έως τους 9,4 μήνες.

2.3.3 Η μείωση ή η αύξηση της τιμής CTC προβλέπει βελτιωμένη ή μειωμένη γενική επιβίωση

Οι διανυσθέντες χρόνοι OS υπολογίστηκαν από την έναρκτήρια αιμοληψία. Για την ανάλυση Kaplan-Meier (**Εικόνα 16**), οι ασθενείς με MCRC διαχωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες βάσει των μετρήσεων CTC στην έναρκτήρια αιμοληψία, σε 1-2 εβδομάδες, 3-5 εβδομάδες, 6-12 εβδομάδες και 13-20 εβδομάδες:

- Ομάδα 1 (**πράσινη** καμπύλη), 303 (70%) ασθενείς με CTC <3 σε όλα τα χρονικά σημεία. Επτά (2%) από αυτούς τους ασθενείς υποβλήθηκαν μόνο σε έναρκτήρια αιμοληψία ενώ οκτώ (3%) υποβλήθηκαν σε μία αιμοληψία μεταξύ της πρώτης και της τελευταίας αιμοληψίας που έδωσε τιμή CTC ≥3
- Ομάδα 2 (**μπλε** καμπύλη), 74 (17%) ασθενείς με CTC ≥3 πριν από την έναρξη της θεραπείας αλλά εμφάνισαν μείωση σε CTC <3 κατά το χρόνο της τελευταίας αιμοληψίας τους
- Ομάδα 3 (**πορτοκαλί** καμπύλη), 29 (7%) ασθενείς με CTC <3 σε πρώτη λήψη (έναρκτήρια, 1-2 εβδομάδες ή/και 3-5 εβδομάδες) αλλά εμφάνισαν αύξηση σε CTC ≥3 τη χρονική στιγμή της τελευταίας τους αιμοληψίας
- Ομάδα 4 (**κόκκινη** καμπύλη), 24 (6%) ασθενείς με CTC ≥3 σε όλα τα χρονικά σημεία αιμοληψίας. Τρεις (13%) από αυτούς τους ασθενείς υποβλήθηκαν μόνο σε έναρκτήρια αιμοληψία, ένας (4%) υποβλήθηκε μόνο σε αιμοληψία 3-5 εβδομάδων και ένας (4%) υποβλήθηκε σε αιμοληψία μεταξύ της πρώτης και της τελευταίας αιμοληψίας που είχε CTC <3.

Εικόνα 16: Μείωση της τιμής CTC κάτω από 3 μετά την έναρξη της θεραπείας αποτελεί πρόγνωση μεγαλύτερης OS ενώ αύξηση της μέτρησης CTC έως το 3 ή παραπάνω αποτελεί πρόγνωση συντομότερης OS σε ασθενείς με MCRC



Η **Εικόνα 16** δείχνει ότι οι ασθενείς με MCRC που υπερβαίνουν την τιμή κατωφλίου CTC 3 σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο μετά την έναρξη της θεραπείας εμφάνισαν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα να αποβιώσουν νωρίτερα. Οι ασθενείς με CTC ≥ 3 σε όλα τα χρονικά σημεία (**Ομάδα 4**) είχαν τη συντομότερη διάμεση OS, που διέφερε σημαντικά σε σύγκριση με τη διάμεση OS της **Ομάδας 3**, **Ομάδας 2** και **Ομάδας 1**. Οι ασθενείς με CTC < 3 σε όλα τα χρονικά σημεία (**Ομάδας 1**) εμφάνισαν τη μεγαλύτερη διάμεση OS, που διέφερε σημαντικά σε σύγκριση με τη διάμεση OS της **Ομάδας 1**, **Ομάδας 3** και **Ομάδας 2**. Στην **Εικόνα 16** φαίνεται επίσης ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν μείωση του CTC (**Ομάδας 2**) διέτρεχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς που εμφάνισαν αύξηση του CTC (**Ομάδας 3**).

2.3.4 Ανάλυση παλινδρόμησης μίας μεταβλητής κατά Cox σε ασθενείς με MCRC

Οι παρακάτω παράμετροι αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας ανάλυση παλινδρόμησης μίας μεταβλητής κατά Cox για αξιολόγηση της συνάφειας με τις PFS και OS: φύλο, στάδιο νόσου κατά τη διάγνωση (1-4), χρόνος έως τη μετάσταση (συνεχής), ηλικία ασθενούς (≥ 65 ή < 65), θέση πρωτογενούς νόσου (παχέος εντέρου - ορθού ή ορθού ή παχέος εντέρου), κατάσταση ECOG πριν από την έναρξη νέας γραμμής θεραπείας (0-2), γραμμή θεραπείας (1η ή 2η ή 3η), παρουσία μετάστασης ήπατος (ναι ή όχι), τύπος θεραπείας (bevacizumab, ιρινοτεκάνη ή/και αξαλιπλατίνη περιλαμβανομένου ή όχι), εναρκτήριες μετρήσεις CTC (≥ 3 ή < 3 CTC/7,5 mL) με επαναληπτικές μετρήσεις CTC σε 1-2 εβδομάδες, 3-5 εβδομάδες, 6-12 εβδομάδες και 13-20 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας (≥ 3 ή < 3 CTC/7,5 mL). Στον **Πίνακα 16** παρατίθενται τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης και εμφανίζεται ο λόγος κινδύνων Cox (HR) και η σχετιζόμενη τιμή p (δοκιμή Wald στατιστικής Z) καθώς και ο αριθμός ασθενών σε κάθε εκτίμηση.

Πίνακας 16: Ανάλυση παλινδρόμησης μίας μεταβλητής κατά Cox σε ασθενείς με MCRC

Παράμετρος	Κατηγορίες		Αρ. ασθενών με MCRC	Κίνδυνος PFS από την έναρξη		Κίνδυνος OS από την έναρξη	
	Θετική	Αρνητική		HR	Τιμή p	HR	Τιμή p
Φύλο	Άντρες (1)	Γυναίκες (0)	430	1,01	0,944	1,23	0,156
Στάδιο της πρωτογενούς διάγνωσης	4 vs. 3 vs. 2 vs. 1		407	0,98	0,734	1,09	0,330
Χρόνος έως τη μετάσταση	Χρόνος σε έτη		428	1,00	0,901	0,92	0,121
Ηλικία κατά την εναρκτήρια δειγματοληψία	≥ 65 έτη	< 65 έτη	430	1,65	$< 0,001$	1,82	$< 0,001$
Θέση πρωτογενούς νόσου	Παχέος εντέρου - ορθού (2) έναντι Ορθού (1) έναντι Παχέος εντέρου (0)		429	1,03	0,733	1,02	0,866
Εναρκτήρια κατάσταση ECOG	2 έναντι 1 έναντι 0		414	1,32	0,002	1,65	$< 0,001$
Line of Γραμμή θεραπείας	3 έναντι 2 έναντι 1		430	2,04	$< 0,001$	1,63	$< 0,001$
Μεταστάσεις στο ήπαρ	Ναι	Όχι	430	0,86	0,225	1,23	0,198
Bevacizumab	Ναι	Όχι	405	0,54	$< 0,001$	0,62	0,001
Ιρινοτεκάνη	Ναι	Όχι	405	1,51	0,001	1,39	0,029
Οξαλιπλατίνη	Ναι	Όχι	405	0,53	$< 0,001$	0,69	0,008
Εναρκτήρια τιμή CTC	≥ 3	< 3	413	1,59	$< 0,001$	2,48	$< 0,001$
Τιμή CTC σε 1 - 2 εβδομάδες	≥ 3	< 3	357	2,02	$< 0,001$	3,23	$< 0,001$
Τιμή CTC σε 3 - 5 εβδομάδες	≥ 3	< 3	334	2,19	$< 0,001$	4,23	$< 0,001$
Τιμή CTC σε 6 - 12 εβδομάδες	≥ 3	< 3	314	4,59	$< 0,001$	10,88	$< 0,001$
Τιμή CTC σε 13 - 20 εβδομάδες	≥ 3	< 3	203	5,07	$< 0,001$	4,88	$< 0,001$

2.3.5 Ανάλυση παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών κατά Cox σε ασθενείς με MCRC

Αναλύσεις παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών κατά Cox διεξήχθησαν για την αξιολόγηση της προγνωστικής ισχύος του CTC με ρύθμιση των γνωστών σημαντικών κλινικών παραγόντων που είναι στατιστικώς σημαντικοί κατά τις αναλύσεις μίας μεταβλητής. Τα CTC διαπιστώθηκε ότι αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες των PFS και OS (**Πίνακας 17**).

Πίνακας 17: Ανάλυση παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών κατά Cox σε ασθενείς με MCRC

Μεταβλητή	N	Κίνδυνος PFS από την έναρξη		Κίνδυνος OS από την έναρξη	
		Λόγοςκινδύν' θ	Τιμή p	Λόγοςκινδύν' θ	Τιμή p
Εναρκτήρια CTC (<3 έναντι ≥3)	373	1,76	<0,001	2,46	<0,001
Ηλικία κατά την έναρξη (<65 έναντι ≥65)		1,47	0,002	1,84	<0,001
Εναρκτήρια κατάσταση ECOG (0 έναντι 1 έναντι 2)		1,16	0,107	1,48	0,001
Γραμμή θεραπείας (1 ^η έναντι 2 ^{ης} έναντι 3 ^{ης})		1,59	<0,001	1,41	0,009
Bevacizumab (Όχι έναντι Ναι)		0,65	0,001	0,68	0,021
Ιρινοτεκάνη (Όχι έναντι Ναι)		0,76	0,156	1,25	0,363
Οξαλιπλατίνη (Όχι έναντι Ναι)		0,57	0,002	1,00	0,984
CTC 1 - 2 εβδομάδας (<3 έναντι ≥3)	321	1,76	0,003	2,77	<0,001
Ηλικία κατά την έναρξη (<65 έναντι ≥65)		1,53	0,001	1,85	<0,001
Εναρκτήρια κατάσταση ECOG (0 έναντι 1 έναντι 2)		1,26	0,025	1,54	0,001
Γραμμή θεραπείας (1 ^η έναντι 2 ^{ης} έναντι 3 ^{ης})		1,76	<0,001	1,62	0,001
Bevacizumab (Όχι έναντι Ναι)		0,66	0,003	0,77	0,156
Ιρινοτεκάνη (Όχι έναντι Ναι)		0,67	0,066	1,25	0,402
Οξαλιπλατίνη (Όχι έναντι Ναι)		0,53	0,002	0,97	0,904
CTC 3 - 5 εβδομάδας (<3 έναντι ≥3)	302	2,35	<0,001	4,54	<0,001
Ηλικία κατά την έναρξη (<65 έναντι ≥65)		1,58	0,001	2,06	<0,001
Εναρκτήρια κατάσταση ECOG (0 έναντι 1 έναντι 2)		1,16	0,149	1,33	0,032
Γραμμή θεραπείας (1 ^η έναντι 2 ^{ης} έναντι 3 ^{ης})		1,74	<0,001	1,65	0,001
Bevacizumab (Όχι έναντι Ναι)		0,68	0,007	0,86	0,410
Ιρινοτεκάνη (Όχι έναντι Ναι)		0,58	0,012	0,99	0,966
Οξαλιπλατίνη (Όχι έναντι Ναι)		0,47	<0,001	0,88	0,594
CTC 6 - 12 εβδομάδας (<3 έναντι ≥3)	279	3,04	<0,001	9,43	<0,001
Ηλικία κατά την έναρξη (<65 έναντι ≥65)		1,43	0,013	1,73	0,005
Εναρκτήρια κατάσταση ECOG (0 έναντι 1 έναντι 2)		1,30	0,027	1,53	0,004
Γραμμή θεραπείας (1 ^η έναντι 2 ^{ης} έναντι 3 ^{ης})		1,73	<0,001	1,20	0,282
Bevacizumab (No vs. Yes)		0,61	0,001	0,82	0,337
Ιρινοτεκάνη (Όχι έναντι Ναι)		0,78	0,258	1,47	0,181
Οξαλιπλατίνη (Όχι έναντι Ναι)		0,62	0,020	1,35	0,278
CTC 13 - 20 εβδομάδας (<3 έναντι ≥3)	186	4,50	<0,001	4,97	<0,001
Ηλικία κατά την έναρξη (<65 έναντι ≥65)		1,26	0,218	1,55	0,061
Εναρκτήρια κατάσταση ECOG (0 έναντι 1 έναντι 2)		1,13	0,417	1,13	0,526
Γραμμή θεραπείας (1 ^η έναντι 2 ^{ης} έναντι 3 ^{ης})		1,68	0,004	1,12	0,628
Bevacizumab (No vs. Yes)		0,68	0,058	0,89	0,655
Ιρινοτεκάνη (Όχι έναντι Ναι)		0,73	0,311	1,20	0,636
Οξαλιπλατίνη (Όχι έναντι Ναι)		0,65	0,135	1,31	0,477

2.4 Χρήση του CTC για την παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου - ορθού

2.4.1 Σχέση μεταξύ της επιβίωσης, των CTC και της αξιολόγησης της νόσου με απεικονιστικές μεθόδους

Η ακτινογραφική απεικόνιση είναι ένα από τα κύρια μέσα προσδιορισμού της κατάστασης της νόσου και απόκρισης στη θεραπεία των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου - ορθού. Για την εδραίωση της σχέσης της κλινικής κατάστασης, όπως προσδιορίζεται από την απεικόνιση, και των CTC, συγκρίθηκαν οι τιμές CTC που μετρήθηκαν σε δύο διαφορετικά χρονικά σημεία και τα αποτελέσματα απεικόνισης συγκρίθηκαν 1) με το πραγματικό κλινικό τελικό σημείο γενικής επιβίωσης και 2) μεταξύ τους.

2.4.2 CTC

Προηγούμενα δεδομένα έδειξαν ότι οι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου - ορθού με ≥ 3 CTC / 7,5 mL αίματος σε κάθε επόμενη επίσκεψη παρακολούθησης μετά την έναρξη της θεραπείας εμφάνισαν υψηλότερη πιθανότητα για εξέλιξη της νόσου και μειωμένη γενική επιβίωση σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν < 3 CTC / 7,5 mL αίματος. Τα αποτελέσματα CTC που ελήφθησαν 3-5 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας καθώς και τα αποτελέσματα CTC που ελήφθησαν σε διάστημα $\pm$ ενός μήνα από τη μελέτη απεικόνισης κατηγοριοποιήθηκαν ως Ευνοϊκά (CTC < 3) και Μη ευνοϊκά (CTC ≥ 3). Εάν είχαν ληφθεί περισσότερες από μία τιμές CTC σε διάστημα $\pm$ ενός μήνα από τη μελέτη απεικόνισης, χρησιμοποιήθηκε το αποτέλεσμα CTC που ελήφθη πλησιέστερα στην ημερομηνία της μελέτης απεικόνισης.

2.4.3 Απεικόνιση

Κάθε ασθενής με MCRC έπρεπε να έχει μετρήσιμη νόσο, δηλαδή τουλάχιστον μία αλλοίωση μεγέθους 2 cm μέχρι και 10 παρόμοιες αλλοιώσεις το πολύ. Η μέθοδος απεικόνισης για κάθε ασθενή προσδιορίστηκε από τον θεράποντα ογκολόγο με διατήρηση της τρέχουσας τυπικής φροντίδας. Πραγματοποιήθηκε CT ή MRI θώρακος, κοιλίας και πυέλου με την προϋπόθεση ότι όλες οι αλλοιώσεις που εμφανίζονται στην εναρκτήρια αιμοληψία καλύφθηκαν με την ίδια μέθοδο για όλες τις μετέπειτα μελέτες απεικόνισης. Η ερμηνεία των απεικονίσεων πραγματοποιήθηκε από εγκεκριμένο ακτινολόγο στο συμμετέχον κέντρο με βάση τα κριτήρια μονοδιάστατης μέτρησης κατά RECIST προκειμένου να κατηγοριοποιηθεί κάθε επαναληπτική αξιολόγηση νόσου ως πλήρης ύφεση (CR), μερική ύφεση (PR), σταθεροποίηση της νόσου (SD) ή προοδύσα νόσος (PD).

Κάθε ασθενής απεικονίστηκε τουλάχιστον σε δύο χρονικά σημεία έως 8 διαφορετικά χρονικά σημεία. Αυτές οι μελέτες περιελάμβαναν μια εναρκτήρια απεικόνιση, απεικόνιση σε μετέπειτα διαστήματα 2-3 μηνών (6-12 εβδομάδων) και μια τελική μελέτη απεικόνισης όταν ο ασθενής αποχώρησε από τη μελέτη. Αντίγραφα των μελετών απεικόνισης όλων των ασθενών μεταβιβάστηκαν στο συντονιστή της μελέτης σε κάθε κλινικό κέντρο για αρχειοθέτηση στα κλινικά δεδομένα του ασθενούς.

Από το σύνολο των 430 αποτιμήσιμων ασθενών με MCRC που εντάχθηκαν στη μελέτη, 28 (7%) δεν υποβλήθηκαν σε επαναληπτική μελέτη απεικόνισης, 18 (4%) απεβίωσαν πριν πραγματοποιηθεί επαναληπτική μελέτη απεικόνισης και 384 (89%) υποβλήθηκαν σε μία ή περισσότερες μελέτες απεικόνισης που αξιολογήθηκαν με βάση τα κριτήρια κατά RECIST. Κατά την 1^η επαναληπτική μελέτη στους 384 ασθενείς με επαναληπτική μελέτη απεικόνισης, 4 (1%) παρουσίασαν πλήρη ύφεση, 117 (31%) παρουσίασαν μερική ύφεση, 186 (48%) είχαν σταθεροποίηση της νόσου και 77 (20%) παρουσίασαν πρόοδο της νόσου. Για τους σκοπούς αυτών των αναλύσεων, οι ασθενείς που απεβίωσαν πριν από επαναληπτική μελέτη απεικόνισης θεωρήθηκε ότι είχαν προοδύσα νόσο.

Για την ανταπόκριση σε θεραπεία κατά την πρώτη επαναληπτική αξιολόγηση της νόσου, ως ευνοϊκή ορίστηκε η ομάδα ασθενών που είχαν σταθεροποίηση της νόσου (S), μερική ύφεση (PR) ή πλήρη ύφεση (CR) βάσει των κριτηρίων RECIST (μη προοδύσα νόσο, NPD) και ως μη ευνοϊκή ορίστηκε η ομάδα ασθενών που εμφάνισαν προοδύσα νόσο ή απεβίωσαν (PD).

2.4.4 Σχέση μεταξύ της επιβίωσης βάσει απεικόνισης και των CTC

Ξεχωριστές αναλύσεις Kaplan-Meier πραγματοποιήθηκαν για τη σύγκριση της γενικής επιβίωσης των ασθενών με MCRC στην ευνοϊκή (CTC < 3) και τη μη ευνοϊκή (CTC ≥ 3) ομάδα χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα CTC σε δύο διαφορετικά χρονικά σημεία και στην πρώτη επαναληπτική μελέτη απεικόνισης. Χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα από τις πρώτες επαναληπτικές μελέτες απεικόνισης που πραγματοποιήθηκαν $9,1 \pm 2,9$ εβδομάδες (διάμεση = 8,6 εβδομάδες) μετά την έναρξη της θεραπείας (δηλαδή, η εναρκτήρια αιμοληψία), η διάμεση επιβίωση των 307 (76%) ασθενών, που προσδιορίστηκε από την απεικόνιση ότι έχουν NPD, ήταν 19,1 μήνες (95% CI = 17,0 έως 23,1) (Εικόνα 17, Πίνακας 18). Για τους 95 (24%) ασθενείς που προσδιορίστηκε με απεικόνιση ότι έχουν PD, η διάμεση επιβίωση ήταν 5,8 μήνες (95% CI = 4,4 έως 7,7).

Ένα σύνολο 320 ασθενών με MCRC υποβλήθηκαν σε μελέτες απεικόνισης που πραγματοποιήθηκαν πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας ή απεβίωσαν πριν διεξαχθεί η επαναληπτική μελέτη απεικόνισης και υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση του CTC 3-5 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας (μέση τιμή = $3,8 \pm 0,7$ εβδομάδες από τη στιγμή της εναρκτήριας αιμοληψίας, διάμεση τιμή = 4,0 εβδομάδες). Η διάμεση επιβίωση των 282 (88%) ασθενών με ευνοϊκά αποτελέσματα CTC (CTC < 3) ήταν 17,3 μήνες (95% CI = 15,0 έως 19,5 μήνες) (Εικόνα 18, Πίνακας 18). Οι 38 ασθενείς (12%) με μη ευνοϊκά αποτελέσματα CTC (≥ 3 CTC) είχαν διάμεση επιβίωση 5,4 μηνών (95% CI = 3,6 έως 9,4 μήνες).

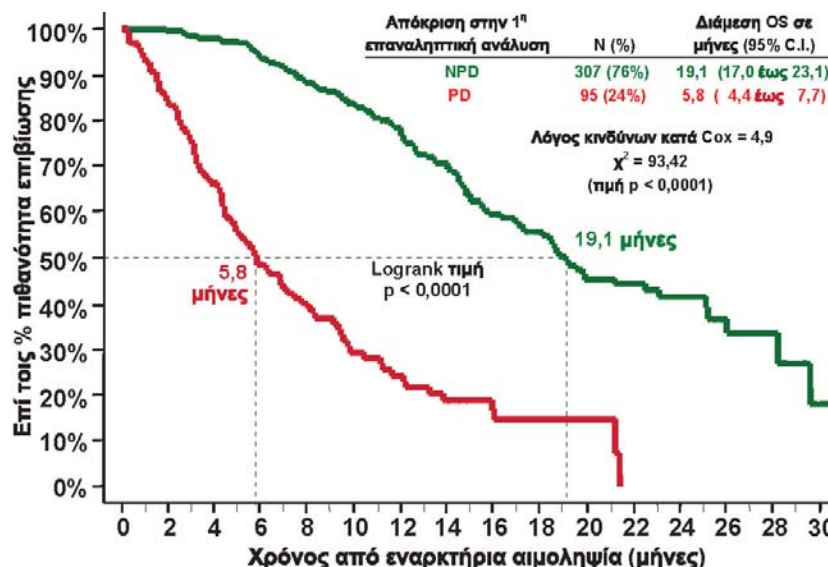
Για να προσδιοριστεί εάν οι αξιολογήσεις CTC που πραγματοποιήθηκαν πλησιέστερα στο χρόνο της απεικόνισης οδήγησαν σε παρόμοιες προοπτικές επιβίωσης σε σύγκριση με αξιολογήσεις CTC που πραγματοποιήθηκαν 4 εβδομάδες περίπου μετά την έναρξη της θεραπείας, αναλύθηκαν μόνο οι ασθενείς με αξιολογήσεις CTC που πραγματοποιήθηκαν σε διάστημα $\pm$ ενός μήνα από την πρώτη επαναληπτική μελέτη απεικόνισης (**Εικόνα 19, Πίνακας 18**). Τριακόσιοι εξήντα τέσσερις (364) από τους 402 ασθενείς (91%) υποβλήθηκαν σε αξιολογήσεις CTC σε διάστημα ενός μήνα από την πρώτη επαναληπτική μελέτη απεικόνισης, που πραγματοποιήθηκε $9,0 \pm 2,9$ εβδομάδες (διάμεση = 8,5 εβδομάδες) μετά την έναρξη της θεραπείας. Η διάμεση επιβίωση των 335 (92%) ασθενών με ευνοϊκά αποτελέσματα CTC ήταν 17,2 μήνες (95% CI = 15,0 έως 19,2 μήνες). Για τους 29 (8%) ασθενείς με μη ευνοϊκά αποτελέσματα CTC, η διάμεση επιβίωση ήταν 5,4 μήνες (95% CI 3,2 έως 7,5 μήνες). Τα δεδομένα αυτά έδειξαν ότι οι αξιολογήσεις CTC και στα δύο χρονικά σημεία παρείχαν παρόμοια αποτελέσματα με τις απεικονίσεις που διεξήχθησαν περίπου εννιά εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Σε αυτή τη μελέτη, η εφαρμογή ανάλυσης παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών κατά Cox με σκοπό την προσαρμογή για την απεικόνιση υπέδειξε ότι τόσο τα CTC όσο και η απεικόνιση σχετίζονται ανεξάρτητα με τη γενική επιβίωση αλλά η τιμή CTC [προσαρμοσμένος λόγος κινδύνων: 7,9 (4,6-13,6)] είναι ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης από την απεικόνιση [προσαρμοσμένος λόγος κινδύνων: 3,1 (2,1-4,6)].

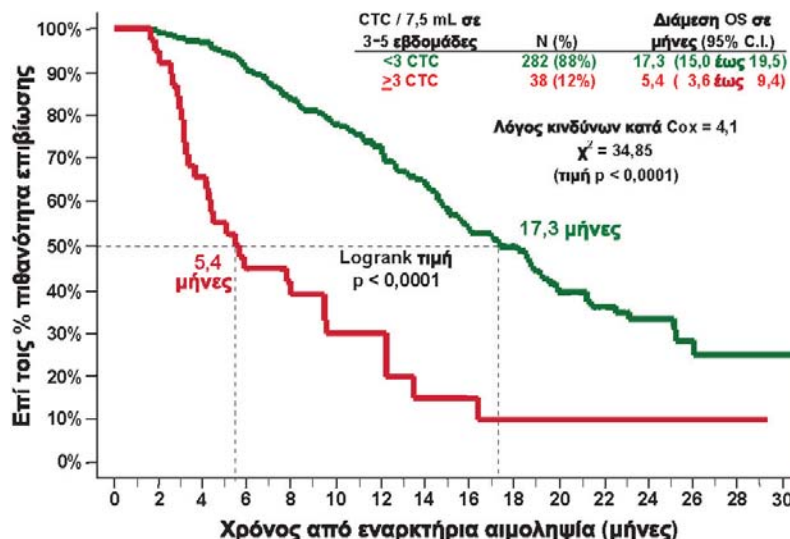
Πίνακας 18: OS ασθενών με MCRC με αξιολόγηση CTC σε διάστημα ενός μήνα περίπου μετά την έναρξη της θεραπείας και εντός ενός μήνα από την ακτινολογική αξιολόγηση

	N	Διάμεση επιβίωση & (95% CI) σε μήνες
A. Απεικόνιση	402	
Ευνοϊκή (NPD)	307 (76%)	19,1 (17,0 – 23,1)
Μη ευνοϊκή (PD)	95 (24%)	5,8 (4,4 – 7,7)
B. CTC 3-5 εβδομάδων	320	
Ευνοϊκή (CTC <3)	282 (88%)	17,3 (15,0 - 19,5)
Μη ευνοϊκή (CTC $\geq$ 3)	38 (12%)	5,4 (3,6 - 9,4)
C. CTC ($\pm$1 μήνας απεικόνισης)	364	
Μη ευνοϊκή (CTC <3)	335 (92%)	17,2 (15,0 - 19,2)
Μη ευνοϊκή (CTC $\geq$ 3)	29 (8%)	5,4 (3,2 - 7,5)

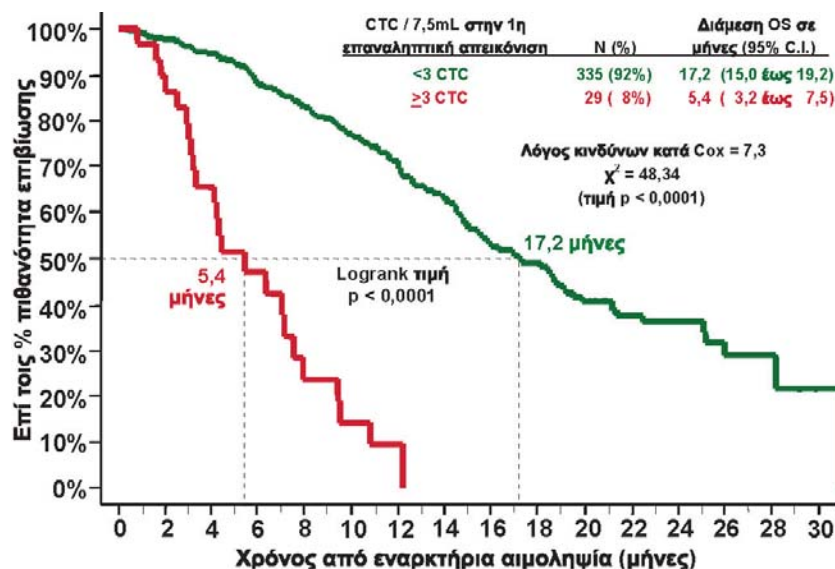
Εικόνα 17: Συσχέτιση της ακτινολογικής και CTC αξιολόγησης με την OS: OS ασθενών με MCRC με NPD ή PD στην 1η επαναληπτική μελέτη απεικόνισης (N=402)



Εικόνα 18: Συσχέτιση της ακτινολογικής και CTC αξιολόγησης με την OS: OS ασθενών με MCRC με CTC <3 ή ≥3 στην 1η επαναληπτική μελέτη μετά την έναρξη της θεραπείας (N=320)



Εικόνα 19: Συσχέτιση της ακτινολογικής και CTC αξιολόγησης με την OS: OS ασθενών με MCRC με CTC <3 ή ≥3 σε διάστημα ±1 μήνα από την 1η επαναληπτική μελέτη απεικόνισης ή από θάνατο (N=364)



2.4.5 Συμφωνίες μεταξύ του CTC και της ακτινολογικής παρακολούθησης σε ασθενείς με MCRC

Όπως επισημάνθηκε παραπάνω, οι μελέτες απεικόνισης αποτελούν κύρια συνιστώσα του τρέχοντος προτύπου μέριμνας για τον προσδιορισμό της προϊούσας νόσου και την απόκριση στην αγωγή στο περιβάλλον μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου - ορθού. Για περαιτέρω υποστήριξη της αποτελεσματικότητας των CTC στη διεξαγωγή αυτών των κλινικών αξιολογήσεων, δημιουργήθηκαν πίνακες διπλής εισόδου των σύμφωνων και ασύμφωνων παρατηρήσεων ανάμεσα στα CTC και στην ακτινολογική απεικόνιση.

Για την απόκριση σε θεραπεία, ως ευνοϊκή ορίστηκε η ομάδα ασθενών που είχαν σταθεροποίηση της νόσου (S), μερική ύφεση (PR) ή πλήρη ύφεση (CR) βάσει των κριτηρίων RECIST (μη προϊούσα νόσο, NPD) και ως μη ευνοϊκή ορίστηκε η ομάδα ασθενών που εμφάνισαν προϊούσα νόσο (PD). Από τους 18 ασθενείς που απεβίωσαν πριν από μια επαναληπτική μελέτη απεικόνισης, 10 υποβλήθηκαν σε επαναληπτική αιμοληψία εντός 30 ημερών πριν από το θάνατό τους και αυτοί οι 10 ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ως έχοντες προϊούσα νόσο (PD) για τους σκοπούς αυτών των συγκρίσεων.

Τα αποτελέσματα CTC που ελήφθησαν σε διάστημα $\pm$ ενός μήνα από τη μελέτη απεικόνισης κατηγοριοποιήθηκαν ως ευνοϊκά (CTC <3) και μη ευνοϊκά (CTC $\geq$ 3). Εάν είχαν ληφθεί περισσότερες από μία τιμές CTC σε διάστημα $\pm$ ενός μήνα από τη μελέτη απεικόνισης, χρησιμοποιήθηκε το αποτέλεσμα CTC που ελήφθη πλησιέστερα στην ημερομηνία της μελέτης απεικόνισης. Σε αυτή την ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν όλες οι αποτιμώσιμες αιμοληψίες από τους ασθενείς προκειμένου να αντιστοιχιστούν τα CTC με τις μελέτες απεικόνισης, όχι μόνο αυτές που επιλέχθηκαν για τα καθορισμένα χρονικά σημεία όπως περιγράφονται στο 2.1 παραπάνω.

Ένα σύνολο 366 ασθενών με MCRC εμφάνισαν αποτελέσματα CTC σε διάστημα ενός μήνα από τη μελέτη απεικόνισης ή το θάνατο. Το αποτέλεσμα αυτής της σύγκρισης “κατά ασθενείς” ανάμεσα στην τιμή CTC και στην απεικόνιση (ή το θάνατο) φαίνεται στον **Πίνακα 19**.

Πίνακας 19: Σύγκριση κατά ασθενείς με MCRC ανάμεσα στα CTC και την απεικόνιση

Απόκριση στην 1 ^η επαναληπτική μελέτη απεικόνισης	CTC εντός $\pm$ 1 μήνα από τη μελέτη απεικόνισης ή το θάνατο		Σύνολο
	<3 CTC / 7,5mL	$\geq$ 3 CTC / 7,5mL	
Μη προϊύσα νόσος	272	13	285
Προϊύσα νόσος	65	16	81
Σύνολο	337	29	366

Μέτρηση	Εκτίμηση	Κατώτερο 95% CI	Ανώτερο 95% CI
Θετική συμφωνία %	20%	12%	30%
Αρνητική συμφωνία %	95%	92%	98%
Θετική προγνωστική αξία	55%	36%	74%
Αρνητική προγνωστική αξία	81%	76%	85%
Γενική συμφωνία	79%	74%	83%
Πιθανότητες	5,2	2,4	11,2

Από τους 384 ασθενείς με MCRC με μία ή περισσότερες επαναληπτικές μελέτες απεικόνισης, πραγματοποιήθηκαν συνολικά 911 μελέτες απεικόνισης που απέδωσαν εφαρμόσιμη ακτινολογική ανταπόκριση. Ένα σύνολο 805 από τις 911 (88%) μελέτες απεικόνισης έδωσαν αποτελέσματα CTC που ελήφθησαν σε διάστημα $\pm$ ενός μήνα από τη μελέτη απεικόνισης. Από τους 18 ασθενείς που απεβίωσαν πριν από μια επαναληπτική μελέτη απεικόνισης, 10 υποβλήθηκαν σε επαναληπτική αιμοληψία εντός 30 ημερών πριν από το θάνατό τους και αυτοί οι 10 ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ως έχοντες πρόοδο της νόσου (PD) για τους σκοπούς αυτών των συγκρίσεων. Το αποτέλεσμα αυτής της σύγκρισης “κατά παρατήρηση” ανάμεσα στα CTC και στην απεικόνιση (ή το θάνατο) φαίνεται στον **Πίνακα 20**.

Πίνακας 20: Σύγκριση κατά παρατήρηση MCRC ανάμεσα στο CTC και την απεικόνιση

Απόκριση στην 1 ^η επαναληπτική μελέτη απεικόνισης	CTC εντός $\pm$ 1 μήνα από τη μελέτη απεικόνισης ή το θάνατο		Σύνολο
	<3 CTC / 7.5mL	$\geq$ 3 CTC / 7.5mL	
Μη προϊύσα νόσος	597	33	630
Προϊύσα νόσος	147	38	185
Σύνολο	744	71	815

Μέτρηση	Εκτίμηση	Κατώτερο 95% CI	Ανώτερο 95% CI
Θετική συμφωνία %	21%	15%	27%
Αρνητική συμφωνία %	95%	93%	96%
Θετική προγνωστική αξία	54%	41%	65%
Αρνητική προγνωστική αξία	80%	77%	83%
Γενική συμφωνία	78%	75%	81%
Πιθανότητες	4,7	2.8	7,7

Σε διαδοχικές παρατηρήσεις, μόνο μια μειοψηφία των μεταβάσεων για τα αποτελέσματα της απεικόνισης ανάμεσα στη μη προϊύσα νόσο και στην προϊύσα νόσο συνέπεσε με την αντίστοιχη μετάβαση ανάμεσα στις μετρήσεις CTC ανάμεσα σε CTC <3 και $\geq$ 3 / 7,5 mL.

Επειδή η προγνωστική αξία των αποτελεσμάτων CTC σε προηγούμενη χρονική στιγμή ήταν ισοδύναμη με εκείνη των αποτελεσμάτων CTC κατά τη στιγμή της απεικόνισης (**Εικόνα 18 & Εικόνα 19**), πραγματοποιήθηκε σύγκριση κατά ασθενείς με βάση τα αποτελέσματα μόνο της 1ης επαναληπτικής μελέτης απεικόνισης, που διεξήχθη 9 εβδομάδες περίπου μετά την έναρξη της θεραπείας και διαμορφώθηκαν τα αποτελέσματα CTC που ελήφθησαν 4 εβδομάδες περίπου μετά την έναρξη της θεραπείας. Ένα σύνολο 320 (80%) από τους 402 ασθενείς έδωσαν αποτελέσματα CTC 3-5 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Το αποτέλεσμα αυτής της σύγκρισης “κατά ασθενείς” ανάμεσα στα CTC σε μια προηγούμενη χρονική στιγμή και στην απεικόνιση (ή το θάνατο) φαίνεται στον **Πίνακα 21**.

Πίνακας 21: Σύγκριση κατά ασθενείς με MCRC ανάμεσα στα CTC και την απεικόνιση

Απόκριση στην 1 ^η επαναληπτική μελέτη απεικόνισης	CTC 3-5 εβδομάδων Μετά την έναρξη θεραπείας		Total
	<3 CTC / 7,5mL	≥ 3 CTC / 7,5mL	
Μη προϊούσα νόσος	228	18	246
Προϊούσα νόσος	54	20	74
Σύνολο	282	38	320

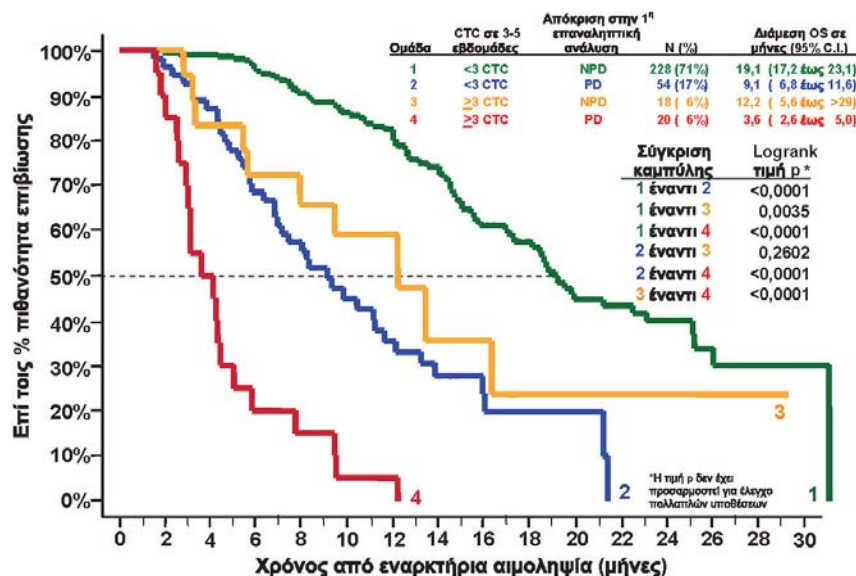
Μέτρηση	Εκτίμηση	Κατώτερο 95% CI	Ανώτερο 95% CI
Θετική συμφωνία %	27%	17%	39%
Αρνητική συμφωνία %†	93%	89%	96%
Θετική προγνωστική αξία	53%	36%	69%
Αρνητική προγνωστική αξία	81%	76%	85%
Γενική συμφωνία	78%	73%	82%
Πιθανότητες	4,7	2,3	9,5

2.4.6 CTC ως συμπληρωματικό βοήθημα απεικόνισης

Ενώ η γενική συμφωνία ανάμεσα στο CTC και στην απεικόνιση ήταν καλή (περίπου 78%), σημειώθηκε διαφωνία στο 22% περίπου των ασθενών με MCRC. Καθόσον οι πληροφορίες από τις αξιολογήσεις CTC προορίζονται για χρήση σε συνδυασμό με άλλες διαγνωστικές λειτουργίες για τη λήψη αποφάσεων θεραπευτικών αγωγών, η αξιολόγηση CTC σε 3-5 εβδομάδες περίπου μετά την έναρξη της θεραπείας και της απεικόνισης στις παρακάτω ομάδες συγκρίθηκε με τη γενική επιβίωση για να προσδιοριστεί ποιο από τα ασύμφωνα αποτελέσματα παρέχει καλύτερη πρόγνωση για τον ασθενή (**Εικόνα 20**):

- Ομάδα 1 (**πράσινη** καμπύλη), 228 (71%) ασθενείς με CTC <3 σε 3-5 εβδομάδες και NPD.
- Ομάδα 2 (**μπλε** καμπύλη), 54 (17%) ασθενείς με CTC <3 σε 3-5 εβδομάδες και PD.
- Ομάδα 3 (**πορτοκαλί** καμπύλη), 18 (6%) ασθενείς με CTC ≥3 σε 3-5 εβδομάδες και NPD.
- Ομάδα 4 (**κόκκινη** καμπύλη), 20 (6%) ασθενείς με CTC ≥3 σε 3-5 εβδομάδες και PD.

Εικόνα 20: OS ασθενών με MCRC σε Ομάδες 1, 2, 3 και 4 με βάση την τιμή CTC 3-5 εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας (n=320) και την κατάσταση της νόσου που προσδιορίστηκε στην 1^η επαναληπτική μελέτη απεικόνισης



Σε αυτή τη μελέτη, ο προσδιορισμός της τιμής CTC είναι ένας ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της γενικής επιβίωσης. Τα αποτελέσματα της μελέτης υπέδειξαν ότι ο συνδυασμός του CTC και των ακτινολογικών αξιολογήσεων παρέχει την ακριβέστερη αξιολόγηση της πρόγνωσης.

3 Ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη (MPC)

Πραγματοποιήθηκε πολυκεντρική κλινική μελέτη προοπτικής για να προσδιοριστεί κατά πόσον η τιμή των CTC προέβλεπε την εξέλιξη της νόσου και την επιβίωση. Ως ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη σε αυτή τη μελέτη ορίστηκαν οι ασθενείς που εμφάνισαν δύο διαδοχικές αυξήσεις του δείκτη ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) ορού πάνω από το επίπεδο αναφοράς παρά την τυπική ορμονική διαχείριση. Αυτοί οι ασθενείς περιγράφονται ως ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο του προστάτη, ανεξάρτητο από τη δράση των ανδρογόνων, ορμονοάντοχο και ανθεκτικό στον ευνουχισμό. Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 231 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη με ενδείξεις εξέλιξης του PSA παρά την τυπική ορμονική θεραπεία και την έναρξη νέας γραμμής ή τύπου χημειοθεραπείας. Τα κλινικά δεδομένα αναλύθηκαν με βάση την πρόθεση για θεραπεία. Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών παρατίθενται στον Πίνακα 22.

Πίνακας 22: Δημογραφικά στοιχεία ασθενών με MPC

Κατηγορία	Μέση τιμή ± Τυπική Απόκλιση (Διάμεση)	Αριθμός ασθενών
Ηλικία κατά την έναρξη (σε έτη)	70 ± 9 (70)	231
Πριν από τη θεραπεία:		
PSA (ng/mL)	547 ± 1616 (144)	231
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	12,3 ± 1,6 (12,4)	221
Αλκαλική φωσφατάση (AlkPhos) (IU/mL)	235 ± 271 (144)	223
Γαλακτική δεϋδρογονάση(LDH) (IU/mL)	293 ± 228 (224)	219
Λευκωματίνη (g/dL)	3,9 ± 2,6 (3,8)	214
	Περιγραφή κατηγοριών	Αριθμός ασθενών (% συνόλου)
Φυλή	Λευκή Μαύρη Άλλη	209 (90%) 17 (7%) 5 (3%)
Εναρκτήριος βαθμός ECOG	0 1 2 Άγνωστο	101 (44%) 100 (43%) 21 (9%) 9 (4%)
Βαθμολογία κατά Gleason	≤5 6 7 8 ≥9 Άγνωστο	18 (8%) 28 (12%) 63 (27%) 45 (20%) 54 (23%) 23 (10%)
Στάδιο της πρωτογενούς διάγνωσης	1 2 3 4 Άγνωστο	14 (6%) 30 (13%) 58 (25%) 19 (8%) 110 (48%)
Γραμμή θεραπείας	1st 2nd ≥3rd	154 (67%) 38 (16%) 39 (17%)
Taxotere στην τρέχουσα γραμμή θεραπείας;	Όχι Ναι Άγνωστο	67 (29%) 162 (70%) 2 (1%)
Μεταστάση στα οστά	Αρνητική Θετική Άγνωστο	20 (8%) 207 (90%) 4 (2%)
Μετρήσιμη νόσος	Όχι Ναι Άγνωστο	142 (62%) 88 (38%) 1 (0%)
Κοιλιακή μετάσταση	Όχι Ναι Άγνωστο	141 (61%) 89 (39%) 1 (0%)

Η εναρκτήρια μέτρηση CTC προσδιορίστηκε πριν από την έναρξη μιας γραμμής χημειοθεραπείας. Τα παρακάτω χρονικά πλαίσια επιλέχθηκαν για εκτίμηση: έναρξη (πριν από την έναρξη θεραπείας), 2-5 εβδομάδες (14 - 41 ημέρες από την έναρξη), 6-8 εβδομάδες (42 - 62 ημέρες από την έναρξη), 9-12 εβδομάδες (63 - 90 ημέρες από την έναρξη) και 13-20 εβδομάδες (91 - 146 ημέρες από την έναρξη) μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν περισσότερες από μία αιμοληψίες ενέπιπταν στα καθορισμένα χρονικά πλαίσια, η αιμοληψία που απείχε περισσότερο από την εναρκτήρια αιμοληψία χρησιμοποιήθηκε ως αποτέλεσμα για κάθε χρονικό πλαίσιο

3.1 Συχνότητες CTC

Και οι 231 αποτιμήσιμοι ασθενείς με MPC υποβλήθηκαν σε εναρκτήρια αιμοληψία. Διακόσιοι είκοσι ένας (221) από αυτούς τους ασθενείς με MPC υποβλήθηκαν σε μία ή περισσότερες από τις επαναληπτικές αιμοληψίες μετά την έναρξη θεραπείας. Από τους δέκα ασθενείς με MPC που υποβλήθηκαν σε μία μόνο εναρκτήρια αιμοληψία, τρεις απεβίωσαν πριν υποβληθούν σε επαναληπτική αιμοληψία, σε έναν παρατηρήθηκε εξέλιξη της νόσου και ο ασθενής στάλθηκε σε άσυλο ανιάτων, ένας ασθενής διέκοψε τη χημειοθεραπεία λόγω κατάγματος του μηρού, ένας μετακόμισε, τρεις αρνήθηκαν περαιτέρω αιμοληψίες και ένας αποχώρησε από τη μελέτη. Συμμετείχαν συνολικά 214, 171, 158 και 149 ασθενείς με MPC με επαναληπτικές αιμοληψίες 2-5 εβδομάδες, 6-8 εβδομάδες, 9-12 εβδομάδες και 13-20 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, αντίστοιχα.

Στο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, η εξέλιξη της νόσου προσδιορίζεται κυρίως βάσει των αλλαγών στο PSA. Για τη μελέτη αυτή, η εξέλιξη της νόσου προσδιορίστηκε από τα κέντρα με βάση το PSA, την απεικόνιση ή/και τα κλινικά σημεία και συμπτώματα. Για τις εναρκτήριες αναλύσεις, η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) προσδιορίστηκε από το χρόνο της εναρκτήριας αιμοληψίας έως τον προσδιορισμό της εξέλιξης ή του θανάτου και η γενική επιβίωση (OS) προσδιορίστηκε από τη στιγμή της εναρκτήριας αιμοληψίας έως την ημερομηνία του θανάτου ή την ημερομηνία της τελευταίας επαφής με τον ασθενή. Για τις επαναληπτικές αναλύσεις, η PFS μετρήθηκε από τη στιγμή της επαναληπτικής αιμοληψίας έως τη διάγνωση της εξέλιξης ή του θανάτου και η OS προσδιορίστηκε από τη στιγμή της επαναληπτικής αιμοληψίας έως την ημερομηνία θανάτου ή την ημερομηνία της τελευταίας επαφής με τον ασθενή. Ασθενείς που παρουσίασαν εξέλιξη πριν από την ημερομηνία αξιολόγησης της αιμοληψίας αποκλείστηκαν από τις αναλύσεις PFS του συγκεκριμένου χρονικού σημείου και όλες τις μετέπειτα επαναληπτικές αιμοληψίες. Ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε πρόσθετη επαναληπτική ανάλυση επιβίωσης μετά την ημερομηνία εκτίμησης της αιμοληψίας αποκλείστηκαν από τις αναλύσεις PFS & OS του συγκεκριμένου χρονικού σημείου. Στον **Πίνακα 23** εμφανίζονται οι αριθμοί ασθενών σε κάθε χρονικό σημείο που αποκλείστηκαν από τις αναλύσεις PFS ή PFS & OS και τις αιτίες του αποκλεισμού τους.

Πίνακας 23: Αποκλεισμοί από τις αναλύσεις PFS και OS σε ασθενείς με MPC

Χρόνος αιμοληψίας	Μη αποτιμήσιμοι ασθενείς με MPC:					Συνολικός αρ. ασθενών με MPC Αποτιμήσιμοι	
	PFS & OS				PFS Μόνο		
	Αίμα που δεν συλλέχθηκε	Αίμα που συλλέχθηκε 1-7 ημέρες μετά τη χορήγηση θεραπείας	Καμία επαναληπτική ή ανάλυση μετά την ημερομηνία αιμοληψίας	Κανένα αποτέλεσμα ή μη αποτιμήσιμα αποτελέσματα CTC	Αίμα που συλλέχθηκε μετά την ημερομηνία εξέλιξης της νόσου	PFS	OS
Έναρξη	0	6	0	6	0	219	219
2-5 εβδομάδες	17	0	0	11	4	199	203
6-8 εβδομάδες	60	0	0	8	22	141	163
9-12 εβδομάδες	73	1	0	8	15	134	149
13-20 εβδομάδες	82	0	1	5	27	116	143

Τα αποτελέσματα CTC που ελήφθησαν από την έναρξη και τις επαναληπτικές αιμοληψίες σε 2-5 εβδομάδες, 6-8 εβδομάδες, 9-12 εβδομάδες και 13-20 εβδομάδες ύστερα από την έναρξη της θεραπείας κατηγοριοποιήθηκαν ως ευνοϊκά (<5 CTC) ή μη ευνοϊκά (≥5 CTC). Τα επίπεδα PSA, αλκαλικής φωσφατάσης και LDH, που συνοψίστηκαν στον πίνακα δημογραφικών στοιχείων και χρησιμοποιήθηκαν σε αναλύσεις, μετρήθηκαν σε κεντρικό εργαστήριο σε δείγματα ορού που συλλέχθηκαν ταυτόχρονα με δείγματα αίματος που χρησιμοποιήθηκαν για εκτίμηση CTC. Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και λευκωματίνης που συνοψίζονται στους πίνακες και χρησιμοποιήθηκαν στις αναλύσεις ήταν τιμές που δόθηκαν από τα κέντρα και επαληθεύτηκαν από το ιατρικό αρχείο του ασθενούς που προσδιορίστηκαν σε διάστημα ± 30 ημερών μετά την εναρκτήρια εκτίμηση των CTC.

3.2 Ανάλυση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS) σε ασθενείς με MPC

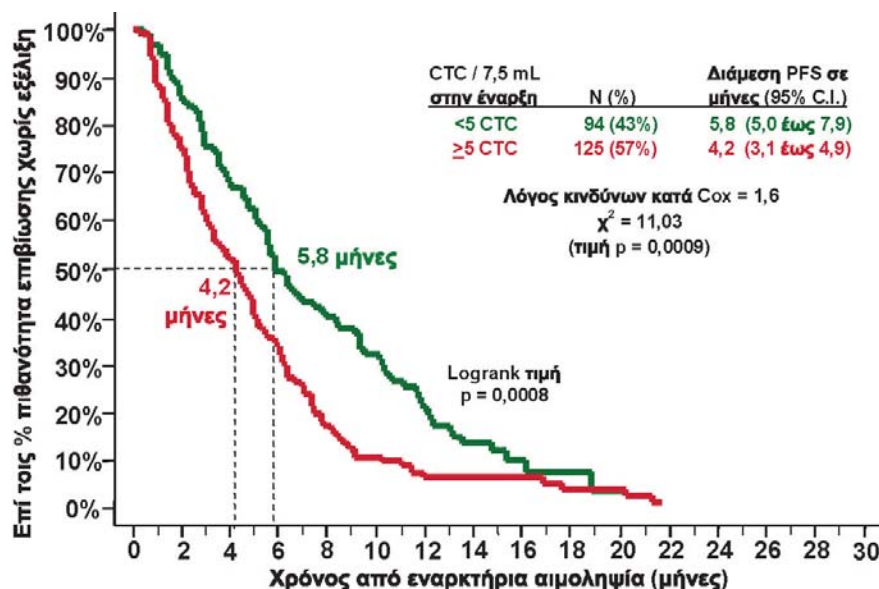
3.2.1 Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) με βάση τα εναρκτήρια αποτελέσματα CTC

Για διακόσιους δεκαεννιά (219) από τους 231 ασθενείς αποτιμήσιμους ασθενείς υπήρξε διαθέσιμο εναρκτήριο αποτέλεσμα CTC. Για ανάλυση Kaplan-Meier, οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες, σύμφωνα με τη μέτρηση CTC κατά την έναρξη:

- Η ευνοϊκή ομάδα (N=94), που υποδηλώνεται με **πράσινο**, περιελάμβανε ασθενείς με CTC <5.
- Η μη ευνοϊκή ομάδα (N=125), που υποδηλώνεται με **κόκκινο**, περιελάμβανε ασθενείς με CTC ≥5.

Η διάμεση PFS ήταν μεγαλύτερη στην ευνοϊκή ομάδα σε σύγκριση με τη μη ευνοϊκή ομάδα (5,8 έναντι 4,2 μηνών, αντίστοιχα). Αυτά τα αποτελέσματα εμφανίζονται στην **Εικόνα 21** και τον **Πίνακα 24**

Εικόνα 21: PFS ασθενών με MPC με CTC <5 ή ≥5 κατά την εναρκτήρια αιμοληψία (N = 219).

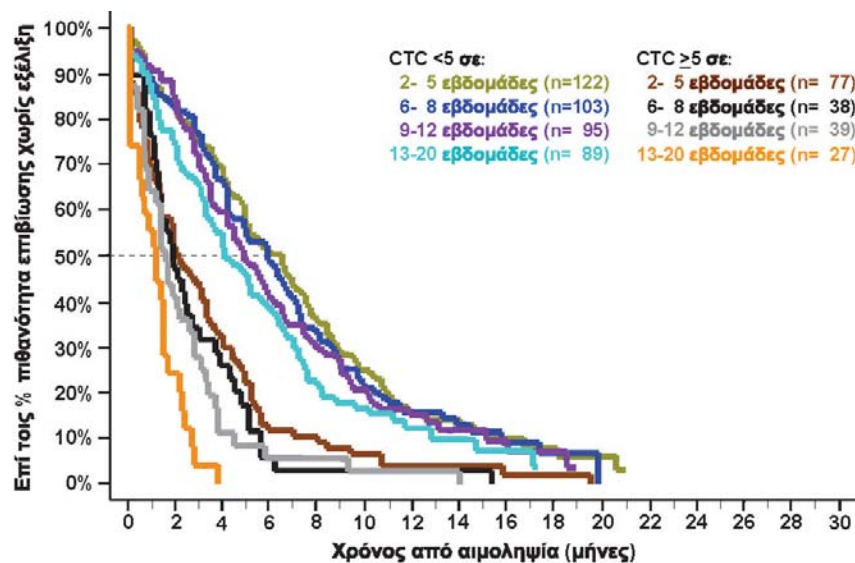


3.2.2 PFS με βάση αποτελέσματα από επαναληπτικές μετρήσεις CTC

Για ανάλυση Kaplan-Meier, οι ασθενείς με MPC διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες, σύμφωνα με τις μετρήσεις CTC σε καθεμία από τις διάφορες επαναληπτικές αιμοληψίες. Και οι δύο ομάδες ασθενών σε καθεμία από τις διαφορετικές επαναληπτικές αιμοληψίες μετά την έναρξη της θεραπείας για PFS απεικονίζονται στην **Εικόνα 22**. Σε αυτήν την εικόνα εμφανίζεται η δυνατότητα των CTC σε ασθενείς με MPC με CTC <5 και ≥5 προκειμένου να προβλεφθεί ο χρόνος έως την κλινική εξέλιξη ή το θάνατο σε 2-5 εβδομάδες (n=199), 6-8 εβδομάδες (n=141), 9-12 εβδομάδες (n=134) και 13-20 εβδομάδες (n=116) μετά την έναρξη της θεραπείας.

- Η ευνοϊκή ομάδα που υποδηλώνεται με **λαδί, μπλε, μωβ** και **γαλάζιο** περιελάμβανε ασθενείς με CTC <5 στις 2-5, 6-8, 9-12 και 13-20 εβδομάδες μετά την έναρξη θεραπείας, αντίστοιχα.
- Η μη ευνοϊκή ομάδα, που υποδηλώνεται με **καφέ, μαύρο, γκρι** και **πορτοκαλί** περιελάμβανε ασθενείς με CTC ≥5 στις 2-5, 6-8, 9-12 και 13-20 εβδομάδες μετά την έναρξη θεραπείας αντίστοιχα.

Εικόνα 22: PFS ασθενών με MPC με CTC <5 ή ≥5 σε διαφορετικούς χρόνους παρακολούθησης



Ο Πίνακας 24 συνοψίζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης PFS χρησιμοποιώντας τα επίπεδα CTC και μια τιμή κατωφλίου CTC ≥5/7,5 mL σε καθένα από τα διαφορετικά χρονικά σημεία αιμοληψίας.

Πίνακας 24: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) για ασθενείς με MPC με CTC <5 ή ≥5 σε διαφορετικά χρονικά σημεία

1	2	3	4	5	6
Χρόνος δειγματοληψίας μετά την έναρξη της θεραπείας	N	≥ 5 CTC	Διάμεση PFS σε μήνες (95% CI)		Log-rank p-value
			<5 CTC	≥ 5 CTC	
Έναρξη	219	125 (57%)	5,8 (5,0 – 7,9)	4,2 (3,1 – 4,9)	0,0008
2-5 εβδομάδες	199	77 (39%)	6,5 (4,9 – 7,4)	2,1 (1,4 – 3,3)	<0,0001
6-8 εβδομάδες	141	38 (27%)	5,9 (4,2 – 7,0)	1,9 (1,3 – 2,7)	<0,0001
9-12 εβδομάδες	134	39 (24%)	4,9 (3,8 – 6,2)	1,6 (0,9 – 2,6)	<0,0001
13-20 εβδομάδες	116	27 (23%)	4,1 (3,3 – 5,8)	1,2 (0,5 – 1,5)	<0,0001

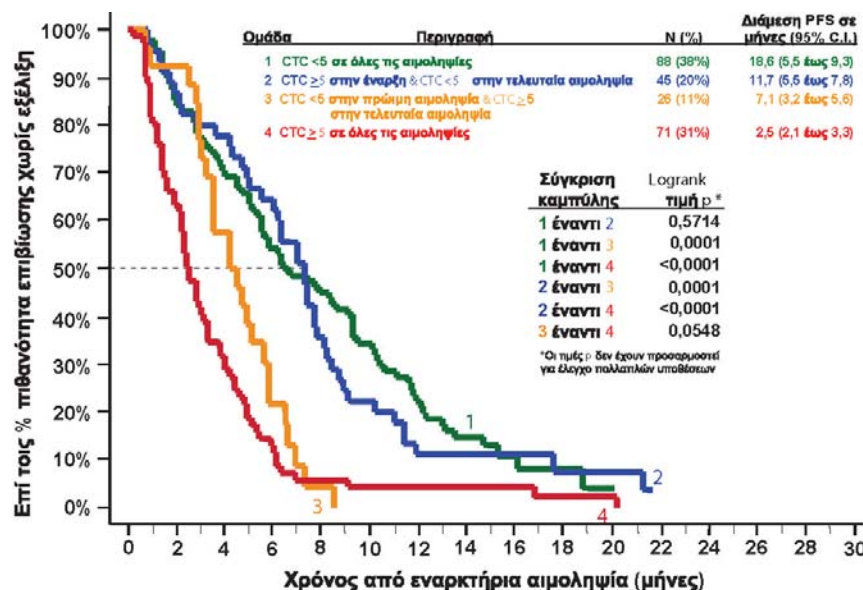
Όπως απεικονίζεται στην **Εικόνα 22** και τον **Πίνακα 24**, ασθενείς με MPC με αυξημένη τιμή CTC (CTC ≥5/7,5 mL ολικού αίματος) σε οποιοδήποτε από τα χρονικά σημεία είχαν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα ταχείας εξέλιξης απ' ό,τι οι ασθενείς με CTC <5. Στον **Πίνακα 24** στήλη 4 παρατίθενται οι διάμεσοι χρόνοι PFS για τους ασθενείς με CTC <5 που κυμάνθηκαν από 4,1 έως 6,5 μήνες και ήταν σημαντικά μεγαλύτεροι από τους διάμεσους χρόνους PFS για τους ασθενείς με CTC ≥5, που κυμάνθηκαν από 1,2 έως 4,2 μήνες (στήλη 5).

3.2.3 Η μείωση ή η αύξηση της τιμής CTC προβλέπει βελτιωμένη ή μειωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) Elapsed PFS

Οι διανυθέντες χρόνοι PFS υπολογίστηκαν από την έναρκτήρια αιμοληψία. Για την ανάλυση Kaplan-Meier που παρατίθεται στην **Εικόνα 23**, οι ασθενείς με MPC διαχωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες σύμφωνα με τις μετρήσεις CTC κατά την έναρκτήρια λήψη, σε 2-5 εβδομάδες, 6-8 εβδομάδες, 9-12 εβδομάδες και 13-20 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας:

- Ομάδα 1 (**πράσινη** καμπύλη), 88 (38%) ασθενείς με CTC <5 σε όλα τα χρονικά σημεία. Πέντε (6%) από αυτούς τους ασθενείς είχαν μόνο έναρκτήρια αιμοληψία ενώ επτά (8%) είχαν μία αιμοληψία μεταξύ της πρώτης και της τελευταίας αιμοληψίας που εμφάνισε CTC ≥5.
- Ομάδα 2 (**μπλε** καμπύλη), 45 (20%) ασθενείς με CTC ≥5 πριν από την έναρξη της θεραπείας αλλά εμφάνισαν μείωση σε CTC <5 κατά το χρόνο της τελευταίας αιμοληψίας τους.
- Ομάδα 3 (**πορτοκαλί** καμπύλη), 26 (11%) ασθενείς με CTC <5 σε πρώιμη λήψη (έναρκτήρια, 2-5 εβδομάδες ή/και 6-8 εβδομάδες) αλλά εμφάνισαν αύξηση σε CTC ≥5 κατά το χρόνο της τελευταίας αιμοληψίας τους.
- Ομάδα 4 (**κόκκινη** καμπύλη), 71 (31%) ασθενείς με CTC ≥5 σε όλα τα χρονικά σημεία αιμοληψίας. Οκτώ (11%) από αυτούς τους ασθενείς είχαν μόνο έναρκτήρια αιμοληψία και δύο (3%) είχαν μία αιμοληψία μεταξύ της πρώτης και της τελευταίας αιμοληψίας που εμφάνισε CTC <5.

Εικόνα 23: Η μείωση της τιμής CTC κάτω από 5 μετά την έναρξη της θεραπείας προβλέπει μεγαλύτερη PFS σε ασθενείς με MPC



Η Εικόνα 23 δείχνει ότι ασθενείς με MPC με CTC ≥ 5 σε όλα τα χρονικά σημεία (Ομάδα 4) είχαν συντομότερη διάμεση PFS, που ήταν σημαντικά διαφορετική σε σύγκριση με τη διάμεση PFS της Ομάδας 3, της Ομάδας 2 και της Ομάδας 1. Η διαφορά της διάρκειας PFS μεταξύ αυτών των ασθενών που έδειξαν μείωση της τιμής CTC μετά την έναρξη της θεραπείας (Ομάδα 2) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έδειξαν αύξηση του CTC (Ομάδα 3).

3.3 Ανάλυση γενικής επιβίωσης (OS) ασθενών με MPC

3.3.1 Ανάλυση γενικής επιβίωσης (OS) με βάση τα εναρκτήρια αποτελέσματα CTC

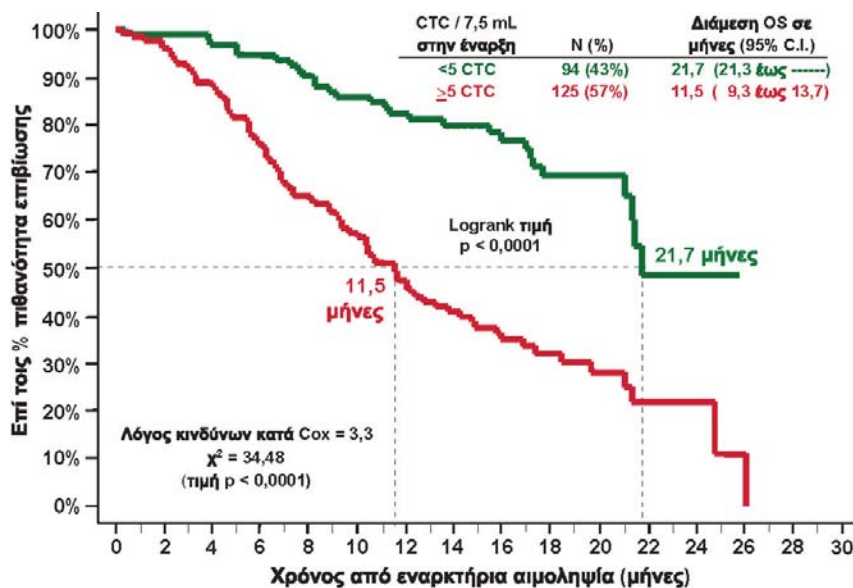
Οι 119 (52%) από τους 231 ασθενείς με MPC απεβίωσαν ενώ ο μέσος χρόνος παρακολούθησης για τους 112 (48%) ασθενείς που παρέμειναν στη ζωή ήταν $16,1 \pm 4,9$ μήνες (διάμεση = 16,5 μήνες, εύρος τιμών = 1,9 έως 25, 7 μήνες). Κατά το χρόνο αυτών των αναλύσεων, απεβίωσαν οι 28 (30%) από τους 94 ασθενείς της ευνοϊκής ομάδας (CTC <5 κατά την εναρκτήρια αιμοληψία) ενώ στη μη ευνοϊκή ομάδα (CTC ≥ 5 κατά την εναρκτήρια αιμοληψία) απεβίωσαν οι 83 (66%) από τους 125.

Για την ανάλυση Kaplan-Meier, οι 219 από τους 231 εκτιμώμενους ασθενείς που είχαν εναρκτήρια αποτελέσματα διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες βάσει της μέτρησης CTC στην εναρκτήρια ανάλυση:

- Η ευνοϊκή ομάδα (N=94), που υποδηλώνεται με **πράσινο**, περιελάμβανε ασθενείς με CTC <5.
- Η μη ευνοϊκή ομάδα (N=125), που υποδηλώνεται με **κόκκινο**, περιελάμβανε ασθενείς με CTC ≥ 5 .

Η διάμεση OS ήταν πολύ μεγαλύτερη στην ευνοϊκή ομάδα απ' ό,τι στη μη ευνοϊκή ομάδα (21,7 έναντι 11,5 μηνών, αντίστοιχα). Αυτά τα αποτελέσματα εμφανίζονται στην Εικόνα 24.

Εικόνα 24: OS ασθενών με MPC με CTC <5 ή ≥5 κατά την εναρκτήρια αιμοληψία (N = 219).

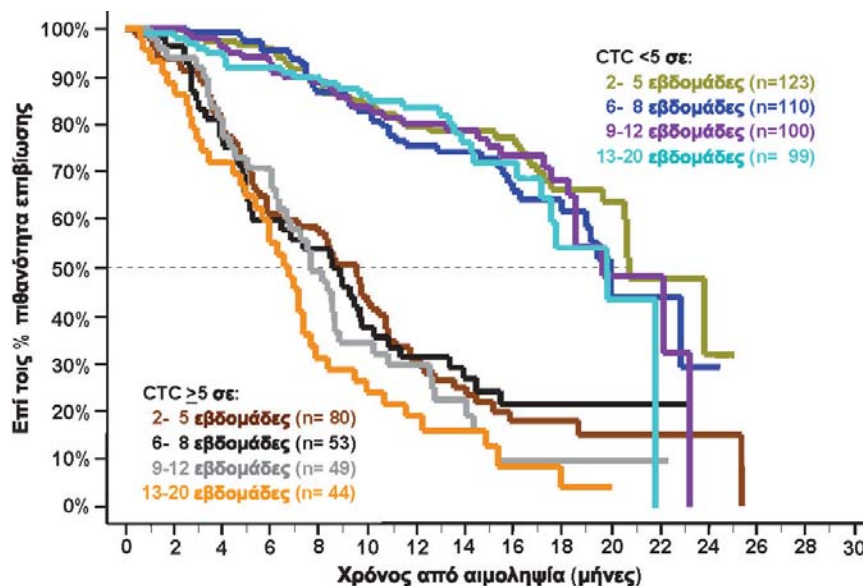


3.3.2 Γενική επιβίωση (OS) με βάση αποτελέσματα επαναληπτικών αναλύσεων CTC

Οι αναλύσεις Kaplan-Meier και των δύο ομάδων ασθενών με MPC σε καθέναν από τους διαφορετικούς χρόνους επαναληπτικής αιμοληψίας μετά την έναρξη της θεραπείας απεικονίζονται στην **Εικόνα 25**. Σε αυτή την εικόνα εμφανίζεται η δυνατότητα των CTC σε ασθενείς με MPC με CTC <5 και ≥5 σε 2-5 εβδομάδες (n=203), 6-8 εβδομάδες (n=163), 9-12 εβδομάδες (n=149) και 13-20 εβδομάδες (n=143) μετά την έναρξη της θεραπείας προκειμένου να προβλεφθεί το χρονικό διάστημα έως το θάνατο. Οι χρόνοι OS υπολογίστηκαν από τη χρονική στιγμή κάθε αιμοληψίας.

- Η ευνοϊκή ομάδα, που υποδηλώνεται με **λαδί, μπλε, μωβ** και **γαλάζιο**, περιελάμβανε ασθενείς με CTC <5.
- Η μη ευνοϊκή ομάδα, που υποδηλώνεται με **καφέ, μαύρο, γκρι** και **πορτοκαλί**, περιελάμβανε ασθενείς με CTC ≥5.

Εικόνα 25: OS ασθενών με MPC με CTC <5 ή ≥5 σε διαφορετικούς χρόνους παρακολούθησης.



Ο Πίνακας 25 συνοψίζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης OS χρησιμοποιώντας τα επίπεδα CTC και τιμή κατωφλίου CTC ≥5 / 7,5 mL σε καθένα από τα διαφορετικά χρονικά σημεία αιμοληψίας.

Πίνακας 25: Γενική επιβίωση (OS) για ασθενείς με MPC με CTC <5 ή ≥5 σε διαφορετικά χρονικά σημεία

1	2	3	4	5	6
Χρόνος δειγματοληψίας μετά την έναρξη της θεραπείας	N	≥ 5 CTC	Διάμεση OS σε μήνες (95% CI)		Log-rank Τιμή p
			<5 CTC	≥ 5 CTC	
ΑΕ-ÚĚ	219	125 (57%)	21,7 (21,3 - NR)	11,5 (9,3 - 13,7)	<0,0001
2-5 εβδομάδες	203	80 (39%)	20,7 (20,5 - NR)	9,5 (5,8 - 10,7)	<0,0001
6-8 εβδομάδες	163	53 (33%)	19,9 (17,9 - NR)	8,5 (5,0 - 10,2)	<0,0001
9-12 εβδομάδες	149	49 (33%)	19,6 (18,5 - NR)	7,6 (6,2 - 8,6)	<0,0001
13-20 εβδομάδες	143	44 (31%)	19,8 (17,1 - NR)	6,7 (4,9 - 7,6)	<0,0001

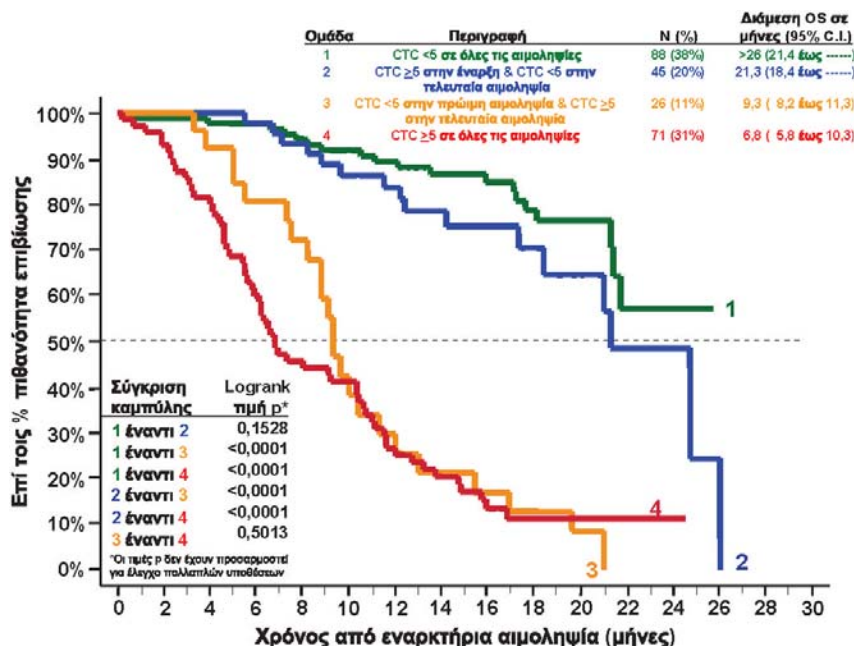
Όπως απεικονίζεται στην **Εικόνα 25** και τον **Πίνακα 25** στις στήλες 4 & 5, οι ασθενείς με MPC με CTC ≥5 σε οποιοδήποτε από τα χρονικά σημεία εμφάνισαν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα να αποβιώσουν νωρίτερα από εκείνους που είχαν CTC <5. Οι διάμεσοι χρόνοι OS γι' αυτούς τους ασθενείς με CTC <5 κυμάνθηκαν από 19,6 έως 21,7 μήνες και ήταν σημαντικά μεγαλύτεροι από τους διάμεσους χρόνους OS για τους ασθενείς με CTC ≥5, που κυμάνθηκαν από 6,7 έως τους 11,5 μήνες.

3.3.3 Η μείωση ή η αύξηση της τιμής CTC προβλέπει βελτιωμένη ή μειωμένη OS

Οι διανυθέντες χρόνοι OS υπολογίστηκαν από την εναρκτήρια αιμοληψία. Για την ανάλυση Kaplan-Meier (**Εικόνα 26**), οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες, σύμφωνα με τις μετρήσεις CTC κατά την εναρκτήρια λήψη, σε 2-5 εβδομάδες, 6-8 εβδομάδες, 9-12 εβδομάδες και 13-20 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας:

- Ομάδα 1 (**πράσινη** καμπύλη), 88 (38%) ασθενείς με CTC <5 σε όλα τα χρονικά σημεία. Πέντε (6%) από αυτούς τους ασθενείς υποβλήθηκαν μόνο σε εναρκτήρια αιμοληψία ενώ επτά (8%) υποβλήθηκαν σε μία αιμοληψία μεταξύ της πρώτης και της τελευταίας αιμοληψίας που εμφάνισε CTC ≥5
- Ομάδα 2 (**μπλε** καμπύλη), 45 (20%) ασθενείς με CTC ≥5 πριν από την έναρξη της θεραπείας αλλά εμφάνισαν μείωση σε CTC <5 κατά το χρόνο της τελευταίας αιμοληψίας τους
- Ομάδα 3 (**πορτοκαλί** καμπύλη), 26 (11%) ασθενείς με CTC <5 σε πρώτη λήψη, οι οποίοι όμως εμφάνισαν αύξηση σε CTC ≥5 τη χρονική στιγμή της τελευταίας τους αιμοληψίας
- Ομάδα 4 (**κόκκινη** καμπύλη), 71 (31%) ασθενείς με CTC ≥5 σε όλα τα χρονικά σημεία αιμοληψίας. Οκτώ (11%) από αυτούς τους ασθενείς μόνο είχαν εναρκτήρια αιμοληψία και δύο (3%) είχαν μία αιμοληψία μεταξύ της πρώτης και της τελευταίας αιμοληψίας που εμφάνισε CTC <5

Εικόνα 26: Η μείωση της τιμής CTC κάτω από 5 μετά την έναρξη της θεραπείας αποτελεί πρόγνωση μεγαλύτερης OS ενώ η αύξηση του CTC σε τιμή ίση ή μεγαλύτερη του 5 αποτελεί πρόγνωση συντομότερης OS σε ασθενείς με MPC



Η **Εικόνα 26** δείχνει ότι οι ασθενείς με CTC ≥ 5 σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο μετά την έναρξη της θεραπείας εμφάνισαν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα να αποβιώσουν νωρίτερα. Ασθενείς με CTC ≥ 5 σε όλα τα χρονικά σημεία (**Ομάδα 4**) είχαν τη συντομότερη διάμεση OS, που διέφερε σημαντικά σε σύγκριση με τη διάμεση OS της **Ομάδας 2** και της **Ομάδας 1** αλλά όχι της **Ομάδας 3**. Ασθενείς με CTC < 5 σε όλα τα χρονικά σημεία (**Ομάδα 1**) εμφάνισαν τη μεγαλύτερη διάμεση OS, που ήταν πολύ διαφορετική σε σύγκριση με τη διάμεση OS της **Ομάδας 4** και της **Ομάδας 3**, αλλά όχι της **Ομάδας 2**. Στην **Εικόνα 26** φαίνεται επίσης ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν μείωση του CTC (**Ομάδα 2**) βελτιώνουν τις πιθανότητες επιβίωσής τους και είχαν διάμεση OS παρόμοια με αυτήν των ασθενών με ευνοϊκή CTC σε όλες τις αιμοληψίες (**Ομάδα 1**). Στην εικόνα εμφανίζεται επίσης ότι τα επίπεδα CTC της μη ευνοϊκής ομάδας μετά την έναρξη θεραπείας μείωσαν σημαντικά τη γενική επιβίωση (**Ομάδα 3** και **Ομάδα 4**).

3.3.4 Ανάλυση παλινδρόμησης μίας μεταβλητής κατά Cox σε ασθενείς με MPC

Η ανάλυση παλινδρόμησης αναλογικών κινδύνων μίας μεταβλητής κατά Cox χρησιμοποιήθηκε για αξιολόγηση της συνάφειας των παρακάτω παραμέτρων πριν από τη θεραπεία με τις PFS και OS: στάδιο νόσου κατά τη διάγνωση (1-4), ηλικία ασθενούς (≥ 70 ή < 70 ετών), στάδιο ECOG πριν από την έναρξη νέας γραμμής θεραπείας (0-2), βαθμολογία κατά Gleason (2-10), επίπεδο αιμοσφαιρίνης εντός ± 30 ημερών από την εναρκτήρια αιμοληψία (g/dL, συνεχής), επίπεδο λευκωματίνης εντός ± 30 ημερών από την εναρκτήρια αιμοληψία (g/dL, συνεχής), επίπεδο τεστοστερόνης κατά την εναρκτήρια αιμοληψία (ng/mL, συνεχής), επίπεδο LDH κατά την εναρκτήρια αιμοληψία (IU/mL, συνεχής), επίπεδο αλκαλικής φωσφατάσης κατά την εναρκτήρια αιμοληψία (IU/mL, συνεχής), επίπεδο PSA κατά την εναρκτήρια αιμοληψία (ng/mL, συνεχής), χρόνος διπλασιασμού PSA πριν από τη θεραπεία (μήνες, συνεχής), ταχύτητα PSA πριν από τη θεραπεία (ng/mL/μήνας, συνεχής), γραμμή θεραπείας (1^η, 2^η, 3^η, 4^η, 5^η ή 6^η), τύπος θεραπείας (αν περιλαμβάνεται ή όχι taxotere), παρουσία μετρήσιμης νόσου (ναι ή όχι), παρουσία μετάστασης στα οστά, παρουσία κοιλιακής μετάστασης (ναι ή όχι) και εναρκτήριο επίπεδο CTC (≥ 5 CTC/7,5 mL ή < 5 CTC/7,5 mL) και επαναληπτικές μετρήσεις CTC στις 2-5, 6-8, 9-12 και 13-20 εβδομάδες.

Για τις αναλύσεις αυτές, οι διανυθέντες χρόνοι για τις PFS και OS υπολογίστηκαν από το χρόνο της εναρκτήριας αιμοληψίας. Τα αποτελέσματα παλινδρόμησης κατά Cox (δηλαδή, ο λόγος κινδύνων και το σχετιζόμενο διάστημα εμπιστοσύνης 95%, το αποτέλεσμα του ελέγχου χ τετράγωνο και οι σχετιζόμενες τιμές p) για την ικανότητα των παραμέτρων προκειμένου να προβλεφθούν ανεξάρτητα οι τιμές PFS και OS παρέχονται στον **Πίνακα 26** καθώς και ο αριθμός των ασθενών σε κάθε εκτίμηση.

Πίνακας 26: Ανάλυση παλινδρόμησης μίας μεταβλητής κατά Cox σε ασθενείς με MPC

Παράμετρος	Κατηγορίες		Συνολικός αρ. Ασθενών με MPC	Κίνδυνος PFS από την έναρξη		Κίνδυνος OS από την έναρξη	
	Θετική	Αρνητική		HR	τιμή p ²	HR	τιμή p ²
Στάδιο της πρωτογενούς διάγνωσης	4 vs. 3 vs. 2 vs. 1		121	0,88	0,206	0,83	0,174
Ηλικία κατά την έναρκτήρια αιμοληψία	≥ 70	<70	231	0,96	0,764	1,28	0,178
Κατάσταση ECOG κατά την έναρξη στη μελέτη	2 vs. 1 vs. 0		222	1,34	0,011	2,36	<0,001
Βαθμολογία κατά Gleason	10 to 2		208	1,01	0,919	1,02	0,717
Χρόνος διπλασιασμού PSA πριν από τη θεραπεία (Μήνες)	Συνεχής		230	0,97	0,542	0,97	0,664
Ταχύτητα PSA πριν από τη θεραπεία (ng/mL/μήνα)	Συνεχής		230	1,00	0,200	1,00	0,544
Εναρκτήρια αιμοσφαιρίνη (g/dL)	Συνεχής		221	0,87	0,002	0,71	<0,001
Εναρκτήρια λευκωματίνη (g/dL)	Συνεχής		214	0,99	0,748	1,02	0,557
Εναρκτήρια τεστοστερόνη (ng/mL) ¹	Συνεχής		223	1,07	0,900	2,71	0,060
Εναρκτήριο LDH (IU/mL) ¹	Συνεχής		219	1,001	<0,001	1,002	<0,001
Εναρκτήρια αλκαλική φωσφατάση (IU/mL) ¹	Συνεχής		223	1,00	0,158	1,0008	0,001
Γραμμή θεραπείας	Συνεχής (1 - 6)		231	1,23	0,003	1,28	0,003
Τύπος θεραπείας (Taxotere: Ναι/Όχι)	Ναι	Όχι	229	0,57	<0,001	0,59	0,006
Μετρήσιμη νόσος;	Ναι	Όχι	230	1,00	0,993	1,28	0,181
Μετάσταση στα οστά;	Ναι	Όχι	227	1,02	0,933	2,22	0,057
Κοιλιακή μετάσταση;	Ναι	Όχι	230	1,01	0,918	1,26	0,216
Εναρκτήριο PSA (ng/mL) ¹	Συνεχής		231	1,00	0,746	1,00	0,907
PSA 2 - 5 εβδομάδων (ng/mL) ¹	Συνεχής		207	1,00	0,819	1,00	0,794
PSA 6 - 8 εβδομάδων (ng/mL) ¹	Συνεχής		167	1,00	0,426	1,00	0,654
PSA 9 - 12 εβδομάδων (ng/mL) ¹	Συνεχής		155	1,00	0,684	1,00	0,324
PSA 13 - 20 εβδομάδων (ng/mL) ¹	Συνεχής		143	1,00	0,639	1,00	0,205
Μείωση PSA σε 2 - 5 εβδομάδες από την έναρξη (%) ¹	<30%	≥ 30%	207	1,56	0,006	1,24	0,318
Μείωση PSA σε 6 - 8 εβδομάδες από την έναρξη (%) ¹	<30%	≥ 30%	167	2,21	<0,001	2,27	0,001
Μείωση PSA σε 9 - 12 εβδομάδες από την έναρξη (%) ¹	<30%	≥ 30%	155	2,76	<0,001	2,30	<0,001
Μείωση PSA σε 13 - 20 εβδομάδες από την έναρξη (%) ¹	<30%	≥ 30%	143	2,69	<0,001	3,19	<0,001
Εναρκτήρια τιμή CTC	≥ 5	<5	219	1,62	0,001	3,33	<0,001
Τιμή CTC σε 2 - 5 εβδομάδες	≥ 5	<5	203	2,34	<0,001	4,46	<0,001
Τιμή CTC σε 6 - 8 εβδομάδες	≥ 5	<5	163	3,29	<0,001	3,66	<0,001
Τιμή CTC σε 9 - 12 εβδομάδες	≥ 5	<5	149	3,23	<0,001	5,82	<0,001
Τιμή CTC σε 13 - 20 εβδομάδες	≥ 5	<5	144	4,82	<0,001	7,18	<0,001

¹ Προσδιορίστηκε από τον ορό που συλλέχθηκε την ίδια ημερομηνία με το αίμα που συλλέχθηκε για τη μέτρηση CTC

² τιμή p από δοκιμή Wald στατιστικής Z

3.3.5 Ανάλυση παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών κατά Cox σε ασθενείς με MPC

Αναλύσεις παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών κατά Cox διεξήχθησαν για την αξιολόγηση της προγνωστικής ισχύος των CTC με προσαρμογή των γνωστών σημαντικών κλινικών παραγόντων που είναι στατιστικά σημαντικοί κατά τις αναλύσεις μίας μεταβλητής. Τα CTC διαπιστώθηκε ότι αποτελούν ισχυρό προγνωστικό παράγοντα στα περισσότερα χρονικά σημεία των PFS και OS (Πίνακας 27).

Πίνακας 27: Ανάλυση παλινδρόμησης πολλαπλών μεταβλητών κατά Cox σε ασθενείς με MPC

Παράμετρος	Αρ. ασθενών	Κίνδυνος PFS από την έναρξη		Κίνδυνος OS από την έναρξη	
		HR	τιμή p ²	HR	τιμή p ²
Εναρκτήρια CTC (<5 έναντι ≥5)	188	1,14	0,455	1,92	0,009
Εναρκτήρια κατάσταση ECOG (0 έναντι 1 έναντι 2)		1,00	0,982	1,46	0,032
Εναρκτήρια αιμοσφαιρίνη (g/dL) ³		0,88	0,027	0,81	0,007
Εναρκτήριο LDH (IU/mL) ^{1, 3}		1,0007	0,018	1,002	<0,001
Εναρκτήρια αλκαλική φωσφατάση (IU/mL) ^{1, 3}		---	---	1,00	0,410
Γραμμή θεραπείας (1 ^η έως 6 ^η)		1,14	0,145	1,07	0,547
Τύπος θεραπείας (Taxotere: Ναυ/Όχι)		0,63	0,009	0,70	0,139
CTC 2 - 5 εβδομάδων (<5 έναντι ≥5)	173	1,48	0,041	2,91	<0,001
Μείωση PSA σε 2 - 5 εβδομάδες από την έναρξη (≥30% έναντι <30%) ¹		1,40	0,077	1,13	0,637
Εναρκτήρια κατάσταση ECOG (0 έναντι 1 έναντι 2)		0,97	0,836	1,46	0,054
Εναρκτήρια αιμοσφαιρίνη (g/dL) ³		0,93	0,246	0,89	0,141
Εναρκτήριο LDH (IU/mL) ^{1, 3}		1,002	0,002	1,003	<0,001
Εναρκτήρια αλκαλική φωσφατάση (IU/mL) ^{1, 3}		---	---	1,00	0,622
Γραμμή θεραπείας (1 ^η έως 6 ^η)		1,11	0,274	1,11	0,399
Τύπος θεραπείας (Taxotere: Ναυ/Όχι)		0,75	0,133	0,80	0,397
CTC 6 - 8 εβδομάδων (<5 έναντι ≥5)	139	2,14	<0,001	2,13	0,009
Μείωση PSA σε 6 - 8 εβδομάδες από την έναρξη (≥30% έναντι <30%) ¹		1,88	0,002	2,38	0,007
Εναρκτήρια κατάσταση ECOG (0 έναντι 1 έναντι 2)		1,04	0,810	1,52	0,088
Εναρκτήρια αιμοσφαιρίνη (g/dL) ³		0,97	0,695	0,79	0,013
Εναρκτήριο LDH (IU/mL) ^{1, 3}		1,002	0,003	1,004	<0,001
Εναρκτήρια αλκαλική φωσφατάση (IU/mL) ^{1, 3}		---	---	1,00	0,780
Γραμμή θεραπείας (1 ^η έως 6 ^η)		1,37	0,001	1,35	0,035
Τύπος θεραπείας (Taxotere: Ναυ/Όχι)		0,80	0,278	1,45	0,276
CTC 9 - 12 εβδομάδων (<5 έναντι ≥5)	125	1,74	0,015	3,94	<0,001
Μείωση PSA σε 9 - 12 εβδομάδες από την έναρξη (≥30% έναντι <30%) ¹		2,23	<0,001	1,46	0,221
Εναρκτήρια κατάσταση ECOG (0 έναντι 1 έναντι 2)		1,21	0,307	1,89	0,004
Εναρκτήρια αιμοσφαιρίνη (g/dL) ³		0,93	0,322	0,97	0,758
Εναρκτήριο LDH (IU/mL) ^{1, 3}		1,00	0,190	1,003	<0,001
Εναρκτήρια αλκαλική φωσφατάση (IU/mL) ^{1, 3}		---	---	1,00	0,989
Γραμμή θεραπείας (1 ^η έως 6 ^η)		1,25	0,052	1,11	0,499
Τύπος θεραπείας (Taxotere: Ναυ/Όχι)		0,97	0,903	1,26	0,486
CTC 13 - 20 εβδομάδων (<5 έναντι ≥5)	123	2,95	<0,001	3.75	0,001
Μείωση PSA σε 13-20 εβδομάδες από την έναρξη (≥30% έναντι <30%) ¹		1,97	0,002	1,52	0,275
Εναρκτήρια κατάσταση ECOG (0 έναντι 1 έναντι 2)		0,98	0,919	1,98	0,002
Εναρκτήρια αιμοσφαιρίνη (g/dL) ³		1,03	0,723	0,87	0,232
Εναρκτήριο LDH (IU/mL) ^{1, 3}		1,00	0,380	1,003	<0,001
Εναρκτήρια αλκαλική φωσφατάση (IU/mL) ^{1, 3}		---	---	1,00	0,078
Γραμμή θεραπείας (1 ^η έως 6 ^η)		1,25	0,050	1,06	0,751
Τύπος θεραπείας (Taxotere: Ναυ/Όχι)		1,04	0,882	0,90	0,770

¹ Προσδιορίστηκε από τον ορό που συλλέχθηκε την ίδια ημερομηνία με το αίμα που συλλέχθηκε για τη μέτρηση CTC

² τιμή p από δοκιμή Wald στατιστικής Z

³ Αξιολογήθηκε ως συνεχής παράμετρος

3.4 Χρήση των CTC για την παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη

3.4.1 Σχέση μεταξύ της επιβίωσης, των CTC και της αξιολόγησης της νόσου με βάση το PSA

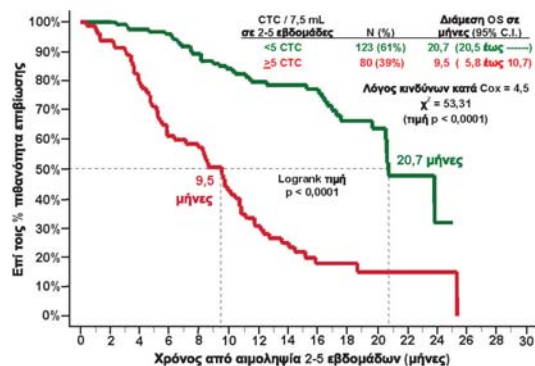
Αυτή τη στιγμή, η μείωση του PSA είναι ένα από τα κύρια μέσα για τον προσδιορισμό της απόκρισης των ασθενών με MPC στη θεραπεία. Για να προσδιοριστεί η σχέση της κλινικής κατάστασης όπως προσδιορίζεται από μια τιμή PSA προς τα CTC, η μείωση κατά $\geq 30\%$ ή $\geq 50\%$ των PSA και CTC μετρήθηκε στις 2-5 εβδομάδες, 6-8 εβδομάδες, 9-12 εβδομάδες και 13-20 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και συγκρίθηκε με τη γενική επιβίωση.

Για την ανάλυση Kaplan-Meier οι διανυθέντες χρόνοι OS υπολογίστηκαν από τη χρονική στιγμή της αιμοληψίας. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε ευνοϊκές ομάδες βάσει τιμής CTC < 5 κατά την αξιολόγηση και μείωση $\geq 30\%$ του PSA από την έναρξη έως τη στιγμή της αξιολόγησης. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε μη ευνοϊκές ομάδες βάσει μιας τιμής CTC ≥ 5 και μια μείωση του PSA κατά $< 30\%$ από την έναρξη έως τη στιγμή της αξιολόγησης.

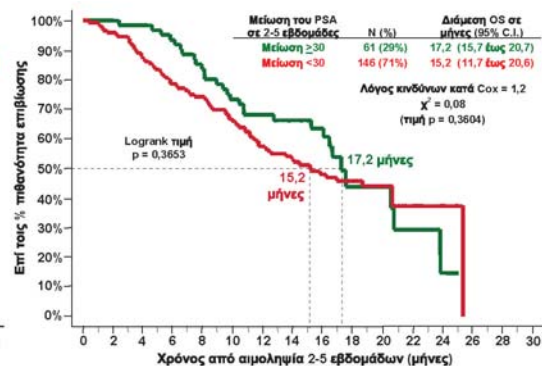
Στην Εικόνα 27 εμφανίζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης στις 2-5 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, στην Εικόνα 28 η ανάλυση των 6-8 εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας, στην Εικόνα 29 η ανάλυση των 9-12 εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας και στην Εικόνα 30 η ανάλυση των 13-20 εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας.

Εικόνα 27: OS ασθενών με MPC στις 2-5 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας

A. CTC 2-5 εβδομάδων

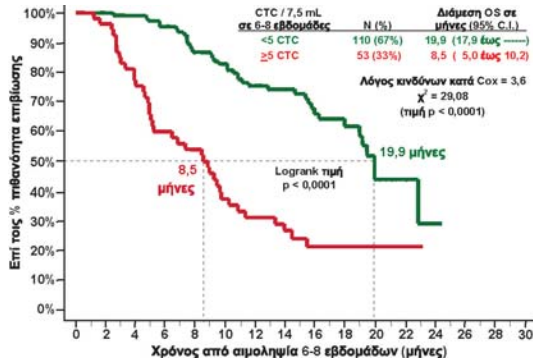


B. Μείωση PSA $\geq 30\%$ στις 2-5 εβδομάδες

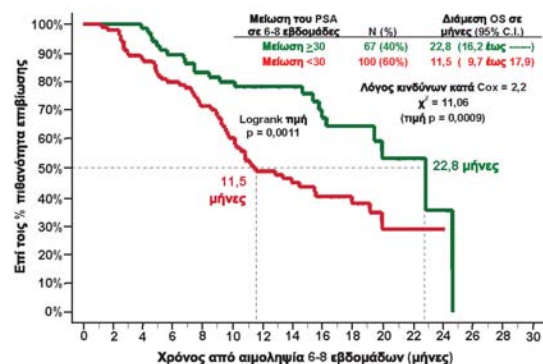


Εικόνα 28: OS των ασθενών με MPC στις 6-8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας

A. CTC 6-8 εβδομάδων

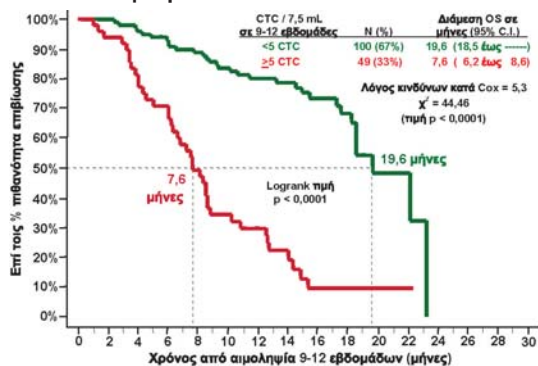


B. Μείωση PSA $\geq 30\%$ στις 6-8 εβδομάδες

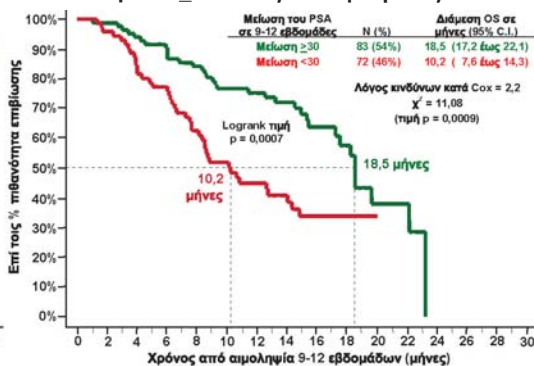


Εικόνα 29: OS ασθενών με MPC στις 9-12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας

A. CTC 9-12 εβδομάδων

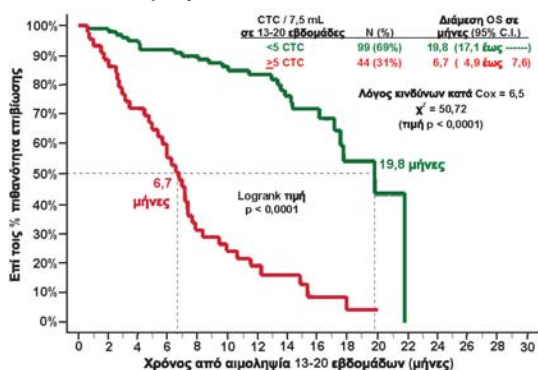


B. Μείωση PSA ≥30% στις 9-12 εβδομάδες

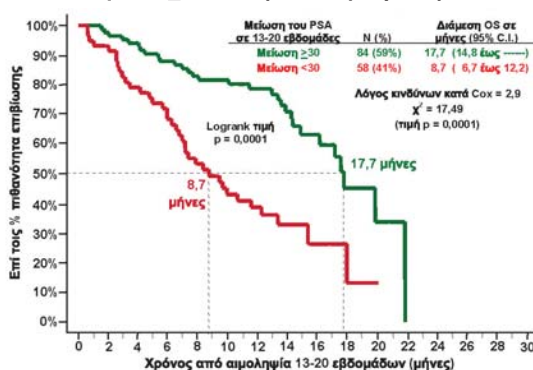


Εικόνα 30: OS ασθενών με MPC στις 13-20 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας

A. CTC 13-20 εβδομάδων



B. Μείωση PSA ≥30% στις 13-20 εβδομάδες



Στον Πίνακα 28 απεικονίζεται η σύγκριση της διάμεσης γενικής επιβίωσης σε διαφορετικά χρονικά σημεία μετά τη θεραπεία με CTC, μείωση του PSA κατά 30% και μείωση του PSA κατά 50%

Πίνακας 28: Σύγκριση διάμεσης OS μεταξύ ευνοϊκής και μη ευνοϊκής ομάδας CTC και ομάδας μείωσης PSA.

Χρονικό σημείο	CTC / 7.5mL						Μείωση PSA 30% από την έναρξη						Μείωση PSA 50% από την έναρξη					
	N	≥5 (%)	Διάμεσ OS		logrank τιμή p	HR	N	<30 (%)	Διάμεσ OS		logrank p-value	HR	N	<50 (%)	Διάμεσ OS		logrank p-value	HR
			<5	≥5					≥30%	<30%					≥50%	<50%		
2-5 Weeks	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
6-8 Weeks	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
9-12 Weeks	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
13-20 Weeks	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

Τα δεδομένα από την Εικόνα 27 έως την Εικόνα 30 και τον Πίνακα 28, απεικονίζουν μια εξαιρετικά σημαντική διαφορά στη γενική επιβίωση μεταξύ ασθενών με μη ευνοϊκά CTC και ευνοϊκά CTC σε όλα τα χρονικά σημεία που εξετάστηκαν, ενώ οι αξιολογήσεις PSA δεν ήταν σημαντικές έως τις 6 - 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Παρόλο που οι διαφορές στη διάμεση OS μεταξύ της ευνοϊκής (μείωση PSA κατά ≥30% ή ≥50% από την έναρξη) και μη ευνοϊκής (μείωση PSA κατά <30% ή <50% από την έναρξη) ομάδας μείωσης PSA ήταν σημαντικές, ο διαχωρισμός μεταξύ της ευνοϊκής (<5 CTC) και μη ευνοϊκής (≥5 CTC) ομάδας CTC εμφανίζεται μεγαλύτερος και ήταν σημαντικός σε όλα τα χρονικά σημεία μετά την έναρξη της θεραπείας.

3.4.2 Συμφωνίες μεταξύ των αλλαγών CTC και PSA σε ασθενείς με MPC

Αυτή τη στιγμή, χρησιμοποιείται από κοινού μια μείωση του PSA κατά ≥30% ή ≥50% για την αξιολόγηση της εξέλιξης της νόσου σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Επομένως, για να προσδιοριστεί η σχέση μεταξύ του CTC και των αλλαγών του PSA, δημιουργήθηκαν πίνακες διπλής εισόδου των σύμφωνων και ασύμφωνων παρατηρήσεων μεταξύ των CTC και των αλλαγών του PSA για κάθε χρονικό σημείο μετά την έναρξη της θεραπείας. Παρόλο που υπολογίστηκαν οι συγκρίσεις των CTC με την αλλαγή του PSA στα δύο μεγέθη, αναφέρονται μόνο τα δεδομένα από τα CTC σε σχέση με την αλλαγή PSA κατά ≥30%. Αυτή η απόφαση βασίστηκε σε πρόσφατη δημοσίευση (J Nat Ca Inst. 98 (8):p.516-521, 2006) που δείχνει ότι μια 3μηναία μείωση του PSA

κατά 30% έδειξε μεγαλύτερη συνάφεια με μείωση για κίνδυνο θανάτου απ' ό,τι μια μείωση του PSA κατά 50%. Επιπλέον, σύγκριση των αποτελεσμάτων κατά ασθενείς και κατά παρατήρηση από τη μείωση του PSA κατά 30% και κατά 50% με τις αναλύσεις των CTC δεν έδειξε ουσιαστικές διαφορές στη θετική συμφωνία %, την αρνητική συμφωνία % και τη γενική συμφωνία σε καθένα από τα παρατηρούμενα χρονικά σημεία.

Ένα σύνολο 197, 159, 146 και 138 ασθενών υποβλήθηκε σε ανάλυση δειγμάτων ορού από το κεντρικό εργαστήριο και έδωσε αποτιμήσιμα αποτελέσματα CTC για τις 2-5 εβδομάδες, τις 6-8 εβδομάδες, τις 9-12 εβδομάδες και τις 13-20 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, αντίστοιχα. Για να προσδιοριστεί η απόκριση ενός ασθενούς στη θεραπεία, η ποσοστιαία αλλαγή του PSA από την εναρκτήρια τιμή υπολογίστηκε για καθένα από τα χρονικά σημεία μετά την έναρξη της θεραπείας. Για τις αλλαγές του PSA σε κάθε χρονικό σημείο, η ευνοϊκή ομάδα περιελάμβανε ασθενείς με μείωση του PSA κατά $\geq 30\%$ και η μη ευνοϊκή ομάδα περιελάμβανε ασθενείς με μείωση του PSA κατά $< 30\%$. Για την τιμή CTC σε κάθε χρονικό σημείο, η ευνοϊκή ομάδα περιελάμβανε ασθενείς που είχαν CTC < 5 ανά 7,5 mL αίματος και η μη ευνοϊκή ομάδα περιελάμβανε ασθενείς που είχαν CTC ≥ 5 .

Επειδή τα αποτελέσματα των CTC έναντι του PSA για τις συγκρίσεις κατά ασθενείς μεταξύ του CTC και μείωσης του PSA κατά $\geq 30\%$ στις 2-5 εβδομάδες και στις 13-20 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας έδειξαν την πιο σημαντική ασυμφωνία και συμφωνία, αντίστοιχα, αυτά τα αποτελέσματα παρατίθενται στον Πίνακα 29 και τον Πίνακα 30, αντίστοιχα.

Πίνακας 29: Σύγκριση των τιμών CTC και της μείωσης του PSA κατά 30% σε ασθενείς με MPC σε 2-5 εβδομάδες

Ποσοστιαία μείωση του PSA από την έναρξη στις 2-5 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας	Τιμή CTC σε 2-5 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας		Σύνολο
	< 5 CTCs/7,5mL	≥ 5 CTCs/ 7,5mL	
Μείωση του PSA κατά $\geq 30\%$	50	11	61
Μείωση του PSA κατά $< 30\%$	69	67	136
Σύνολο	119	78	197

Μέτρηση	Εκτίμηση	Κατώτερο 95% CI	Ανώτερο 95% CI
Θετική συμφωνία %	49%	41%	58%
Αρνητική συμφωνία %	82%	70%	91%
Θετική προγνωστική αξία	86%	76%	93%
Αρνητική προγνωστική αξία	42%	33%	51%
Γενική συμφωνία	59%	52%	66%
Πιθανότητες	4,4	2,1	9,2

Πίνακας 30: Σύγκριση κατά ασθενείς MPC των τιμών CTC και της μείωσης PSA κατά 30% στις 13-20 εβδομάδες.

Ποσοστιαία μείωση του PSA από την έναρξη στις 13-20 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας	Τιμές CTC στις 13-20 εβδομάδες μετά την έναρξη θεραπείας		Σύνολο
	< 5 CTC	≥ 5 CTC	
$\geq 30\%$ Reduction in PSA	72	9	81
$< 30\%$ Reduction in PSA	23	34	57
Total	95	43	138

Μέτρηση	Εκτίμηση	Κατώτερο 95% CI	Ανώτερο 95% C
Θετική συμφωνία %	60%	46%	72%
Αρνητική συμφωνία %	89%	80%	95%
Θετική προγνωστική αξία	79%	64%	90%
Negative Predictive Value	76%	66%	84%
Γενική συμφωνία	77%	69%	84%
Πιθανότητες	11,8	4,9	28,3

Τα αποτελέσματα μιας “κατά παρατήρηση” σύγκρισης των αλλαγών CTC και PSA χρησιμοποιώντας τιμή κατωφλίου μείωσης κατά $\geq 30\%$ στις 2-5 εβδομάδες, 6-8 εβδομάδες, 9-12 εβδομάδες και 13-20 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας συνδυαστικά παρατίθενται στον **Πίνακα 31**.

Πίνακας 31: Σύγκριση κατά παρατήρηση MPC μεταξύ των τιμών CTC και της μείωσης PSA κατά 30%.

Ποσοστιαία μείωση του PSA από την έναρξη μετά την έναρξη της θεραπείας	CTC μετά την έναρξη της θεραπείας		Σύνολο
	<5 CTC	≥ 5 CTC	
Μείωση του PSA κατά $\geq 30\%$	243	41	284
Μείωση του PSA κατά <30%	175	181	356
Σύνολο	418	222	640

Μέτρηση	Εκτίμηση	Κατώτερο 95% CI	Ανώτερο 95% CI
Θετική συμφωνία %	51%	46%	56%
Αρνητική συμφωνία %	86%	81%	89%
Θετική προγνωστική αξία	82%	76%	86%
Αρνητική προγνωστική αξία	58%	53%	63%
Γενική συμφωνία	66%	62%	70%
Πιθανότητες	6,1	4,1	9,1

Η γενική συμφωνία μεταξύ των αλλαγών των CTC και PSA στα διάφορα χρονικά σημεία μετά την έναρξη θεραπείας κυμάνθηκε από 59% έως 77% όταν συγκρίθηκε με μείωση του PSA κατά $\geq 30\%$ και από 52% έως 75% όταν συγκρίθηκε με μείωση του PSA κατά $\geq 50\%$, δείχνοντας ότι υπήρχε ασυμφωνία μεταξύ των CTC και των αλλαγών του PSA στο ~25% έως 40% των ασθενών.

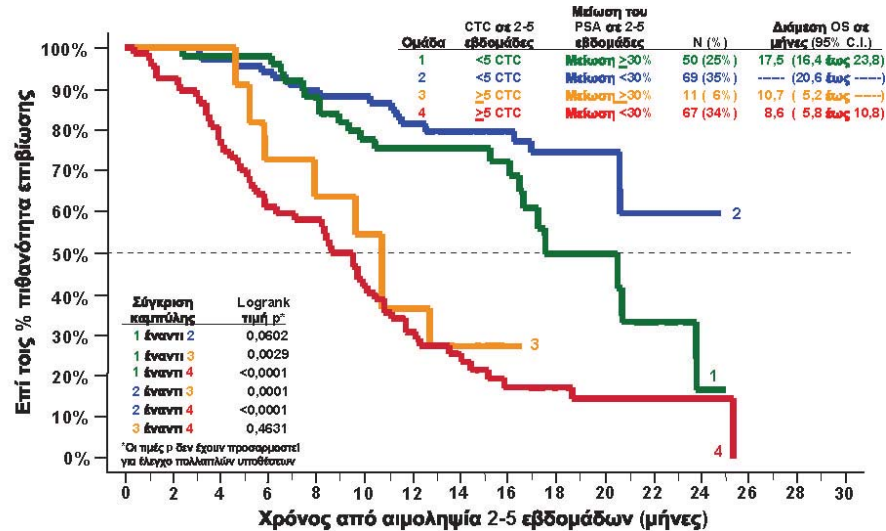
3.4.3 Συνδυασμός επιπέδων CTC και μείωσης του PSA για πρόβλεψη της γενικής επιβίωσης σε ασθενείς με MPC

Για να προσδιοριστεί ποιο από τα ασύμφωνα αποτελέσματα δήλωνε καλύτερα την πρόγνωση του ασθενούς, η αξιολόγηση των CTC και οι αλλαγές του PSA σε 2-5 εβδομάδες, 6-8 εβδομάδες, 9-12 εβδομάδες και 13-20 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας συγκρίθηκαν με τη γενική επιβίωση. Οι διανυσθέντες χρόνοι OS υπολογίστηκαν από την εκτιμώμενη αιμοληψία. Για την ανάλυση Kaplan-Meier, οι ασθενείς της **Εικόνα 31 (Πίνακες Α, Β, Γ και Δ)** διαχωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες σύμφωνα με τις μετρήσεις CTC και τη μείωση του PSA σε 2-5 εβδομάδες, 6-8 εβδομάδες, 9-12 εβδομάδες και 13-20 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, αντίστοιχα.

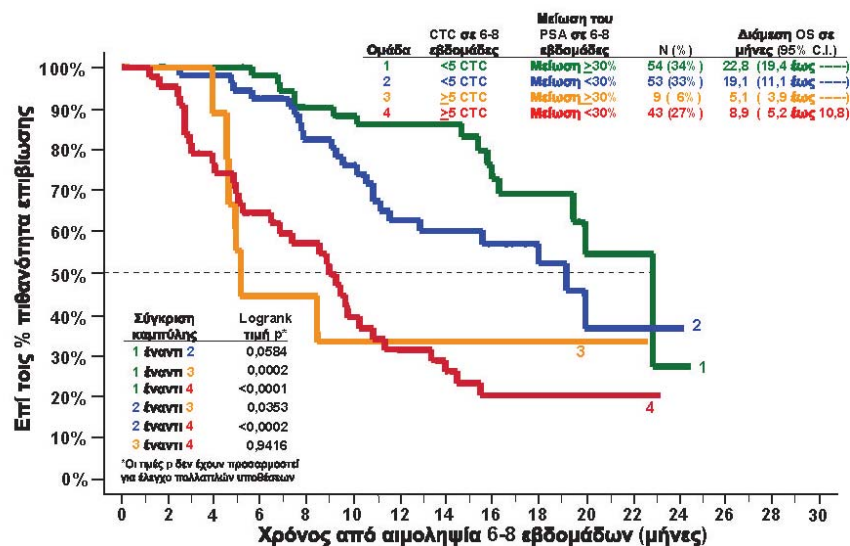
- Ομάδα 1 (**πράσινη** καμπύλη), ασθενείς με CTC <5 κατά την εκτίμηση και μείωση του PSA κατά $\geq 30\%$ από την έναρξη μέχρι τη στιγμή της εκτίμησης.
- Ομάδα 2 (**μπλε** καμπύλη), ασθενείς με CTC <5 κατά την εκτίμηση και μείωση του PSA κατά <30% από την έναρξη έως τη στιγμή της εκτίμησης.
- Ομάδα 3 (**πορτοκαλί** καμπύλη), ασθενείς με CTC ≥ 5 τη στιγμή της εκτίμησης και μείωση του PSA κατά $\geq 30\%$ από την έναρξη έως τη στιγμή της εκτίμησης.
- Ομάδα 4 (**κόκκινη** καμπύλη), ασθενείς με CTC ≥ 5 τη στιγμή της εκτίμησης και μείωση του PSA κατά <30% από την έναρξη ως τη στιγμή της εκτίμησης.

Εικόνα 31: Συνδυασμός επιπέδων CTC και αλλαγών του PSA για να προβλεφθεί η OS σε 2-5 εβδομάδες (Πίνακας Α), 6-8 εβδομάδες (Πίνακας Β), 9-12 εβδομάδες (Πίνακας Γ) και 13-20 εβδομάδες (Πίνακας Δ) μετά την έναρξη της θεραπείας

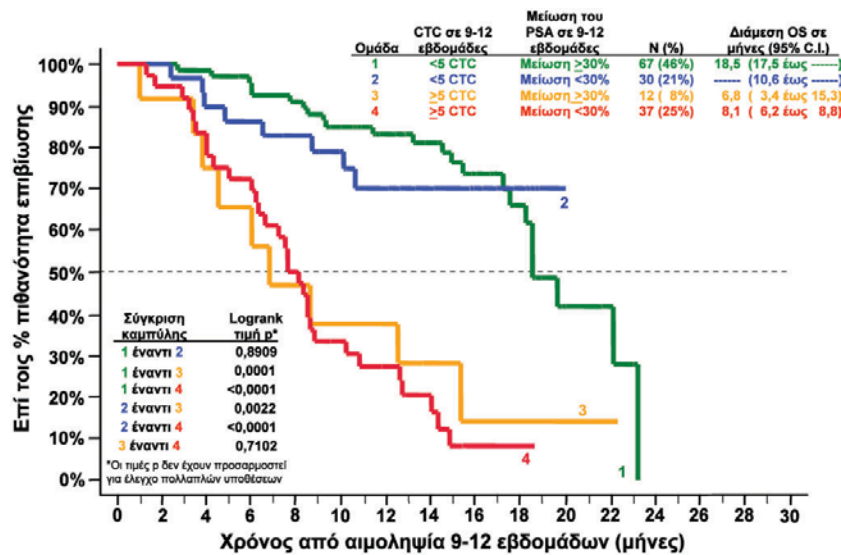
Α. 2-5 εβδομάδες



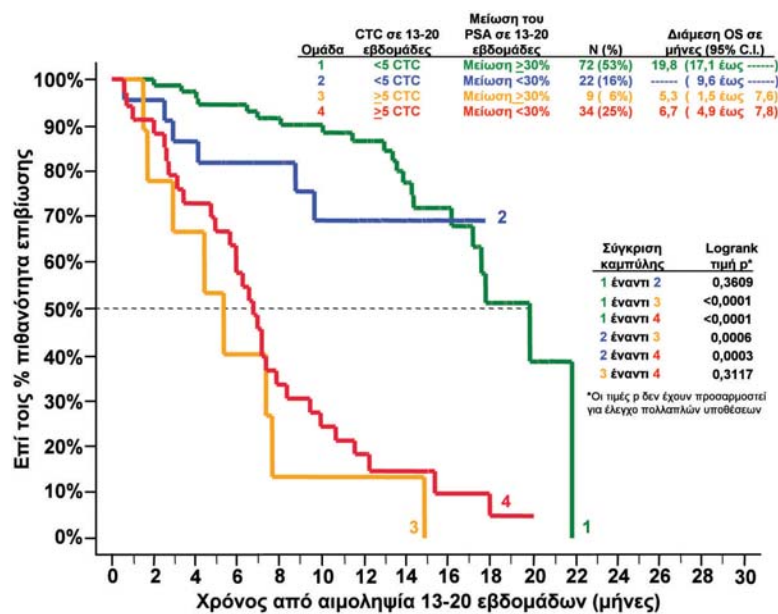
Β. 6-8 εβδομάδες



Γ. 9-12 εβδομάδες



Δ. 13-20 εβδομάδες



Η **Εικόνα 31** δείχνει ότι οι ασθενείς με CTC ≥ 5 σε οποιοδήποτε σημείο μετά την έναρξη της θεραπείας εμφάνισαν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα να αποβιώσουν νωρίτερα, ανεξάρτητα από τις αλλαγές των επιπέδων του PSA από την έναρξη. Οι ασθενείς με CTC ≥ 5 σε όλα τα χρονικά σημεία (**Ομάδα 3** και **Ομάδα 4**) είχαν τις μικρότερες τιμές διάμεσης γενικής επιβίωσης, που δεν διέφεραν σημαντικά. Ωστόσο, η διάμεση OS αυτών των δύο ομάδων διέφερε σημαντικά σε σχέση με τη διάμεση OS των ασθενών με CTC < 5 σε όλα τα χρονικά σημεία (**Ομάδα 1** και **Ομάδα 2**). Αυτές οι δύο ομάδες (**Ομάδα 1** και **Ομάδα 2**) είχαν τις μεγαλύτερες τιμές διάμεσης γενικής επιβίωσης, που δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές. Το σημαντικό εύρημα που απεικονίζεται στην Εικόνα 31 είναι ότι παρόλο που η μείωση του PSA σε μερικά χρονικά σημεία μετά την έναρξη της θεραπείας μπορεί να αποκτήσει σημασία για την πρόγνωση για επιβίωση, η ευνοϊκή CTC σε κάθε χρονικό σημείο ήταν ακριβέστερη από την εκτίμηση του PSA. Η πρακτική συνέπεια είναι η χρήση της ανάλυσης των CTC προκειμένου να εκτιμηθεί η πιθανότητα για επιβίωση των ασθενών με MPC. Σε περιπτώσεις που η τιμή CTC και η αλλαγή του PSA ήταν ασύμφωνες, η τιμή CTC παρείχε την ακριβέστερη αξιολόγηση της πρόγνωσης.

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΝ

Ημερομηνία αναθεώρησης	Κωδικός εξαρτήματος	Περιγραφή των τεχνικών αλλαγών
2016-04-20	e631600003_EL	- Ενημέρωση κωδικού σε e631600003_EN - Αφαίρεση όλων των περιπτώσεων καταχώρησης εμπορικού σήματος MAGNEST - Ενημέρωση ενότητας «ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ»: - Προσθήκη φράσης προσοχής σχετικά με τους περιορισμούς πώλησης κατά τη νομοθεσία της ομοσπονδιακής νομοθεσίας των Η.Π.Α. - Ενημέρωση ενότητας «ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΣΥΜΒΟΛΩΝ»: - Αφαίρεση όλων των γλωσσών εκτός από τα αγγλικά - Ενημέρωση εταιρικού ονόματος σε «JANSSEN DIAGNOSTICS, τμήμα της JANSSEN PHARMACEUTICA NV»
2015-05-22	e631600002_EL	- Προσθήκη του DS-SPE-25106 κάτω από τον αριθμό προϊόντος - Ενημέρωση κωδικού σε e631600002_EL - Ενημέρωση της ενότητας ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ: - Ενημέρωση του βήματος 7 - αζίδιο του νατρίου, από «Προειδοποίηση» σε «Προσοχή» - Αφαίρεση των φράσεων κινδύνου και ασφάλειας R22 και S28 - Προσθήκη της ενότητας «ΚΙΝΔΥΝΟΙ και ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ» και δηλώσεων - Αφαίρεση της δήλωσης συμπτωμάτων από υπερβολική έκθεση για το ProClin® 300 - Ενότητα «ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΣΥΜΒΟΛΩΝ»: - Αντικατάσταση του εικονογράμματος Επιβλαβές με το εικονόγραμμα Προειδοποίησης Κινδύνου - Ενημέρωση του εικονογράμματος Βιολογικού Κινδύνου - Ενημέρωση της διεύθυνσης
2013-08-29	e631600001_EL	Τεχνικά ισοδύναμο με το e631500023_EL με τις ακόλουθες αλλαγές: - Εκχώρηση νέου αριθμού προϊόντος - Ενημέρωση με τα εταιρικά χαρακτηριστικά της Janssen, όπως: - Λογότυπο της Janssen - Διεύθυνση κατασκευής - Διεύθυνση EC/REP - Αριθμοί τηλεφώνου - Δικτυακός τόπος - Εξάλειψη όλων των περιπτώσεων CELLSPOTTER® Analyzer - Ενημέρωση όλων των περιπτώσεων διατύπωσης κωνικού δοκιμαστικού σωλήνα CELLSEARCH® σε κωνικό δοκιμαστικό σωλήνα φυγόκεντρου (15 mL) CELLSEARCH® - Ενημέρωση όλων των περιπτώσεων CELLSEARCH® Kit σε CELLSEARCH® CTC Kit - Στην ενότητα ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ: - Ενημέρωση των πληροφοριών σφάλματος εκ μεταφοράς κυττάρων σε '5.000 < περισσότερα' - Στην ενότητα Τεχνική Υποστήριξη: - Ενημέρωση όλων των περιπτώσεων Veridex, LLC σε Janssen Diagnostics, LLC - Ενημέρωση της δήλωσης διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας Η.Π.Α. - Στην ενότητα ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΣΥΜΒΟΛΩΝ: - Προσθήκη του συμβόλου ημερομηνίας κατασκευής και του κειμένου 'Ημερομηνία κατασκευής' - Ενημέρωση της ημερομηνίας αναθεώρησης



Janssen Technical & Customer Support

Janssen Diagnostics, LLC

700 US HWY 202 South

Raritan, NJ 08869

USA

documents.cellsearchctc.com

Τηλέφωνο: 1-877-837-4339

00 8000 8374339 (EU)

Τα CELLSEARCH®, CELLTRACKS®, CELLTRACKS ANALYZER II® και AUTOPREP® είναι κατατεθέντα εμπορικά σήματα της Janssen Diagnostics, LLC. Το Mitomycin® είναι κατατεθέν εμπορικό σήμα της Bristol Meyers Oncology. Το Procrit® είναι κατατεθέν εμπορικό σήμα της Ortho BioTech. Το Armidex® είναι κατατεθέν εμπορικό σήμα της AstraZeneca. Το Aredia® είναι κατατεθέν εμπορικό σήμα της Novartis. Το Herceptin® είναι κατατεθέν εμπορικό σήμα της Genentech. Το Proclin® είναι κατατεθέν εμπορικό σήμα της Supelco. Αυτή η τεχνολογία, συμπεριλαμβανομένων προϊόντων ή/και συναφών συστατικών αυτής, καθώς και οι διαδικασίες και τα συστήματα οργάνων που περιγράφονται στο παρόν έντυπο, προστατεύονται από διπλώματα ευρεσιτεχνίας των Η.Π.Α. και αντίστοιχα διεθνή διπλώματα ευρεσιτεχνίας και εκκρεμούσες αιτήσεις διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας, και περιλαμβάνουν ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: Αριθμοί διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας Η.Π.Α. 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 και 7,332,288.

ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ ΣΥΜΒΟΛΩΝ

Τα παρακάτω σύμβολα πιθανόν να έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί στις παρούσες οδηγίες χρήστη ή σε συναφή επισήμανση.



Ημερομηνία λήξης
EEEE-MM-HH ή EEEE-MM



Κωδικός παρτίδας



Αύξων αριθμός



Προσοχή, συμβουλευθείτε τα συνοδευτικά έγγραφα



Ημερομηνία κατασκευής



Κατασκευαστής



Περιεχόμενο επαρκές για < n > εξετάσεις



Προειδοποίηση



Αρ. καταλόγου



Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Συμβουλευθείτε τις



Περιορισμοί θερμοκρασίας



Βιολογικοί κίνδυνοι



Βλέπε οδηγίες χρήσης



In vitro διαγνωστική ιατροτεχνολογική συσκευή

JANSSEN DIAGNOSTICS, τμήμα της
JANSSEN PHARMACEUTICA NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgium



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

