

REF 7900001
16 Testkit



**Circulating Tumor Cell-kit
(Epitel)**

IVD



TILTENKT BRUK

For *in vitro* diagnostisk bruk.

CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell-kit er ment for opptelling av tumorceller (circulating tumor cells - CTC) av epitel-opphav i sirkulasjonen (CD45-, EpCAM+, og cytokeratiner 8, 18+ og/eller 19+) i fullblod.

Forekomst av CTC i perifer blod, detektert av CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell-kit, er forbundet med redusert progresjonsfri overlevelse og redusert generell overlevelse i pasienter behandlet for metastatisk bryst-, kolorektal- eller prostatakreft*. Testen skal brukes som et hjelpemiddel til overvåkning av pasienter med metastatisk bryst-, kolorektal- eller prostatakreft. Serietesting for CTC skal brukes sammen med andre kliniske metoder for overvåkning av metastatisk bryst-, kolorektal- og prostatakreft. Evaluering av CTC til enhver tid under sykdomsforløpet gir mulighet til å vurdere pasientens prognose og kan forutse progresjonsfri overlevelse og generell overlevelse.

**Metastatisk prostatakreft-pasienter i denne studien ble definert å ha to etterfølgende økninger i serummarkøren PSA over et referansenivå, til tross for standard hormonell behandling. Disse pasientene beskrives vanligvis som å ha androgen-uavhengig, hormon-resistent eller kastrasjonsresistent prostatakreft.*

SAMMENDRAG OG FORKLARING

Kreftmetastase opptrer når celler skilles av fra en primær eller metastatisk tumor, kommer inn i sirkulasjonen og sårter vekst på andre lokasjoner i kroppen. Karsinomer stammer fra epitelceller som ikke normalt finnes i sirkulasjonen.¹ Systemet CELLTRACKS® AUTOPREP® ble utviklet for å standardisere og automatisere prøvepreparering-sprotokollen for bruk med CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell-kit (CELLSEARCH® CTC-kit). Analyse og opptelling av CTC-er utføres ved å bruke CELLTRACKS ANALYZER II®, som er et halvautomatisert fluorescensmikroskop. Analysen teller kun opp de cellene som uttrykker Epitelcelle-adhesjonsmolekylet (EpCAM) og cytokeratinene (CK) 8, 18 og/eller 19.

PRINSIPER TIL PROSEDYREN

CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell-kit inneholder en ferrovæske-basert innfangingsreagens og immunofluorescente reagenser. Ferrovæskereagensen består av partikler med en magnetisk kjerne omgitt av et polymerisk lag belagt med antistoff rettet mot EpCAM-antigenet for innfangning av CTC. Etter immunomagnetisk innfangning og anriking, tilsettes fluorescente reagenser for identifisering og opptelling av CTC. De fluorescente reagensene inkluderer følgende: anti-CK-tykoerytrin (PE) spesifikke for det intracellulære proteinet cytokeratin (karakteristisk for epitelceller), DAPI, som farger cellekjernen og anti-CD45-allofokycyanin (APC) spesifikk for leukocyter.

Den reagens-/prøveblandingen dispenseres av CELLTRACKS® AUTOPREP® System inn i en kassett som er satt inn i en MAGNEST kassettholder. Det sterke magnetiske feltet til MAGNEST kassettholder trekker de magnetisk merkede epitelcellene til overflaten til kassetten. CELLTRACKS ANALYZER II® skanner automatisk hele overflaten til kassetten, innhenter bilder og viser brukeren eventuelle hendelser der det samlokaliseres CK-PE- og DAPI-fluorescens. Bilder blir presentert til brukeren i et galleriformat for endelig klassifisering. En hendelse klassifiseres som en tumorcelle når dens morfologiske egenskaper er i samsvar med det til en tumorcelle den viser fenotype EpCAM+, CK+, DAPI+ og CD45-.

MATERIALER LEVERT

- Bruksanvisning
- **3,0 mL Anti-EpCAM ferrovæske:** Inneholder en suspensjon av 0,022 % magnetiske partikler konjugert til et monoklonalt antistoff fra mus spesifikt for celleoverflatemarkøren EpCAM som finnes på epitelceller, i en buffer som inneholder 0,03 % bovint serumalbumin (BSA) og 0,05 % ProClin® 300 konserveringsmiddel. (brun hette)
- **3,0 mL fargereagenser:** Inneholder 0,0006 % monoklonale antistoffer fra mus spesifikke for cytokeratiner konjugert til tykoerytrin (PE); 0,0012 % monoklonalt antistoff anti-CD45 fra mus konjugert til allofokycyanin (APC) i en buffer som inneholder 0,5 % BSA og 0,1 % natriumazid. (hvit hette)
- **3,0 mL nukleinsyrefarge:** Inneholder 0,005 % 4', 6-diamidino-2-fenylindol, dihydroklorid (DAPI) og 0,05 % ProClin® 300. (blå hette)
- **3,0 mL innfangingsfremmende reagens:** Inneholder 0,02 % merkevarereagens for kontrollert ferrovæskeaggregering, 0,5 % BSA og 0,1 % natriumazid i buffer. (klar hette)
- **3,0 mL permeabiliseringsreagens:** Inneholder 0,011 % merkevare-permeabiliseringsreagens og 0,1 % natriumazid i buffer. (grønn hette)
- **3,0 mL cellefiksativ:** Inneholder 25 % merkevare-fiksativredienser, 0,1 % BSA og 0,1 % natriumazid i buffer. (rød hette)
- **2 x 110 mL flaske fortynningsbuffer:** Inneholder buffer med 0,1 % natriumazid.
- **16 CELLSEARCH® koniske sentrifugerør (15 mL) og koniske rørhetter**
- **16 kassetter og kassettplugger**

NØDVENDIGE MATERIALER, IKKE MEDLEVERT

- CellSave Preservative Tubes rør (#7900005)
- CELLTRACKS® AUTOPREP®-system (#9541)
- CELLTRACKS ANALYZER II® (#9555)
- CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Control-kit (katalog #7900003)
- CELLTRACKS® AUTOPREP® instrumentbuffer (#791003)
- Sentrifuge med horisontal utsvingsrotor (dvs. svingbøtte) med kapasitet på 800 x g
- Prøverørstativer
- Kalibrerte mikro-pipetter og spisser
- Virvelmikser

ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

1. For *in vitro* diagnostisk bruk.
2. Vennligst les hele innholdet i denne bruksanvisningen før du tester prøver.
3. Forsiktig: Samle kun opp blod i et CellSave preserverende rør. CTC er skjøre og krever preservering for nøyaktig analyse.
4. Forsiktig: Alt personell skal følge universelle forholdsregler og bruke laboratorie-sikkerhetsutstyr (dvs. vernebriller, laboratoriefrakk, hansker).
5. Forsiktig: Mikrobekontaminering av reagenser kan medføre feil resultater og skal unngås.
6. Forsiktig: Noen av reagensene inneholder natriumazid som konserveringsmiddel. Hvis svelget, kontakt lege umiddelbart. Oppbevares utilgjengelig for barn. Holdes unna mat og drikke. Bruk egnede verneklær. Kontakt med syrer frigjør svært giftig gass. Azidsammensetninger skal spyles med store mengder vann ved deponering for å unngå avsetninger i bly- eller kobberrør, hvor det kan oppstå eksplosive tilstander.
7. **Advarsel:** Alle biologiske prøver, patroner og andre materialer som kommer i kontakt med prøven(e) regnes som biologiske farer. Hånder som om de kan overføre infeksjon. Behandle og deponer avfall med korrekte forholdsregler og i samsvar med lokale, statlige og føderale bestemmelser. Pipetter aldri med munnen.
8. **Advarsel:** Noen av reagensene inneholder ProClin® 300 som konserveringsmiddel.
9. Operatøropplæring er nødvendig for å gjennomføre testprosedyren.

FØLGENDE ER RISIKO- OG SIKKERHETSSETNINGER:

H317 Kan utløse en allergisk hudreaksjon.

Forebygging:

P261 Unngå innånding av støv/røyk/gass/tåke/damp/aerosoler.

P272 Tilsølte arbeidsklær må ikke fjernes fra arbeidsplassen.

P280 Benytt vernehansker.

Respons:

P333 + P313 Ved hudirritasjon eller utslett: søk legehjelp.

P362 + P364 Tilsølte klær må fjernes og vaskes før de brukes på nytt.

Kassering:

P501 Innhold/beholdere leveres til godkjent avfallsmottak.

For ytterligere informasjon, se sikkerhetsdatabladet på www.cellsearchctc.com

LAGRING OG HÅNDTERING AV REAGENSEN

- Reagenser leveres klare til bruk. Lagres uåpnet ved 2 til 8 °C.
- Etter åpning skal ikke reagensene i reagenspakken lagres i mer enn 30 dager ved 2 til 8 °C. For lagring må åpnete reagenser lukkes igjen med de entydig fargede hettene. Bruk fargene som er angitt på reagensbrettetikettene som en veiledning.
- MERK: Etter åpning må flasken med fortynningsbuffer, som ikke er en del av reagenspakken, lagres ved romtemperatur i ikke mer enn 30 dager.
- Beskytt reagenser mot varme over 35 °C. Må ikke fryses.
- Bring i romtemperatur (15 til 30 °C) før bruk.
- Inspiser reagenspakken visuelt for riktig plassering av reagensene. Bekreft at hver reagens er på riktig sted ved å matche dens entydig fargede hette med fargene som er angitt på etiketten. Se foto for riktig plassering. Hvis reagensene er galt plassert eller hvis det finnes duplikater av noen av flaskene, må reagenspakken ikke brukes. Varsle Teknisk kundeservice og be om et nytt sett.
- Beskytt reagenser mot eksponering for sollys.
- Når de lagres korrekt er reagensene stabile til utløpsdatoen som er trykket på reagensbeholderen eller kit-boksen. Bruk ikke reagenser med utløpt dato.



- Kit-komponentene er produsert og testet som en master-lot. **Ikke** bland og bruk reagenser fra forskjellige kit om hverandre.

TESTPROSEDYRE

Innsamling og preparering av prøver

Innsamling av fullblod i CellSave preserverende rør

1. Trekk initiale prøver for initierting av et behandlingsopplegg. Påfølgende prøver kan trekkes etter start av et behandlingsopplegg, vanligvis ved 3 til 4 ukers intervaller, for å følge opp CTC-nivåer under behandlingen. Hvis pasienten går på doxorubicin-behandling, la det gå minst 7 dager etter administrering av en dose med doxorubicin før det trekkes blod.
2. Samle inn fullblod aseptisk ved venepunktur eller fra en venøsport, kun til et CellSave preserverende rør.
3. Fyll røret til blodstrømmen stopper, for å sikre korrekt forhold mellom prøven og antikoaguleringsmiddel og konserveringsmiddel. Bland umiddelbart ved å vende røret forsiktig åtte ganger. Vending av røret forhindrer koagulering. Utilstrekkelig eller forsinket blanding kan føre til unøyaktige testresultater.
4. Blodprøver kan lagres eller transporteres i CellSave preserverende rør. Vennligst se bruksanvisningen til CellSave preserverende rør for instruksjoner om prosessering, lagring og håndtering. Prøvene må ikke kjøles.

FORSIKTIG: Inspiser hver prøve visuelt for koagulering før prosessering på CELLTRACKS® AUTOPREP®-systemet. Koagulerete prøver skal kasseres.

Prosessering med CELLTRACKS® AUTOPREP®-system

1. Bland blodet i et CellSave preserverende rør og vend det manuelt fem ganger. Fjern deretter gummikorken.
2. Bruk en ny pipette og overfør 7,5 mL blod fra CellSave Preservative Tube til et tilsvarende merket 15 mL CELLSEARCH® konisk sentrifugerør som følger med CELLSEARCH® CTC-kit.
3. Bruk en ny pipette og tilfør 6,5 mL fortynningsbuffer.
4. Sett hetten på CELLSEARCH® konisk sentrifugerør og bland ved å vende det fem ganger.
5. Sentrifuger prøven ved 800 x g i hele 10 minutter med bremsen av. Bruk en svingbøttesentrifuge. Sentrifugeringstiden på 10 minutter omfatter ikke tiden instrumentet bruker på å nå 800 x g. Sett sentrifugebremsen på "av" eller hvis sentrifugen har en funksjon for variabel bremsing, setter du bremsen på den laveste innstillingen. Sentrifuger ved romtemperatur med en sentrifuge som kan kjøre i romtemperatur. Inspiser hvert prøverør visuelt etter prøvesentrifugeringen for separasjon av plasma og røde blodceller.
6. Prosessér på CELLTRACKS® AUTOPREP®-systemet i **løpet av 1 time** etter prøveprepareringen omtalt over. Se Brukerveiledning for CELLTRACKS® AUTOPREP®-systemet for fullstendige instruksjoner.

Analyse ved bruk av CELLTRACKS ANALYZER II®

CELLTRACKS® AUTOPREP® System dispenserer den behandlede prøven inn i en kassettsom er klar for analyse ved bruk av CELLTRACKS ANALYZER II®. Den fylte kassetten i MAGNEST kassettholder skal las inkuberes i mørket i minst 20 minutter og skal analyseres i løpet av 24 timer. Se brukerhåndboken for CELLTRACKS ANALYZER II® for instruksjoner om prøveanalyse og datagjennomgang.

KVALITETSKONTROLL

CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Control-kit (katalog #7900003) sjekker generell systemytelse, inkludert instrument, reagenser og operatorteknikk. CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Control skal kjøres hver dag med pasienttesting eller ved bruk av en ny lot med CELLSEARCH® CTC-kit. Vennligst se bruksanvisningen og forventete verdier for CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Control-kit.

TOLKNING AV RESULTATER

Resultater rapporteres som antall CTC / 7,5 mL med blod.

Metastatisk brystkreft (MBC)

En CTC-telling på 5 eller mer per 7,5 mL med blod til enhver tid under sykdomsforløpet er assosiert med en dårlig prognose og er predikativ for kortere progresjonsfri overlevelse og generell overlevelse.

Metastatisk kolorektalkreft (MCRC)

En CTC-telling på 3 eller mer per 7,5 mL med blod til enhver tid under sykdomsforløpet er assosiert med en dårlig prognose og er predikativ for kortere progresjonsfri overlevelse og generell overlevelse.

Metastatisk prostatakreft (MPC)

En CTC-telling på 5 eller mer per 7,5 mL med blod til enhver tid under sykdomsforløpet er assosiert med en dårlig prognose og er predikativ for kortere progresjonsfri overlevelse og generell overlevelse.

Forholdsregel

Carryover (overdragnig) fra en CTC-telleprøve med **5000 eller mer** CTC-er per 7,5 mL blod kan påvirke de neste prøvene som prosesseres på CELLTRACKS® AUTOPREP®-systemet, inkludert påfølgende batch. Hvis cellene overdras til påfølgende prøver, kan CTC-tellingen til disse prøvene bli feil og vise høyere verdier enn pasientens faktiske CTC-telling. **Se Brukerveiledning for CELLTRACKS® AUTOPREP® for mer informasjon.**

BEGRENSNINGER

- Forsiktig: Ifølge amerikansk føderal lovgivning kan dette utstyret kun selges av eller på rekvisisjon fra lege.
- CELLSEARCH®-resultatene skal brukes i forbindelse med all klinisk informasjon derivert fra diagnostiske tester (dvs. bilder, laboratorietester), fysisk undersøkelse og komplett medisinsk historie i samsvar med egne prosedyrer for pasienthåndtering.
- Denne *prognostiske* studien demonstrerer ikke at *noen* gjeldende behandlingslinje er noe mer eller mindre effektiv enn noen andre eller ingen behandling.
- CELLSEARCH®-resultater og resultater fra bilder er ikke ekvivalente ved vurdering av overgangen til pasienter mellom ikke progressiv sykdom og progressiv sykdom.
- Hvis pasienten går på doxorubicin-behandling, la det gå minst 7 dager etter administrering av en behandlings-dose før det trekkes blod. Resultatene av en CELLSEARCH®-test skal tolkes med forsiktighet hvis prøvene er tatt innen 7 dager etter administrering av doxorubicin-behandling.
- CTC som ikke uttrykker EpCAM vil ikke bli detektert med CELLSEARCH®-testen.
- CTC som uttrykker EpCAM, men ikke cytotkeratiner 8, 18 og 19, vil ikke bli detektert med CELLSEARCH®-testen.
- Forstyrrende stoffer:
SK-BR-3-celler tilsatt blodprøver ble eksponert for potensielt forstyrrende stoffer og sammenlignet med ubehandlete kontroller. Toksiske nivåer (5 ganger terapeutisk indeks) til følgende kreftmedisiner, medisiner som ikke er reseptbelagte og andre eksogene stoffer ble testet: cyclofosamid, Mitomycin C®, Procrit®, biotin, 5-fluorouracil, metotrexat, tamoxifencitrat, paclitaxel, Arimidex®, acetaminofen, acetylsalisylsyre, koffein, dextrometorfan, Aredia®, humant anti-mus antistoff (HAMA) type 1, HAMA type 2, Herceptin® og ibuprofen. Ingen signifikante forskjeller i SK-BR-3-celletall ble detektert, noe som indikerer at disse stoffene ikke forstyrrer CELLSEARCH® CTC-kit.

Prøver tilsatt toksiske nivåer med doxorubicin resulterte i avvikende farging av leukocytter som cytotkeratin og CD45 dobbeltpositive celler, på grunn av at doxorubicin er en fluorescent sammensetning som er inkorporert i nukleerte celler. Hvis man har sett fargingsmønsteret til alle celler som er CD45-positive og cytotkeratin-positive, er det iøynefallende og lett å identifisere av operatøren som en kjent interferens-fargende profil. Hvis det trekkes blod etter den anbefalte utskyllingsperioden på 7 dager etter infusjon med doxorubicin, er det usannsynlig at denne interferensen blir observert i klinisk praksis forutsatt kontrollerte terapeutiske nivåer og hurtig medikamentklaring. Potensiell interferens fra lipemi ble studert ved tilsetning av Intralipid i prøver med en konsentrasjon på 2,6 %, som korresponderer med mer enn 1000 mg/dL triglyserid. Prøver ble lysert for å simulere total hemolyse. Bilirubin på 7,4 mg/dL, HAMA 1/HAMA 2 og hematocrit fra 18–60 % ble studert. Lipemi, hemolyse, icterus og et bredt utvalg av hematocrit-verdier har ikke noen innvirkning på CELLSEARCH®-testen. HAMA 1 og HAMA 2 har heller ikke noen innvirkning, noe som indikerer at individer som mottar mus-Ig via parenteral rute kan testes med godt resultat med CELLSEARCH®-testen.

FORVENTETE VERDIER

Friske frivillige, ikke-ondartet brystsykdom, ikke ondartet annen sykdom

Enkelt punkt CTC-analyse ble utført på kontrollgrupper med 145 friske frivillige, 101 kvinner med ikke ondartet brystsykdom og 99 kvinner med annen ikke ondartet sykdom. Epitelceller forventes ikke å finnes i perifer blod til friske individer. Av de totalt 345 prøvene fra friske frivillige og kvinner med ikke-ondartet sykdom, hadde kun én mer enn 5 CTC/7,5 mL. Resultatene er presentert i **tabell 1**.

Tabell 1. Kontrollpersoner

Kategori	N	Middel # CTC	SD	# Pasienter med ≥5 CTC	Min.*	Maks.*
Friske	145	0,1	0.2	0	0	1
Ikke-ondartet brystsykdom	101	0,2	1.2	1	0	12
Ikke-ondartet annen sykdom	99	0,1	0.4	0	0	3

* NCCLS Guideline C28-A23

Friske frivillige, ikke-ondartet kolorektal sykdom

Blod ble tatt fra friske menn og kvinner som var 35 år eller eldre. Disse friske frivillige ble innrullert ved tre sentre i USA. I forbindelse med denne studien ble det tatt to rør med blod fra hver person, og begge ble evaluert for CTC-nivåer. Det var totalt 150 personer som kunne evalueres med enten én eller to separate 7,5 mL prøver med blod prosessert for CTC. Ikke alle personene som kunne evalueres hadde CTC-resultater tilgjengelig fra begge rørene. Middelantallet av tumorceller i sirkulasjonen var 0,0 for begge persongruppene, med standardavvik på 0,1 til 0,2. Av de totalt 284 prøvene fra friske frivillige (menn og kvinner), hadde null personer mer enn 3 CTC/7,5 mL. Resultatene er vist i **tabell 2**.

Tabell 2. Resultater av CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell-analyse på kontrollpersoner

Friske Kontroller	Alle kontroller			Kun menn			Kun kvinner		
	Rør 1	Rør 2	Totalt	Rør 1	Rør 2	Totalt	Rør 1	Rør 2	Totalt
N	149	135	284	68	64	132	81	71	152
CTC-område	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1
Gjennomsnitt 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 %)

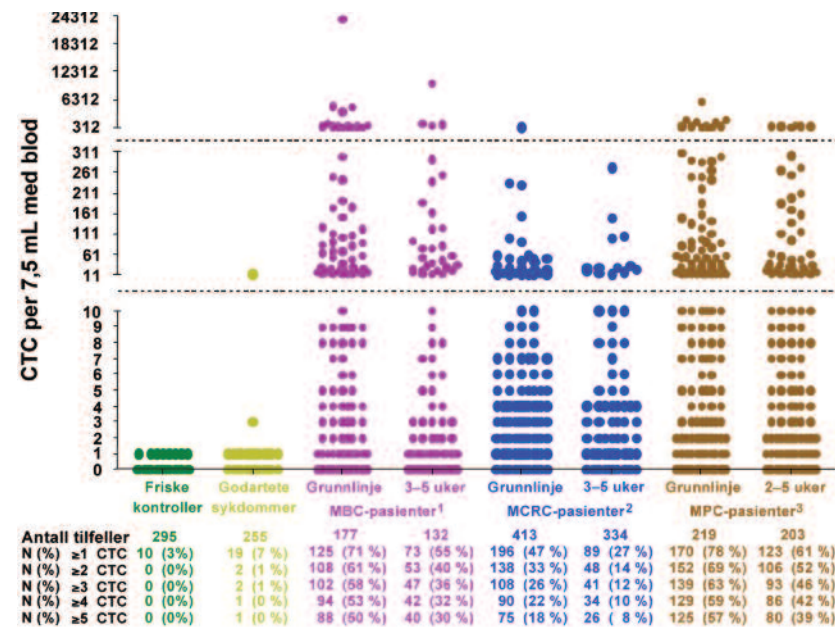
Omtrent tretti mL med blod (for å øke sannsynligheten for å detektere celler) ble samlet inn i fire separate CellSave rør (minimum 7,5 mL per rør) fra pasienter som gjennomgikk kolonoskopi eller kirurgi for godartet sykdom. Opp til fire 7,5 mL blodprøver ble evaluert for hver person før prosedyren. Resultatene vises under i **tabell 3**. Ikke alle personene som kunne evalueres hadde CTC-resultater tilgjengelig fra alle fire rørene. Ingen av pasientene med godartet kolorektal sykdom hadde mer enn én enkelt tumorcelle i sirkulasjonen per 7,5 mL med blod.

Tabell 3. Resultater av CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell-analyse på personer med godartet kolorektal sykdom

Godartet sykdom	Blod tatt før prosedyren				
	Rør 1	Rør 2	Rør 3	Rør 4	Totalt
N	55	55	53	47	210
Område	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1
Gjennomsnitt	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 %)

Figur 1 viser frekvensen til CTC i den kombinerte gruppen med friske og godartet syke personer (kontroller), og i MBC-, MCRC- og MPC-pasienter før initiering av behandling og omtrent en måned etter initiering av behandling.

Figur 1. Frekvens av CTC i kontroller (personer uten kreft) og pasienter med metastatisk bryst-¹ (MBC), metastatisk kolorektal-² (MCRC) eller metastatisk prostatakreft³ (MPC) før initiering av en ny behandlingslinje (grunnlinje) og ~2-5 uker etter initiering av behandling.



¹ MBC referansepopulasjon, informasjon – Tabell 1 i den kliniske IFU-en.

² MCRC referansepopulasjon, informasjon – Tabell 12 i den kliniske IFU-en.

³ MPC referansepopulasjon, informasjon – Tabell 22 i den kliniske IFU-en.

YTELSESKARAKTERISTIKKER

Gjenoppretting

Blodprøver fra en enkelt frisk donor ble samlet og fem av seks 7,5 mL prøver ble tilsatt omtrent 1300, 325, 81, 20 og 5 kultiverte brystkreftceller (SK-BR-3). Det sjette røret var samlet blod uten tilsetning og ble brukt som nullpunkt. Disse prøvene ble prosessert på CELLTRACKS® AUTOPREP®-systemet med CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell-kit og CTC-tellinger ble bestemt på CELLTRACKS ANALYZER II®. Eksperimentet ble gjentatt for fire ytterligere donorer. De observerte celletellingene ble plottet mot resultatene av den forventete celletellingen. Du finner et sammendrag av resultatene i tabell 4.

Tabell 4. Prosent deteksjon estimerer.

Forventet tumorcelletelling	Middel observert tumorcelletelling	Område for prosent gjenvinning
1300	1215	91 to 95 %
325	308	82 to 101 %
81	85	80 to 136 %
20	22	95 to 140 %
5	7	120 to 200 %

For å bestemme den totale, eller tilpasning til minste kvadrat, for sammenligning av de observerte og forventete celletellingene over alle data, ble det utført lineær regresjonsanalyse. Regresjonsligningen for disse 30 prøvene var $Y = 0,93x + 3,87$ med en $R^2 = 0,999$ ($R = 0,999$). Resultatene av denne studien indikerer at i gjennomsnitt, over det testete CTC-område, er gjenvinningen 93 %, ut fra regresjonsanalysen.

Gitt den lineære responsen til tumorcelletellingene, kan man forvente at helningen til observert i forhold til forventet plott å være 1,0. Likevel var helningen 0,93. Dette er fordi CELLTRACKS® AUTOPREP®-systemet med CELLSEARCH® CTC-kit involverer innfangning og fluorescent merking av celler etterfulgt av detektering og opptelling med CELLTRACKS ANALYZER II®. Tapet av celler kan derfor tilskrives en av følgende muligheter; 1) gjenvinning av kun 93 % av tumorcellene tilsatt i 7,5 mL med blod av CELLTRACKS® AUTOPREP®-system, 2) detekteringen av kun 93 % av tumorcellene som finnes i prøvekommeret til CELLTRACKS ANALYZER II® eller 3) en kombinasjon av begge disse feilkildene.

Linearitet / rapporterbart område

En annen måte å undersøke de foregående dataene er å analysere de som en fortynningsserie for å evaluere testlineariteten. Vi fjernet den trunkerende variabelen for prosent gjenvinning ved å bruke den observerte verdien av den initiale prøven i fortynningsserien (dvs. det første røret) dividert med fortynningsfaktorene for å bestemme de forventete verdiene for fortynningsserien for hver pasientprøve. Regresjon av alle disse antallene med observerte tumorceller i forhold til antallet forventete tumorceller ga en helning på 1,007, en skjæring på 3,0 og en $R^2 = 0,990$ ($R = 0,995$). Derfor, straks prosent gjenvinning (celletap) ble faktorisert ut av CTC-verdiene til hvert av de initiale prøvene, viste analysen av dataene at deteksjonen av CTC var lineært over det rapporterte området på 0 til 1238 tumorceller.

Grenser for detektering

En CTC per 7,5 mL kan detekteres med CELLTRACKS ANALYZER II®, noe som resulterer i en grense for detektering på 1 CTC i en kassett. Lineær regresjon viser at i gjennomsnitt gjenvinnes 93 % av CTC som finnes i en 7,5 mL blod-prøve ved bruk av CELLTRACKS® AUTOPREP®-system (se avsnittet **Gjenvinning**). Tapet på omtrent 7 % av CTC i prøven er ikke tilstrekkelig til å redusere grensen for detektering på 1 CTC.

Reproduserbarhet:

a. System-reproduserbarhet med CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Control

Tre separate CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Control-prøver ble preparert og prosessert hver dag i over 30 dager, med metoden "long run" i NCCLS retningslinje EP5-A2. Hver engangs prøveflaske inneholder en lav og en høy konsentrasjon av celler fra en fast cellelinje som er blitt forhåndsfarget med to forskjellige fluorokromer. Sammendrag av statistikk for de høye og lave kontrollcellene er presentert under.

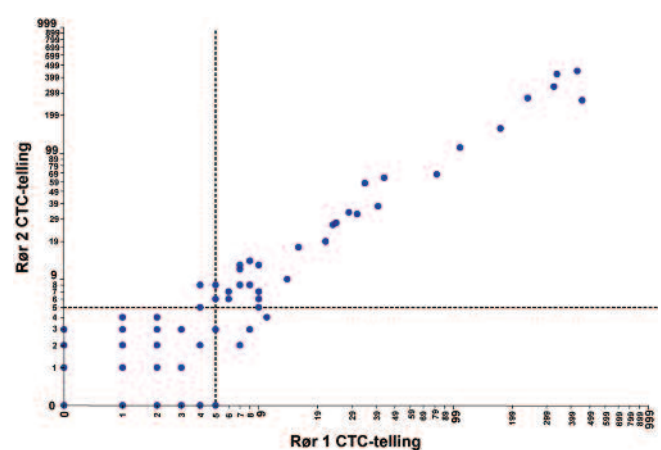
Tabell 5. Sammendrag av presisjonsanalyser

	Lav	Høy
N	99	99
Middels celletelling	48	969
Total presisjon standardavvik (S_T) % CV	18 %	5 %

b. Systemreproduserbarhet med pasientprøver Metastatisk brystkreft (MBC)

Totalt 163 duplikate blodprøver ble innsamlet fra 47 metastatiske brystkreftpasienter gjennom den kliniske studien. Disse prøvene ble prosessert på flere steder for å bestemme reproduserbarheten til CTC-målingene. Regresjonsligningen for sammenligning av disse 163 duplikate prøver var $Y = 0,98x + 0,67$, $R^2 = 0,99$. **Figur 2** viser et spredningsplott over de duplikate CTC-resultater i blod fra MBC-pasienter plottet på en logaritmisk skala, med terskelen på 5 CTC indikert med stiplede linjer.

Figur 2. Reproduserbarhet til CTC-tellinger i duplikate MBC-prøver (n=163) med gjennomsnitt på <5 eller 5 CTC per 7,5 mL med blod.

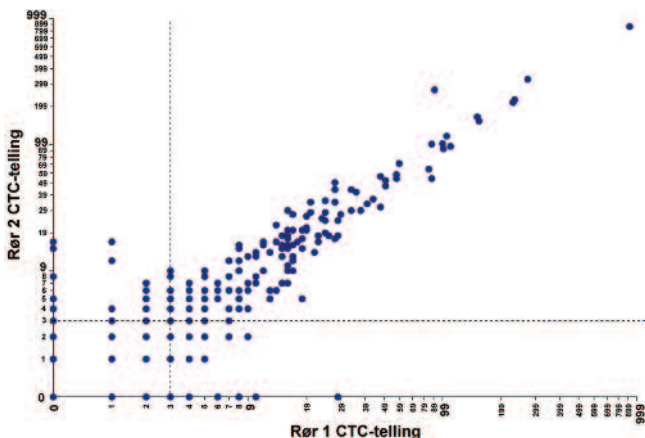


Figur 2 merknad: Det kan være mer enn ett punkt avsatt over et annet. For eksempel, på dette plottet er det 50 tilfeller (31 %) hvor begge rørene hadde 0 CTC, 18 tilfeller (11 %) hvor rør 1 hadde 0 CTC og rør 2 hadde 1 CTC, og ytterligere 18 tilfeller (11 %) hvor rør 1 hadde 1 CTC og rør 2 hadde 0 CTC.

Metastatisk kolorektalkreft (MCRC)

Totalt ble 1627 duplikate blodprøver innsamlet fra 430 MCRC-pasienter gjennom den kliniske studien. Disse prøvene ble prosessert på flere steder for å bestemme reproduserbarheten til CTC-målingene. Regresjonsligningen for sammenligning av disse 1627 duplikate prøver var $Y = 0,98x + 0,18$, $R^2 = 0,96$. **Figur 3** viser et spredningsplott over de duplikate CTC-resultater i blod fra MCRC-pasienter plottet på en logaritmisk skala, med terskelen på 3 CTC indikert med stiplede linjer.

Figur 3. Reproduserbarhet til CTC-tellinger i duplikate MCRC-prøver (n=1627) med gjennomsnitt på <3 eller ≥3 CTC per 7,5 mL med blod.



Figur 3 merknad: Det kan være mer enn ett punkt avsatt over et annet. For eksempel, på dette plottet er det 975 tilfeller (60 %) hvor begge rørene hadde 0 CTC, 116 tilfeller (7 %) hvor rør 1 hadde 0 CTC og rør 2 hadde 1 CTC, og ytterligere 109 tilfeller (7 %) hvor rør 1 hadde 1 CTC og rør 2 hadde 0 CTC.

Variasjonen i CTC-telling fra rør til rør i blodprøver fra metastatisk bryst- og kolorektalkreftpasienter er vist i **figur 2 og 3**. Fordelingen av sjeldne hendelser (som tumorceller) innenfor et gitt volum er tilfeldig og uavhengig av celle- eller sykdomstype. Dette karakteriseres best av Poisson-fordelingen – en matematisk metode brukt til modelleringssystemer hvor sannsynligheten for at en hendelse inntreffer er svært lav, men antallet muligheter for at en slik hendelse inntreffer er stor.⁵ For rør med svært få prostata-CTC er det rimelig å forvente variasjon i resultater lik den som er vist i **figur 2 og 3**. Siden de to tidligere studiene av MBC- og MCRC-pasienter viste nesten identiske resultater, ble ikke en sammenligning fra rør til rør med CTC-tellinger i blodprøver fra metastatisk prostatakreftpasienter utført under klinisk test av CELLSEARCH® CTC-prostata. Likevel demonstrerte resultater av en uavhengig studie ved bruk CELLSEARCH®-teknologien gjennomført ved Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ingen systematisk variasjon fra sted til sted eller rør til rør i CTC-tellinger over en serie på 0 til 1192 CTC per rør i pasienter med metastatisk prostatakreft.⁴

BIBLIOGRAFI

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, Lijja H, Heller G, Fleisher M and Scher HI. "Circulating Tumor Cell Analysis in Patients with Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer", Clinical Cancer Research, Vol 13 No.7: 2023-2029, (2007).
5. Tibbe A.G.J, Miller C.M and Terstappen LWMM "Statistical Considerations for Enumeration of Circulating Tumor Cells", Cytometry Part A 71a:154-162 (2007).

REF 7900001
16 Test Kit



**Circulating Tumor Cell-kit
(Epitel)**

RESULTATER FRA KLINISKE TESTER

Innholdsfortegnelse

1 Metastatisk brystkreft (MBC) -pasienter	5
1.1 CTC-frekvenser	5
1.2 Analyse av progresjonsfri overlevelse (PFS) for MBC-pasienter	6
1.2.1 PFS ved bruk av grunnlinje CTC-resultater	6
1.2.2 PFS ved bruk av oppfølging av CTC-resultater	6
1.2.3 Reduksjon eller økning i CTC forutsier økt eller redusert PFS	7
1.3 Analyse av generell overlevelse (OS) hos MBC-pasienter	8
1.3.1 OS-analyse ved bruk av grunnlinje CTC-resultater	8
1.3.2 OS ved bruk av oppfølging av CTC-resultater	9
1.3.3 Reduksjon eller økning i CTC forutsier økt eller redusert OS	9
1.3.4 Univariate Cox regresjonsanalyse hos MBC-pasienter	10
1.3.5 Multivariate Cox regresjonsanalyse hos MBC-pasienter	11
1.4 Bruk av CTC til overvåkning av klinisk status til metastatisk brystkreft	12
1.4.1 Forhold mellom overlevelse, CTC og sykdomsvurdering med bildeteknikker	12
1.4.2 CTC	12
1.4.3 Bildeteknikk	12
1.4.4 Forholdet mellom overlevelse iht. bildeteknikk og CTC	13
1.4.5 Konkordanser mellom CTC og radiologisk overvåkning	15
1.4.6 CTC som et supplement til bildeteknikk	17
1.5 Variabilitet av CTC- og radiologiske vurderinger	18
1.5.1 CTC	18
1.5.2 Bildeteknikk	18
2 Pasienter med metastatisk kolorektalkreft (MCRC)	18
2.1 CTC-frekvenser	19
2.2 Analyse av progresjonsfri overlevelse (PFS) hos MCRC-pasienter	20
2.2.1 PFS ved bruk av grunnlinje CTC-resultater	20
2.2.2 PFS ved bruk av oppfølging av CTC-resultater	20
2.2.3 Reduksjon eller økning i CTC forutsier økt eller redusert PFS	21
2.3 Analyse av generell overlevelse (OS) hos MCRC-pasienter	22
2.3.1 OS-analyse ved bruk av grunnlinje CTC-resultater	22
2.3.2 OS ved bruk av oppfølging av CTC-resultater	23
2.3.3 Reduksjon eller økning i CTC forutsier økt eller redusert OS	23
2.3.4 Univariate Cox regresjonsanalyse hos MCRC-pasienter	24
2.3.5 Multivariate Cox regresjonsanalyse hos MCRC-pasienter	25
2.4 Bruk av CTC til overvåkning av klinisk status til metastatisk kolorektalkreft	26
2.4.1 Forhold mellom overlevelse, CTC og sykdomsvurdering med bildeteknikker	26
2.4.2 CTC	27
2.4.3 Bildeteknikk	27
2.4.4 Forholdet mellom overlevelse iht. bildeteknikk og CTC	27
2.4.5 Konkordanser mellom CTC og radiologisk overvåkning hos MCRC pasienter	29
2.4.6 CTC som et supplement til bildeteknikk	30
3 Pasienter med metastatisk prostatakreft (MPC)	31
3.1 CTC-frekvenser	32
3.2 Analyse av progresjonsfri overlevelse (PFS) hos MPC-pasienter	33
3.2.1 PFS ved bruk av grunnlinje CTC-resultater	33
3.2.2 PFS ved bruk av oppfølging av CTC-resultater	34
3.2.3 Reduksjon eller økning i CTC forutsier økt eller redusert PFS	34

3.3 Analyse av generell overlevelse (OS) hos MPC-pasienter	35
3.3.1 OS-analyse ved bruk av grunnlinje CTC-resultater	35
3.3.2 OS ved bruk av oppfølging av CTC-resultater	36
3.3.3 Reduksjon eller økning i CTC forutsier økt eller redusert OS	37
3.3.4 Univariate Cox regresjonsanalyse hos MPC-pasienter	38
3.3.5 Multivariate Cox regresjonsanalyse hos MPC-pasienter	39
3.4 Bruk av CTC til overvåkning av klinisk status hos pasienter med metastatisk prostatakreft	41
3.4.1 Forhold mellom overlevelse, CTC-er og sykdomsvurdering med PSA	41
3.4.2 Konkordanser mellom endringer i CTC og PSA hos MPC-pasienter	42
3.4.3 CTC-nivåer og PSA-reduksjon kombinert for å forutsi OS hos MPC-pasienter	44
List of Tables	
Tabell 1: MBC-pasientdemografi	5
Tabell 2: Progresjonsfri overlevelse (PFS) for MBC-pasienter med <5 eller ≥5 CTC på forskjellige tidspunkter	7
Tabell 3: Generell overlevelse (OS) for MBC-pasienter med <5 eller ≥5 CTC på forskjellige tidspunkter	9
Tabell 4: Univariate Cox regresjonsanalyse hos MBC-pasienter	11
Tabell 5: Multivariate Cox regresjonsanalyse av progresjonsfri overlevelse hos MBC-pasienter	11
Tabell 6: Multivariate Cox regresjonsanalyse av generell overlevelse hos MBC-pasienter	12
Tabell 7: OS hos MBC-pasienter med CTC-vurdering omtrent én måned etter initiering av behandling og innenfor én måned for den radiologiske vurderingen	14
Tabell 8: MBC pasientvis sammenligning av CTC og bildeteknikk	16
Tabell 9: MBC observasjonsvis sammenligning av CTC og bildeteknikk	16
Tabell 10: MBC pasientvis sammenligning av CTC og bildeteknikk	17
Tabell 11: Variabilitet til radiologisk og CTC-vurderinger hos MBC-pasienter	18
Tabell 12: MCRC-pasientdemografi	19
Tabell 13: Eksklusjoner fra analyser av progresjonsfrihet og generell overlevelse hos MCRC-pasienter	19
Tabell 14: Progresjonsfri overlevelse (PFS) hos MCRC-pasienter med <3 eller ≥3 CTC på forskjellige tidspunkter	21
Tabell 15: Generell overlevelse (OS) hos MCRC-pasienter med <3 eller ≥3 CTC på forskjellige tidspunkter	23
Tabell 16: Univariate Cox regresjonsanalyse hos MCRC-pasienter	25
Tabell 17: Multivariate Cox regresjonsanalyse hos MCRC-pasienter	26
Tabell 18: OS hos MCRC-pasienter med CTC-vurdering omtrent én måned etter initiering av behandling og innenfor én måned for den radiologiske vurderingen	28
Tabell 19: MCRC pasientvis sammenligning av CTC og bildeteknikk	29
Tabell 20: MCRC observasjonsvis sammenligning av CTC og bildeteknikk	30
Tabell 21: MCRC pasientvis sammenligning av CTC og bildeteknikk	30
Tabell 22: MPC-pasientdemografi	32
Tabell 23: Eksklusjoner fra PFS- og OS-analyser hos MPC-pasienter	33
Tabell 24: Progresjonsfri overlevelse (PFS) hos MPC-pasienter med <5 eller ≥5 CTC på forskjellige tidspunkter	34
Tabell 25: Generell overlevelse (OS) hos MPC-pasienter med <5 eller ≥5 CTC på forskjellige tidspunkter	37
Tabell 26: Univariate Cox regresjonsanalyse hos MPC-pasienter	39
Tabell 27: Multivariate Cox regresjonsanalyse hos MPC-pasienter	40
Tabell 28: Sammenligning av median OS mellom gunstige og ugunstige grupper for CTC og PSA-reduksjon.	42
Tabell 29: MPC pasientvis sammenligning av CTC og 30 % PSA-reduksjon ved 2–5 uker	43
Tabell 30: MPC pasientvis sammenligning av CTC og 30 % PSA-reduksjon ved 13–20 uker	43
Tabell 31: MPC observasjonsvis sammenligning av CTC og 30 % PSA-reduksjon	43

Liste over figurer

Figur 1: PFS hos MBC-pasienter med <5 eller ≥5 CTC ved grunnlinje (N=177).....	6
Figur 2: PFS hos MBC-pasienter med <5 eller ≥5 CTC ved forskjellige tider for oppfølging	7
Figur 3: En reduksjon i CTC til under 5 etter initiering av behandlingen forutsier lengre PFS hos MBC-pasienter.....	8
Figur 4: OS til MBC-pasienter med <5 eller ≥5 CTC ved grunnlinje (N=177).....	8
Figur 5: OS hos MBC-pasienter med <5 eller ≥5 CTC ved forskjellige tider for oppfølging.	9
Figur 6: En reduksjon i CTC til under 5 etter initieringen av behandlingen, forutsier lengre OS, mens en økning i CTC-tellingen til 5 eller høyere forutsier kortere OS hos MBC-pasienter.....	10
Figur 7: Korrelasjon av radiologisk- og CTC-vurdering med OS: OS hos MBC-pasienter med NPD eller PD ved 1. oppfølgings-bildeteknikkstudie (N=138)	14
Figur 8: Korrelasjon av radiologisk- og CTC-vurdering med OS: OS hos MBC-pasienter med <5 eller 5 CTC ved første oppfølging etter initiering av behandling (N=138).....	15
Figur 9: Korrelasjon av radiologisk- og CTC-vurdering med OS: OS hos MBC-pasienter med <5 eller 5 CTC i løpet av ±1 måned til 1. oppfølgings-bildeteknikkstudie (N=138)	15
Figur 10: OS hos MBC-pasienter i gruppene 1, 2, 3 og 4 ved bruk av 1. oppfølging av CTC-vurdering etter initiering av behandlingen (n=138) og sykdomsstatus bestemt ved 1. oppfølging med bildeteknikkstudie	17
Figur 11: PFS hos MCRC-pasienter med <3 eller ≥3 CTC ved grunnlinje (N=413).....	20
Figur 12: PFS hos MCRC-pasienter med <3 eller ≥3 CTC ved forskjellige tider for oppfølging.....	21
Figur 13: En reduksjon i CTC til under 3 etter initiering av behandlingen forutsier lengre PFS hos MCRC-pasienter	22
Figur 14: OS hos MCRC-pasienter med <3 eller ≥3 CTC ved grunnlinje (N=413).	22
Figur 15: OS hos MCRC-pasienter med <3 eller ≥3 CTC ved forskjellige tider for oppfølging.....	23
Figur 16: En reduksjon i CTC til under 3 etter initieringen av behandlingen forutsier lengre OS, mens en økning i CTC-tellingen til 3 eller høyere forutsier kortere OS hos MCRC-pasienter.	24
Figur 17: Korrelasjon av radiologisk- og CTC-vurdering med OS: OS hos MCRC-pasienter med NPD eller PD ved 1. oppfølgings-bildeteknikkstudie (N=402)	28
Figur 18: Korrelasjon av radiologisk- og CTC-vurdering med OS: OS hos MCRC-pasienter med <3 eller ≥3 CTC ved 1. oppfølging etter initiering av behandling (N=320)	28
Figur 19: Korrelasjon av radiologisk- og CTC-vurdering med OS: OS hos MCRC-pasienter med <3 eller ≥3 CTC i løpet av ±1 måned av 1. oppfølgings-bildeteknikkstudie eller død (N=364)	29
Figur 20: OS hos MCRC-pasienter i gruppene 1, 2, 3 og 4 ved bruk CTC 3–5 uker etter initiering av behandlingen (n=320) og sykdomsstatus bestemt ved 1. oppfølging med bildeteknikkstudie	31
Figur 21: PFS hos MPC-pasienter med <5 eller ≥5 CTC ved grunnlinje (N=219)	33
Figur 22: PFS hos MPC-pasienter med <5 eller ≥5 CTC ved forskjellige tider for oppfølging.....	34
Figur 23: En reduksjon i CTC under 5 etter initiering av behandlingen forutsier lengre PFS hos MPC-pasienter.....	3
Figur 24: OS hos MPC-pasienter med <5 eller ≥5 CTC ved grunnlinje (N = 219).....	36
Figur 25: OS hos MPC-pasienter med <5 eller ≥5 CTC ved forskjellige tider for oppfølging.	36
Figur 26: En reduksjon i CTC til under 5 etter initieringen av behandlingen forutsier lengre OS, mens en økning i CTC-tellingen til 5 eller høyere forutsier kortere OS hos MPC-pasienter.....	37
Figur 27: OS hos MPC-pasienter 2–5 uker etter initiering av behandlingen	41
Figur 28: OS hos MPC-pasienter 6–8 uker etter initiering av behandlingen	41
Figur 29: OS hos MPC-pasienter 9–12 uker etter initiering av behandlingen	42
Figur 30: OS hos MPC-pasienter 13–20 uker etter initiering av behandlingen	42
Figur 31: CTC-nivåer og PSA-enderinger kombinert for å forutsi OS 2–5 uker (panel A), 6–8 uker (panel B), 9–12 uker (panel C) og 13–20 uker (panel D) etter initiering av behandlingen	44-45

1 Metastatisk brystkreft (MBC) -pasienter

En prospektiv klinisk test ved flere sentre ble gjennomført for å bestemme om antallet CTC forutsier sykdomsprogresjon og overlevelse. Pasienter med metastatisk brystkreft med målbar sykdom (N=177) som starter en ny behandlingslinje ble tatt inn. Kliniske data ble analysert ut fra hensikt om behandling. Pasientdemografiinformasjon er presentert i **Tabell 1**.

Tabell 1: MBC-pasientdemografi

Kategori		N=177 pasienter
Alder ved grunnlinje	Middel ± std. avvik Median	58 ± 13 58
	Beskrivelse av kategorier	Antall personer (% av total)
Trinn	1	26 (15%)
	2	92 (52%)
	3	26 (15%)
	4	20 (11%)
	Ukjent	13 (7%)
Rase	Hvit	153 (86%)
	Sort	14 (8%)
	Latinsk	7 (4%)
	Ukjent	3 (2%)
Grunnlinje ECOG-score	0	82 (46%)
	1	72 (41%)
	2	18 (10%)
	Ukjent	5 (3%)
Sykdomssted	Innvoller	152 (86%)
	Bein	153 (86%)
ER/PR	+	121 (68%)
	-	54 (31%)
	Ukjent	2 (1%)
HER2	0	91 (51%)
	1+	12 (7%)
	2+	18 (10%)
	3+	27 (15%)
	Ukjent	29 (17%)
Behandlingslinje	1.-linje	82 (46%)
	2.-linje	26 (15%)
	≥ 3.-linje	67 (38%)
	Ukjent	2 (1%)
Behandlingstype	Kjemo (Ch)	74 (42%)
	Endokrin (En)	45 (25%)
	Måltrettet (Ta)	9 (5%)
	Ch/En	10 (6%)
	Ch/Ta	23 (13%)
	En/Ta	7 (4%)
	Ch/En/Ta	2 (1%)
	Forskjellig	2 (1%)
	Ukjent	5 (3%)

Grunnlinje CTC-telling ble bestemt før initiering av en ny behandlingslinje. Oppfølgings-CTC-tellinger ble bestemt etter initiering av behandlingen ved omtrent 3 til 4 ukers intervaller. For grunnlinjeanalysen ble progresjonsfri overlevelse (PFS) målt fra tiden for grunnlinje-blodprøve til progresjonsdiagnose ved CT-skanninger og/eller kliniske tegn og symptomer, og generell overlevelse (OS) ble målt fra grunnlinjetidspunktets blodprøve til dødstidspunkt. For oppfølgingsanalysene ble PFS målt fra tiden for oppfølgingsblodprøve til diagnose av progresjon eller død, og OS ble målt fra tiden for oppfølgingsblodprøve til dødstidspunkt.

1.1 CTC-frekvenser

CTC-resultatene innhentet fra oppfølgingsblodprøvene ved 3–5 uker, 6–8 uker, 9–12 uker og 13–20 uker etter initieringen av behandlingen, ble klassifisert å være gunstige (<5 CTC) eller ugunstige (≥5 CTC). Hvis mer enn ett CTC-resultat ble innhentet innenfor de bestemte oppfølgingstidspunktene, ble CTC-resultatet fra blodprøven lengst unna grunnlinjeblodprøven benyttet.

Av det totale MBC-pasientantallet på 177, var 23 ikke evaluerbare ved første oppfølging. Av disse 23 pasientene døde ti pasienter før en oppfølgingsblodprøve kunne bli innhentet, ni pasienter hadde progresjon før en oppfølgingsblodprøve og fire manglet ved oppfølging. Det er verdt å merke seg at alle de ti pasientene som døde, hadde ≥5 til ekstremt høye CTC-tellinger ved grunnlinjen (CTC-tellinger 9, 11, 15, 24, 111, 126, 301, 1143, 4648 og 23 618). Av de 154 pasientene som var tilgjengelige for oppfølging, hadde henholdsvis 132, 99, 129 og 85 pasienter en blodprøve ved 3–5, 6–8, 9–14 og 15–20 uker etter initiering av behandling.

Tabell 3 gir et sammendrag av det totale antallet og prosenten av pasienter med ugunstig CTC i den kliniske testen for generell overlevelse som avviker fra antallet og prosenten av pasienter for progresjonsfri overlevelse vist i.

Tabell 2. Forskjellen i antall pasienter på ethvert tidspunkt mellom de to tabellene skyldes progresjon til noen av pasientene før blodprøven. Forskjellen i antall pasienter innenfor tabellene skyldes antallet pasienter med blodprøver og evaluerbare CTC-resultater ved hvert tidspunkt.

1.2 Analyse av progresjonsfri overlevelse (PFS) for MBC-pasienter

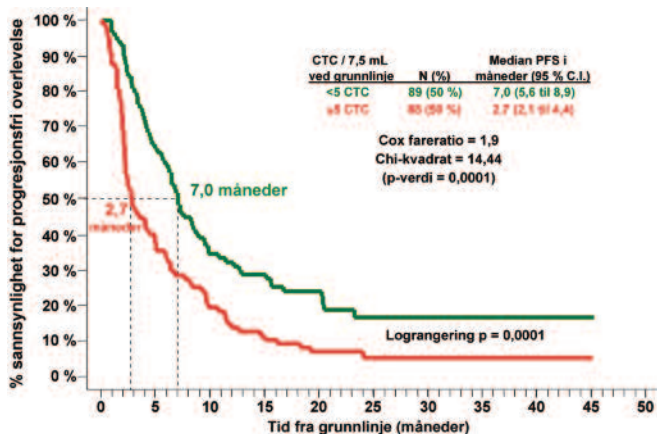
1.2.1 PFS ved bruk av grunnlinje CTC-resultater

Alle 177 MBC-pasientene fikk gjennomført en grunnlinje CTC-test. For Kaplan-Meier-analyse ble pasientene segmentert inn i to grupper basert på sin CTC-telling ved grunnlinjen:

- Den gunstige gruppen (N=89), representert i **grønt**, besto av pasienter med <5 CTC.
- Den ugunstige gruppen (N=88), representert i **rødt**, besto av pasienter med ≥5 CTC.

Median PFS var signifikant lengre i den gunstige gruppen sammenlignet med den ugunstige gruppen (henholdsvis 7,0 og 2,7 måneder). Disse resultatene er illustrert i **Figur 1**.

Figur 1: PFS hos MBC-pasienter med <5 eller ≥5 CTC ved grunnlinje (N=177).

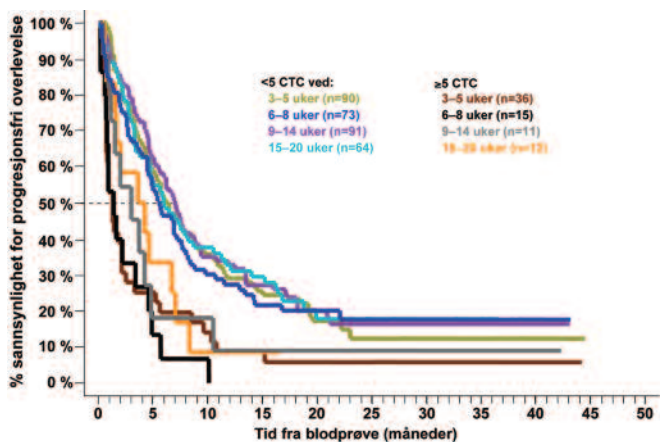


1.2.2 PFS ved bruk av oppfølging av CTC-resultater

For Kaplan-Meier-analyse ble MBC-pasientene segmentert i to grupper basert på deres CTC-telling ved hver av de forskjellige oppfølgingsblodprøvene. Begge pasientgruppene ved hver av de forskjellige oppfølgingsblodprøvetidspunktene etter initiering av behandlingen for PFS er illustrert i **Figur 2**. PFS-tider ble beregnet fra tidspunktet for hver blodprøve, og alle pasienter som viser tegn på progresjon før en bestemt blodprøve, ble ekskludert fra analysen av denne og alle følgende oppfølgingsblodprøver. **Figur 2** illustrerer evnen til CTC, i pasienter med <5 og ≥5 CTC 3–5 uker, 6–8 uker, 9–14 uker og 15–20 uker etter initiering av behandlingen, til å forutsi tidspunktet for klinisk progresjon i 177 pasienter med metastatisk brystkreft.

- Den gunstige gruppen, representert i **olivengrønt, blått, fiolett** og **cyan**, besto av pasienter med <5 CTC,
- Den ugunstige gruppen, representert i **brunt, sort, grått** og **oransje**, besto av pasienter med ≥5 CTC.

Figur 2: PFS hos MBC-pasienter med <5 eller ≥5 CTC ved forskjellige tider for oppfølging



Tabell 2 gir et sammendrag av resultatene til PFS-analysen ved bruk av CTC-nivåene og en terskel på ≥5 CTC/7,5 mL ved hver av de forskjellige blodprøvetidspunktene.

Tabell 2: Progresjonsfri overlevelse (PFS) for MBC-pasienter med <5 eller 5 CTC på forskjellige tidspunkter

1	2	3	4		6
Prøvetakingstid etter Tx initiering	N	≥ 5 CTC	Median PFS i måneder (95 % CI)		Log-rangering p-verdi
			<5 CTC	≥ 5 CTC	
Grunnlinje	117	88 (50 %)	7,0 (5,6 til 8,9)	2,7 (2,1 til 4,4)	0,0001
3-5 uker	126	36 (29 %)	6,1 (4,7 til 8,6)	1,3 (0,7 til 2,1)	<0,0001
6-8 uker	88	15 (17 %)	5,6 (4,5 til 7,6)	1,4 (0,6 til 3,4)	0,0001
9-14 uker	102	11 (11 %)	7,0 (5,1 til 8,8)	3,0 (0,9 til 4,8)	0,0251
15-20 uker	76	12 (16 %)	5,9 (3,8 til 8,7)	3,6 (0,7 til 7,0)	0,0610

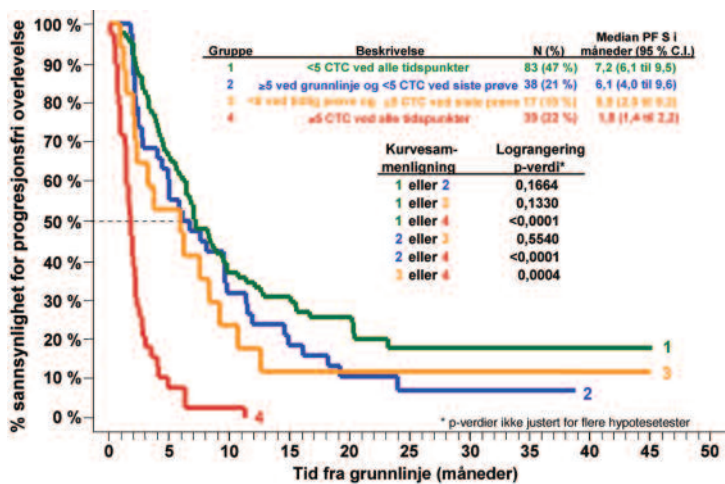
Som illustrert i **Figur 2** og **Tabell 2**, hadde pasienter med elevert CTC (≥5 CTC/7,5 mL fullblod) på ethvert tidspunkt en mye høyere sannsynlighet for hurtig progresjon enn dem med <5 CTC. **Tabell 2** kolonne 4 viser median PFS-tider for pasientene med <5 CTC rangert fra 5,6 til 7,0 måneder, og var vesentlig lengre enn median PFS-tider for pasientene med ≥5 CTC, som var rangert fra 1,3 til 3,6 måneder (kolonne 5).

1.2.3 Reduksjon eller økning i CTC forutsier økt eller redusert PFS

Utløpte PFS-tider ble beregnet fra grunnlinjebloodprøven. For Kaplan-Meier-analyse (**Figur 3**) ble MBC-pasienter segmentert i fire grupper basert på sine CTC-tellinger ved grunnlinje, 3–5 uker, 6–8 uker, 9–14 uker og 15–20 uker etter initiering av behandlingen:

- Gruppe 1 (**grønn** kurve), 83 (47 %) pasienter med <5 CTC ved alle tidspunkter for blodprøver. Fem (6 %) av disse pasientene hadde kun en grunnlinjebloodprøve mens to (2 %) hadde en enkelt blodprøve mellom sin første og siste blodprøve som hadde ≥5 CTC;
- Gruppe 2 (**blå** kurve), 38 (21 %) pasienter med ≥5 CTC for initiering av behandling, men som hadde gått ned til <5 CTC på tidspunkt for sin siste blodprøve;
- Gruppe 3 (**oransje** kurve), 17 (10 %) pasienter med <5 CTC ved en tidlig prøve (grunnlinje, 3–5 uker og/eller 6–8 uker), men som hadde en økning til ≥5 CTC på tidspunktet for siste blodprøve;
- Gruppe 4 (**rød** kurve), 39 (22 %) pasienter med ≥5 CTC ved alle tidspunkter for blodprøver. Ti (26 %) av disse pasientene hadde kun en grunnlinjebloodprøve.

Figur 3: En reduksjon i CTC til under 5 etter initiering av behandlingen forutsier lengre PFS hos MBC-pasienter



Figur 3 viser at MBC-pasienter med 5 CTC på alle tidspunkter (gruppe 4) hadde den korteste median PFS, som var signifikant forskjellig sammenlignet med median PFS til gruppe 3, gruppe 2 og gruppe 1. Forskjeller mellom kurvene for de andre gruppene i denne figuren var ikke signifikante.

1.3 Analyse av generell overlevelse (OS) hos MBC-pasienter

1.3.1 OS-analyse ved bruk av grunnlinje CTC-resultater

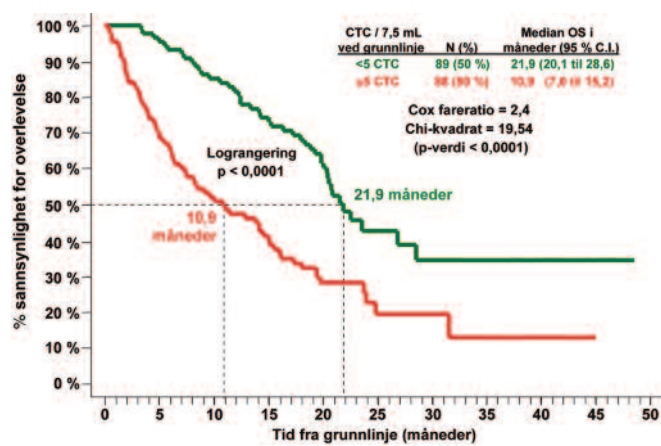
Død forekom i 109 (62 %) av de 177 MBC-pasientene, med en middels oppfølgingstid for de 68 (38 %) pasientene som fremdeles var i live på 22,7±9,4 måneder (median = 21,1, område = 4–48,6). På tidspunktet for disse analysene, var 44 (49 %) av 89 pasienter fra den gunstige gruppen (<5 CTC ved grunnlinje) sammenlignet med 65 (74 %) av 88 fra den ugunstige gruppen (5 CTC ved grunnlinje) døde.

For Kaplan-Meier-analyse ble pasientene segmentert inn i to grupper basert på sin CTC-telling ved grunnlinjen:

- Den gunstige gruppen (N=89), representert i **grønt**, besto av pasienter med <5 CTC.
- Den ugunstige gruppen (N=88), representert i **rødt**, besto av pasienter med 5 CTC.

Median OS var signifikant lengre i den gunstige gruppen sammenlignet med den ugunstige gruppen (henholdsvis 21,9 og 10,9 måneder). Disse resultatene er illustrert i **Figur 4**.

Figur 4: OS til MBC-pasienter med <5 eller 5 CTC ved grunnlinje (N=177).

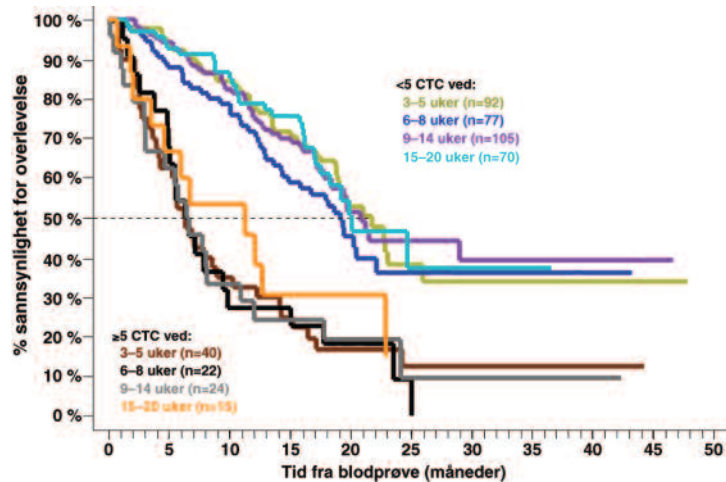


1.3.2 OS ved bruk av oppfølging av CTC-resultater

Kaplan-Meier-analyse på begge MBC-pasientgruppene ved hver av de forskjellige oppfølgingsblodprøvetidspunktene etter initiering av behandlingen er illustrert i **Figur 5**. Denne figuren illustrerer evnen hos CTC i MBC-pasienter med <5 og 5 CTC 3–5 uker, 6–8 uker, 9–14 uker og 15–20 uker etter initiering av behandlingen, til å forutsi død tidspunkt til 177 pasienter med metastatisk brystkreft. OS-tider ble beregnet fra tidspunktet for hver blodprøve.

- Den gunstige gruppen, representert i **olivengrønt, blått, fiolett og cyan**, besto av pasienter med <5 CTC
- Den ugunstige gruppen, representert i **brunt, sort, grått og oransje**, besto av pasienter med 5 CTC.

Figur 5: OS hos MBC-pasienter med <5 eller 5 CTC ved forskjellige tider for oppfølging.



Tabell 3 gir et sammendrag av resultatene til OS-analysen ved bruk av CTC-nivåene og en terskel på 5 CTC/7,5 mL ved hver av de forskjellige blodprøvetidspunktene.

Tabell 3: Generell overlevelse (OS) for MBC-pasienter med <5 eller 5 CTC på forskjellige tidspunkter

1	2	3	4	5	6
Prøvetakingstid etter Tx initiering	N	≥ 5 CTC	Median OS i måneder (95 % CI)		Log-ranger- ing p-verdi
			<5 CTC	≥ 5 CTC	
Grunnlinje	177	88 (50 %)	21,9 (20,1 à 28,6)	10,9 (7,0 à 15,2)	<0,0001
3-5 uker	132	40 (30 %)	21,7 (18,8 à 25,9)	6,2 (4,1 à 8,9)	<0,0001
6-8 uker	99	22 (22 %)	19,1 (14,2 à 22,1)	6,3 (4,8 à 9,8)	0,0001
9-14 uker	129	24 (19 %)	20,8 (17,8 à ≥ 45)	6,4 (3,0 à 10,9)	<0,0001
15-20 uker	85	15 (18 %)	20,1 (17,1 à ≥ 35)	11,3 (2,0 à 22,9)	0,0021

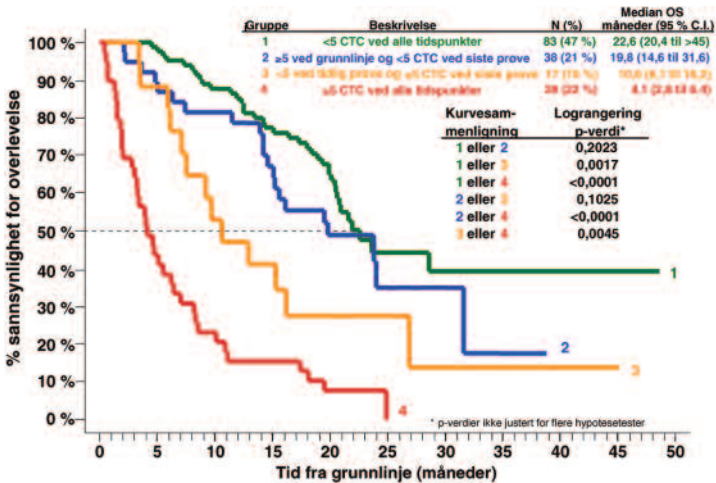
1.3.3 Reduksjon eller økning i CTC forutsier økt eller redusert OS

Utløpte OS-tider ble beregnet fra grunnlinjebloodprøven. For Kaplan-Meier-analyse (**Figur 6**) ble pasientene segmentert i fire grupper basert på sine CTC-tellinger ved grunnlinje, 3–5 uker, 6–8 uker, 9–14 uker og 15–20 uker etter initiering av behandlingen:

- Gruppe 1 (**grønn** kurve), 83 (47 %) pasienter med <5 CTC ved alle tidspunkter for blodprøver. Fem (6 %) av disse pasientene hadde kun en grunnlinjebloodprøve mens to (2 %) hadde en enkelt blodprøve mellom sin første og siste blodprøve som hadde 5 CTC;
- Gruppe 2 (**blå** kurve), 38 (21 %) pasienter med 5 CTC før initiering av behandling, men som hadde gått ned til <5 CTC på tidspunkt for sin siste blodprøve;
- Gruppe 3 (**oransje** kurve), 17 (10 %) pasienter med <5 CTC ved en tidlig prøve (grunnlinje, 3–5 uker og/eller 6–8 uker), men som hadde en økning til 5 CTC på tidspunktet for siste blodprøve;
- Gruppe 4 (**rød** kurve), 39 (22 %) pasienter med 5 CTC ved alle tidspunkter for blodprøver. Ti (26 %) av disse pasientene hadde kun en grunnlinjebloodprøve.

Figur 6 viser at MBC-pasienter som overskred terskelen på 5 CTC på noe tidspunkt etter initieringen av behandlingen, hadde en mye større mulighet for kortere generell overlevelse. Pasienter med 5 CTC på alle tidspunkter (gruppe 4) hadde den korteste median OS, som var signifikant forskjellige sammenlignet med median OS til gruppe 3, gruppe 2 og gruppe 1. Forskjellen i median overlevelse mellom gruppe 3 og gruppe 1 var også signifikant, og selv om median OS for gruppe 3 var kortere sammenlignet med gruppe 2, var ikke forskjellen statistisk signifikant. Figur 6 viser også at pasientene som hadde 5 CTC ved grunnlinjen, men som etterhvert ble redusert til <5 CTC etter initieringen av behandlingen, hadde omtrent samme risiko for død som de pasientene som aldri overskred terskelen på 5 CTC.

Figur 6: En reduksjon i CTC til under 5 etter initieringen av behandlingen, forutsier lengre OS, mens en økning i CTC-tellingen til 5 eller høyere forutsier kortere OS hos MBC-pasienter.



Som illustrert i Figur 6 og Tabell 3 i kolonnene 4 og 5, hadde MBC-pasienter med 5 CTC på noen av tidspunktene en mye høyere sannsynlighet for å dø tidligere enn dem med <5 CTC. Median OS-tider hos pasienter med <5 CTC som strakte seg fra 19,1 til 21,9 måneder, var betydelig lengre enn median OS-tider hos pasienter med 5 CTC som strakte seg fra 6,2 til 11,3 måneder.

1.3.4 Univariate Cox regresjonsanalyse hos MBC-pasienter

Følgende parametre ble analysert med univariate Cox regresjonsanalyse for å evaluere forbindelsen med PFS og OS: pasientalder (kontinuerlig), sykdomstrinn ved diagnose (1–4), tid til metastase (kontinuerlig), ECOG-status før initiering av en ny behandlingslinje (0–2), ER/PR-status (+/-), HER2/neu-status (0–3+), behandlingslinje (≥2 eller 1.), behandlingstype (kun kjemo eller hormonell / kombinasjon), grunnlinje CTC-telling (5 eller <5 CTC/7,5 mL), og oppfølgings CTC-tellinger 3–5 uker, 6–8 uker, 9–14 uker og 15–20 uker etter initiering av behandlingen (5 eller <5 CTC/7,5 mL). Tabell 4 viser resultatene av denne analysen og presenter Cox fareratio (HR) og assosiert p-verdi (Wald-test av Z-statistikk) og antallet pasienter i hver evaluering.

Tabell 4: Univariate Cox regresjonsanalyse hos MBC-pasienter

Parameter	Kategorier		Ant. MBC Pasienter	PFS-risiko fra grunnlinje		OS-risiko fra grunnlinje	
	Positiv	Negativ		HR	p-verdi	HR	p-verdi
Alder ved grunnlinje-blod-prøve	Alder i år		175	0,99	0,173	0,99	0,375
Trinn ved primær diagnose	4 eller 3 eller 2 eller 1		164	0,97	0,723	1,00	0,969
ER/PR	Positiv	Negativ	175	0,84	0,327	0,53	0,002
Her-2/neu	3+ eller 2+ eller 1+ eller 0		148	0,91	0,207	0,93	0,422
Grunnlinje ECOG-status	Tid i år		172	1,14	0,307	1,64	0,001
Tid til metastase	Yr Olarak Zaman		175	0,97	0,048	0,95	0,018
Behandlingslinje	≥ 2 ^a	1 ^a	175	1,55	0,007	1,91	0,001
Behandlingstype	Kun kjemo	H / C og/eller I	172	1,97	<0,001	2,22	<0,001
Grunnlinje CTC-antall	≥ 5	<5	177	1,85	<0,001	2,36	<0,001
3–5 uker CTC-antall	≥ 5	<5	132	2,52	<0,001	3,30	<0,001
6–8 uker CTC-antall	≥ 5	<5	99	3,57	<0,001	2,87	<0,001
9–14 uker CTC-antall	≥ 5	<5	129	2,89	<0,001	3,64	<0,001
15–20 uker CTC-antall	≥ 5	<5	85	1,86	0,041	2,85	0,004

H / C / og/eller I – hormonell eller immunoterapi alene eller kombinasjon av hormonell og/eller kjemo og/eller immunoterapi

1.3.5 Multivariate Cox regresjonsanalyse hos MBC-pasienter

Multivariate Cox regresjonsanalyse ble utført for MBC-pasienter for å evaluere den uavhengige forutsigelsesevnen for CTC-telling ved å justere for virkningene av de kjente viktige kliniske faktorer som er statistisk signifikante i univariate-analysen. CTC ble funnet å være sterke indikatorer for PFS (Tabell 5) og OS (Tabell 6).

Tabell 5: Multivariate Cox regresjonsanalyse av progresjonsfri overlevelse hos MBC-pasienter

Variabel	N	Fareratio	P-verdi
Grunnlinje CTC (<5 eller 5)	172	1,69	0,001
Tid til metastase (år)		0,98	0,154
Behandlingslinje (1. eller 2.)		1,52	0,013
Behandlingstype (hormonell/annen eller kun kjemo)		1,74	0,001
3–5 uker oppfølgings-CTC (<5 eller 5)	132	2,32	<0,001
Tid til metastase (år)		0,97	0,166
Behandlingslinje (1. eller 2.)		1,68	0,008
Behandlingstype (hormonell/annen eller kun kjemo)		1,50	0,060
6–8 uker oppfølgings-CTC (<5 eller 5)	99	2,92	<0,001
Tid til metastase (år)		0,93	0,023
Behandlingslinje (1. eller 2.)		1,36	0,175
Behandlingstype (hormonell/annen eller kun kjemo)		1,90	0,005
9–14 uker oppfølgings-CTC (<5 eller 5)	129	2,23	0,002
Tid til metastase (år)		0,97	0,170
Behandlingslinje (1. eller 2.)		1,48	0,061
Behandlingstype (hormonell/annen eller kun kjemo)		1,73	0,007
15–20 uker oppfølgings-CTC (<5 eller 5)	85	1,58	0,140
Tid til metastase (år)		0,96	0,064
Behandlingslinje (1. eller 2.)		1,80	0,018
Behandlingstype (hormonell/annen eller kun kjemo)		1,66	0,049

Tabell 6: Multivariate Cox regresjonsanalyse av generell overlevelse hos MBC-pasienter

Variabel	N	Fareratio	P-verdi
Grunnlinje CTC (<5 eller 5)	170	2,62	<0,001
ER/PR (negativ eller positiv)		0,57	0,016
Grunnlinje ECOG-status (2 eller 1 eller 0)		1,58	0,001
Tid til metastase (år)		0,97	0,078
Behandlingslinje (1. eller 2.)		2,33	<0,001
Behandlingstype (hormonell/annen eller kun kjemo)		1,78	0,006
3–5 uker oppfølgings-CTC (<5 eller 5)	130	3,78	<0,001
ER/PR (negativ eller positiv)		0,51	0,020
Grunnlinje ECOG-status (2 eller 1 eller 0)		1,69	0,001
Tid til metastase (år)		0,96	0,142
Behandlingslinje (1. eller 2.)		2,30	0,001
Behandlingstype (hormonell/annen eller kun kjemo)		1,72	0,026
6–8 uker oppfølgings-CTC (<5 eller 5)	99	2,88	0,001
ER/PR (negativ eller positiv)		0,58	0,062
Grunnlinje ECOG-status (2 eller 1 eller 0)		1,32	0,173
Tid til metastase (år)		0,94	0,135
Behandlingslinje (1. eller 2.)		2,51	0,001
Behandlingstype (hormonell/annen eller kun kjemo)		2,33	0,003
9–14 uker oppfølgings-CTC (<5 eller 5)	129	4,14	<0,001
ER/PR (negativ eller positiv)		0,39	0,002
Grunnlinje ECOG-status (2 eller 1 eller 0)		1,57	0,016
Tid til metastase (år)		0,98	0,388
Behandlingslinje (1. eller 2.)		2,21	0,003
Behandlingstype (hormonell/annen eller kun kjemo)		2,28	0,003
15–20 uker oppfølgings-CTC (<5 eller 5)	85	3,44	0,006
ER/PR (negativ eller positiv)		0,38	0,024
Grunnlinje ECOG-status (2 eller 1 eller 0)		1,33	0,321
Tid til metastase (år)		0,94	0,150
Behandlingslinje (1. eller 2.)		3,43	0,001
Behandlingstype (hormonell/annen eller kun kjemo)		1,67	0,166

1.4 Bruk av CTC til overvåking av klinisk status til metastatisk brystkreft

1.4.1 Forhold mellom overlevelse, CTC og sykdomsvurdering med bildeteknikker

Radiologisk bildeteknikk er en av de primære metodene for å bestemme sykdomsstatus og respons på behandling av metastatiske brystkreftpasienter. For å etablere forholdet til den kliniske statusen bestemt av bildeteknikker og CTC, ble CTC målt på to forskjellige tidspunkter og bilderesultater sammenlignet 1) med den faktiske kliniske generelle overlevelsen til slutt og 2) med hverandre.

1.4.2 CTC

Tidligere data har vist at MBC-pasienter med 5 CTC / 7,5 mL med blod ved alle etterfølgende oppfølgingsbesøk etter initiering av behandlingen, hadde en større sannsynlighet for progressiv sykdom og redusert generell overlevelse sammenlignet med pasienter med <5 CTC / 7,5 mL med blod. CTC-resultatene innhentet ved første oppfølging etter initiering av behandlingen og CTC-resultatene innhentet i løpet av ± en måned av bildeteknisk studie, ble klassifisert som <5 CTC og 5 CTC. Hvis mer enn én CTC-verdi ble innhentet i løpet av ± én måned av bildeteknisk studie, ble CTC-resultatet innhentet nærmest datoen for bildeteknisk studie benyttet.

1.4.3 Bildeteknikk

Alle bildeteknikker var i samsvar med standardene til Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM). Ved bruk av standardiserte digitale bilder, klassifiserte to ekspertradiologer (lesere), som arbeider hver for seg og uten tilgang til klinisk informasjon, hver oppfølgingssykdomsvurdering (totalt 231 bildeteknikkstudier) fra 138 pasienter med målbar sykdom som ubestemmelig (I), stabil sykdom (S), partiell respons (PR) eller progressiv lidelse (PD) i henhold til de bi-dimensjonelle kriteriene til World Health Organization (WHO). Målbar sykdom ble definert

som forekomst av minst én lesjon 2 cm i sin lengste dimensjon. Leserne identifiserte opp til åtte lesjoner per pasient per tidspunkt ved å beskrive den lengste dimensjonen til lesjonen og den lengste perpendikulære dimensjonen. Disse to dimensjonene ble multiplisert og "kryssproduktet" ble rapportert. Summerte målinger for kryssproduktene ble beregnet, og prosentvis endring fra forrige tidspunkt ble bestemt. Selv om alle pasientene hadde målbar sykdom, ble ikke-målbare lesjoner (som fremdeles kunne detekteres radiologisk) inkludert i bestemmelsen av pasientens status som beskrevet i WHO-retningslinjene. Progressiv sykdom ble definert som en >25 % økning i summen av alle lesjoner eller framspring av en ny målbar eller ikke-målbar lesjon. Partiell respons ble definert som en reduksjon i summen av alle lesjoner på 50 % og ingen nye lesjoner.

Radiologiske tolkninger fra de to ekspertradiologene ble klassifisert som følger:

- S og PR ble begge ansett å reflektere ikke-progressiv sykdom (NPD)
- PD ble ansett å reflektere progressiv sykdom
- I situasjoner hvor en av radiologene vurderte en klassifisering som ubestemmelig (I), men den andre radiologen vurderte en klassifisering som S, PR eller PD, ble klassifiseringen til den siste radiologen brukt til sammenligning med CTC (n=11)
- Når begge radiologene vurderte en klassifisering som ubestemmelig (I), ble ikke dataene brukt til sammenligning med CTC (n=3)
- En tredje, uavhengig radiolog avgjorde uenigheter mellom de to primære leserne vedrørende PD og NPD (n=27)
- I situasjoner hvor den tredje radiologen vurderte en klassifisering som ubestemmelig (I), ble ikke dataene brukt til sammenligning med CTC (n=2)
- I serier med bildeteknikkstudier ble radiologieresultater som var mindre enn én måned fra en tidligere tabulert observasjon, ikke benyttet (n=1).

1.4.4 Forholdet mellom overlevelse ihht. bildeteknikk og CTC

Separate Kaplan-Meier-analyser ble utført for å sammenligne generell overlevelse hos MBC-pasienter i de gunstige (<5 CTC) og ugunstige (5 CTC) gruppene ved bruk av CTC-resultater ved to forskjellige tidspunkter og første oppfølgings bildeteknikkstudie. Bruk av resultater fra den første oppfølgings-bildeteknikkstudien gjennomført 10,1±5,1 uker (median = 9,0 uker) etter initiering av behandling (dvs. grunnlinje-blodprøve), var median overlevelse hos de 96 (70 %) pasientene bestemt ved bildeteknologi å være NPD, 23,8 måneder (95 % CI 20,4 til 28,6) (**Figur 7, Tabell 7**). For de 42 (30 %) pasientene som ved bildeteknikk ble vurdert å være PD, var median overlevelse 12,9 måneder (95 % CI 7,1 til 19,3).

For CTC ved første oppfølgingsblodprøve, gjennomført 4,3 ±2,5 uker (median = 4,0 uker) etter initiering av behandling, var median overlevelse av 104 (75 %) pasienter med gunstige CTC-resultater (<5 CTC) 21,9 måneder (95 % CI 20,4 til 26,9) (**Figur 8, Tabell 7**). Trettifire (34) pasienter (25 %) med ugunstige CTC-resultater (5 CTC) hadde en median overlevelse på 8,3 måneder (95 % CI 5,9 til 15,1).

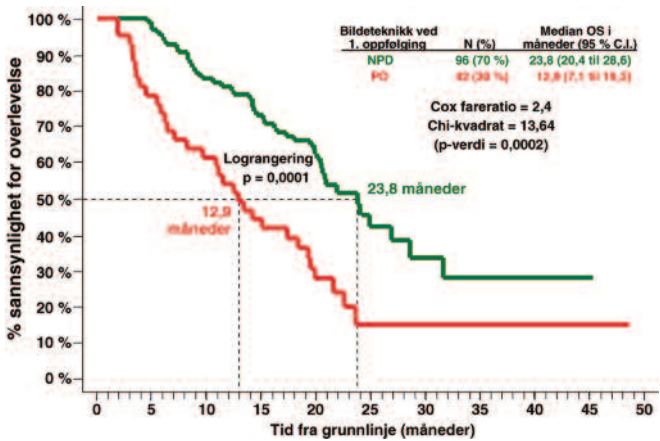
For å bestemme om CTC-vurderinger foretatt nærmere i tid til bildeteknikk-vurderingene resulterte i samme overlevelsesprospekter sammenlignet med CTC-vurderinger utført omtrent 4 uker etter initiering av behandling, ble kun de pasientene med CTC-vurderinger gjennomført i løpet av ± én måned fra første oppfølgings-bildeteknikkstudie (9,9 ±5,1 uker, median = 8,8 uker, etter initiering av behandling) analysert (**Figur 9, Tabell 7**). Ett hundre og trettifire (134) av de 138 pasientene (97 %) hadde CTC-vurderinger i løpet av én måned etter første oppfølgings-bildeteknikkstudie. Median overlevelse til 105 (78 %) pasienter med gunstig CTC-resultater var 21,9 måneder (95 % CI 19,9 til 31,6). For 29 (22 %) pasienter med ugunstige CTC-resultater, var median overlevelse 8,5 måneder (95 % CI 5,5 til 15,1). Disse dataene viser at CTC-vurderinger på begge tidspunktene ga like resultater med bildeteknikk gjennomført omtrent 9 uker etter initieringen av behandlingen (*Clin. Cancer Res.* Vol 12: 6403-6409, November 2006).

Tabell 7: OS hos MBC-pasienter med CTC-vurdering omtrent én måned etter initiering av behandling og innenfor én måned for den radiologiske vurderingen

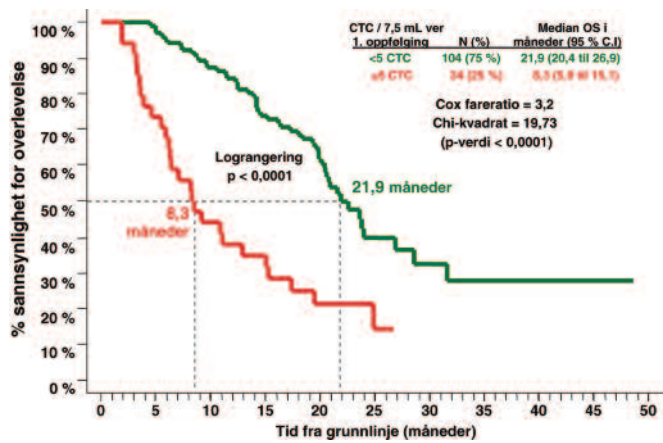
	N	Median overlevelse og (95 % CI) måneder
Bildeteknikk	138	
gunstig(NPD)	96 (70 %)	23,8 (20,4 – 28,6)
ugunstig (PD)	42 (30 %)	12,9 (7,1 – 19,3)
1. oppfølging CTC	138	
gunstig (<5)	104 (75 %)	21,9 (20,4 – 26,9)
ugunstig (≥5)	34 (25 %)	8,3 (5,9 – 15,1)
CTC (±1 måned for bildeteknikk)	134*	
gunstig (<5)	105 (78 %)	21,9 (19,9 – 31,6)
ugunstig (≥5)	29 (22 %)	8,5 (5,5 – 15,1)

*134 /138 pasienter hadde CTC-vurderinger utført i løpet av (±)1 måned for bildeteknikk.

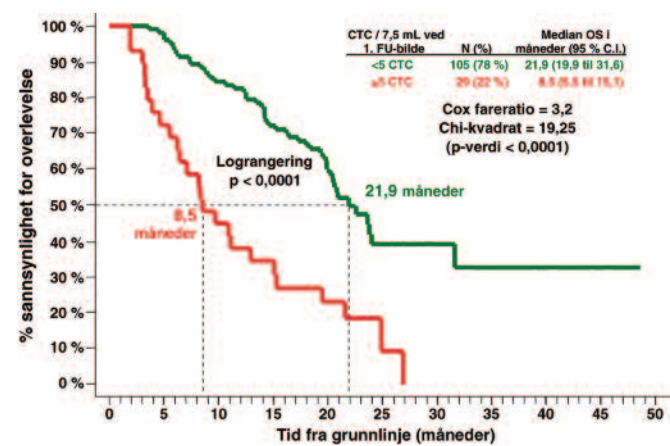
Figur 7: Korrelasjon av radiologisk- og CTC-vurdering med OS: OS hos MBC-pasienter med **NPD** eller **PD** ved 1. oppfølgings-bildeteknikkstudie (N=138)



Figur 8: Korrelasjon av radiologisk- og CTC-vurdering med OS: OS hos MBC-pasienter med <5 eller 5 CTC ved første oppfølging etter initiering av behandling (N=138)



Figur 9: Korrelasjon av radiologisk- og CTC-vurdering med OS: OS hos MBC-pasienter med <5 eller 5 CTC i løpet av ±1 måned til 1. oppfølgings-bildeteknikkstudie (N=138)



1.4.5 Konkordanser mellom CTC og radiologisk overvåkning

Som angitt over er bildeteknikkstudier en viktig komponent i gjeldende pleiestandard for å bestemme sykdomsprogresjon og respons på behandling innen området metastatisk brystkreft. For å ytterligere støtte effektiviteten til CTC i å foreta disse kliniske vurderingene (*Clin. Cancer Res.* Vol 12: 6403-6409, November 2006), ble to ganger to tabuleringer med konkordante og diskordante observasjoner mellom CTC og radiologisk bildeteknikk konstruert ved bruk av de tidligere beskrevne kriteriene.

Ved bruk av kun 1. oppfølgings-bildeteknikkstudie ble den radiologiske responsen ved dette besøket sammenlignet med CTC-resultatene innhentet innen ± én måned i forhold til denne bildeteknikkstudien. Totalt 134 av de 138 MBC pasientene (97 %) hadde CTC-resultater som oppfylte disse kriteriene. Resultatet av denne "pasientvise" sammenligningen mellom CTC og bildeteknikk er vist i **Tabell 8**.

Tabell 8: MBC pasientvis sammenligning av CTC og bildeteknikk

Respons ved 1. oppfølgings-bildeteknikkstudie	CTC innenfor ±1 måned av bildeteknikk		Totalt
	<5 CTC / 7,5mL	≥ 5 CTC / 7,5mL	
Ikke-progressiv sykdom	85	9	94
Progressiv sykdom	20	20	40
Totalt	105	29	134

Måling	Estimat	Nedre 95 % CI	Øvre 95 % CI
Positiv % overensstemmelse	50 %	34 %	66 %
Negativ % overensstemmelse	90 %	83 %	96 %
Positiv prediktiv verdi	69 %	49 %	85 %
Negativ prediktiv verdi	81 %	72 %	88 %
Generell overensstemmelse	78 %	70 %	85 %
Odds-forhold	9,4	3,4	26,8

Ved bruk av alle oppfølgings-bildeteknikkstudier utført etter initieringen av behandlingen på de 138 MBC-pasientene som ble vurdert som brukbare radiologiske responsresultater (n=225), ble disse resultatene så sammenlignet med CTC-resultater innhentet i løpet av ± én måned av bildeteknikkstudien. Totalt 219 av de 225 (97 %) bildeteknikkstudiene hadde CTC-resultater som oppfylte dette kriteriet. Resultatet av denne "observasjonsvis" sammenligningen mellom CTC og bildeteknikk er vist i **Tabell 9**.

Tabell 9: MBC observasjonsvis sammenligning av CTC og bildeteknikk

Respons ved alle oppfølgings-bildeteknikkstudier	CTC innenfor ±1 måned av bildeteknikk		Totalt
	<5 CTC / 7,5mL	≥ 5 CTC / 7,5mL	
Ikke-progressiv sykdom	151	16	167
Progressiv sykdom	30	22	52
Totalt	181	38	219

Måling	Estimat	Nedre 95 % CI	Øvre 95 % CI
Positiv % overensstemmelse	42 %	29 %	57 %
Negativ % overensstemmelse	90 %	85 %	94 %
Positiv prediktiv verdi	58 %	41 %	74 %
Negativ prediktiv verdi	83 %	77 %	89 %
Generell overensstemmelse	79 %	73 %	84 %
Odds-forhold	6,9	3,0	15,8

I serieobservasjoner sammenfalt kun et mindretall av overgangene for bildeteknikkresultatene mellom ikke progressiv sykdom og progressiv sykdom med en matchende overgang i CTC-telling mellom <5 og ≥ 5 CTC / 7,5 mL.

Fordi den prognostiske verdien til CTC-resultatene på et tidligere tidspunkt var ekvivalente med den til CTC-resultatet på tiden for bildene (**Figur 8** og **Figur 9**), ble det konstruert en pasientvis sammenligning ved bruk av resultater fra kun den 1. oppfølgings-bildeteknikkstudien, gjennomført omtrent 9 uker etter initiering av behandlingen, og CTC resultatene innhentet ved 1. oppfølging, gjennomført omtrent 4 uker etter initiering av behandlingen. Alle 138 MBC-pasienter hadde CTC-resultater som oppfylte dette kriteriet. Resultatet av denne "pasientvis" sammenligningen mellom CTC på et tidligere tidspunkt og bildeteknikk er vist i **Tabell 10**.

Tabell 10: MBC pasientvis sammenligning av CTC og bildeteknikk

Respons ved 1. oppfølgings- bildeteknikkstudie	CTC ved 1. oppfølging		Totalt
	<5 CTC / 7,5mL	≥ 5 CTC / 7,5mL	
Ikke-progressiv sykdom	84	12	96
Progressiv sykdom	20	22	42
Totalt	104	34	138

Måling	Estimat	Nedre 95 % CI	Øvre 95 % CI
Positiv % overensstemmelse	52 %	36 %	68 %
Negativ % overensstemmelse	88 %	79 %	93 %
Positiv prediktiv verdi	65 %	46 %	80 %
Negativ prediktiv verdi	81 %	72 %	88 %
Generell overensstemmelse	77 %	69 %	84 %
Odds-forhold	7,7	3,0	19,9

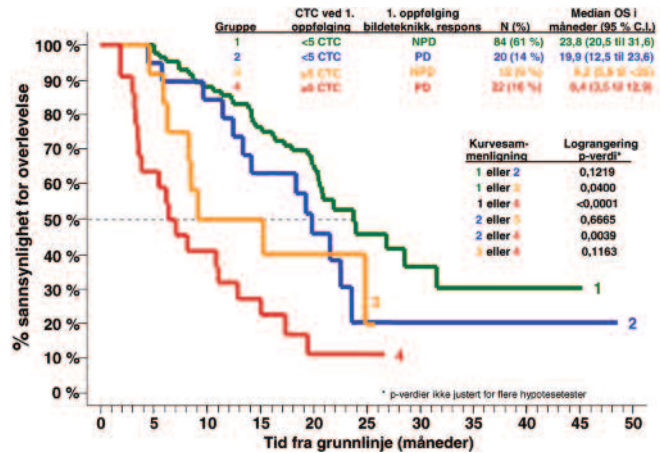
1.4.6 CTC som et supplement til bildeteknikk

Mens den generelle overensstemmelsen mellom CTC og bildeteknikk var god (omtrent 78 %), var det manglende overensstemmelse hos omtrent 22 % av MBC-pasientene. Da informasjonen fra CTC-vurderingene er ment brukt i sammenheng med andre diagnostiske metoder for å ta avgjørelser om behandling, ble CTC-vurderinger ved 1. oppfølging (omtrent 4 uker etter initieringen av behandlingen) og bildeteknikk i de følgende gruppene sammenlignet med OS for å bestemme hvilke av de diskordante resultatene som best reflekterte prognosen til pasienten (figur 10):

- Gruppe 1 (grønn kurve), 84 (61 %) pasienter med <5 CTC ved 1. oppfølging og NPD;
- Gruppe 2 (blå kurve), 20 (14 %) pasienter med <5 CTC ved 1. oppfølging og PD;
- Gruppe 3 (grønn kurve), 12 (9 %) pasienter med ≥5 CTC ved 1. oppfølging og NPD;
- Gruppe 4 (rød kurve), 22 (16 %) pasienter med ≥5 CTC ved 1. oppfølging og PD.

I denne studien er CTC-bestemmelsen en sterk uavhengig indikator for generell overlevelse. Studieresultatene indikerte at kombinasjonen av CTC- og radiologiske vurderinger gir den mest nøyaktige vurderingen av prognosen.

Figur 10: OS hos MBC-pasienter i gruppene 1, 2, 3 og 4 ved bruk av 1. oppfølging av CTC-vurdering etter initiering av behandlingen (n=138) og sykdomsstatus bestemt ved 1. oppfølging med bildeteknikkstudie



1.5 Variabilitet av CTC- og radiologiske vurderinger

1.5.1 CTC

Variabilitet mellom lesere for CTC-tellinger ved første oppfølgingsblodprøve ble bestemt ved å telle antall tilfeller hvor operatoren ved teststedet ikke var i konkordans med det sentrale laboratoriet ved klassifisering av en prøve som 5 CTC eller <5 CTC. I et undersett med 71 pasienter ble det tatt to rør med blod som ble prosessert, og klassifiseringen i ≥5 CTC eller <5 CTC i hvert av de to rørene bestemt på stedet eller av det sentrale laboratoriet ble sammenlignet.

1.5.2 Bildeteknikk

AVariabilitet mellom lesere ble bestemt ved å sammenligne de radiologiske tolkningene til to radiologer, klassifisert som NPD eller PD. Variabilitet mellom lesere ble beregnet ved å sammenligne de radiologiske tolkningene til de to radiologene i et undersett av pasienter hvor hver radiolog bestemte responsen ved tre separate seanser, hver seanse separert med minimum én uke. Bildeteknikksegmenter til senere vurdering av disse 138 MBC pasientene og CTC vurderinger for initiering av behandling og ved senere oppfølginger, ble også studert.

Tabell 11: Variabilitet til radiologisk og CTC-vurderinger hos MBC-pasienter

	n	Radiologi NPD eller PD manglende overensstemmelse	n	CTC / 7,5 mL <5 eller <5 manglende overensstemmelse
<i>Mellom lesere</i>				
1. oppfølging	132	11,4 %	138	0,7 %
Enhver oppfølging	217	13,4 %	695	1,0 %
<i>Til én leser</i>				
1. oppfølging				
Leser 1 (radiologi)	24	25,0 %	—	—
Leser 2 (radiologi)	22	9,1 %	—	—
Enhver oppfølging				
Leser 1 (radiologi)	30	20,0 %	—	—
Leser 2 (radiologi)	28	10,7 %	—	—
<i>CTC rør til rør</i>				
1. oppfølging	—	—	71	5,6 %
Enhver oppfølging	—	—	403	5,5 %

Tabell 11 viser at variabiliteten mellom lesere av de radiologiske bestemmelsene var signifikant høyere i både første oppfølgingssykdomsvurdering og i alle etterfølgende oppfølgingssykdomsvurderinger, sammenlignet med variabiliteten mellom lesere for CTC-tellinger i samme gruppe (Fisher's P<0,001).

I tilfeller hvor CTC- og radiologisk vurdering var diskordante, ga CTC den mest nøyaktige vurderingen av prognosen.

2 Pasienter med metastatisk kolorektalkreft (MCRK)

En prospektiv klinisk test ved flere sentre ble gjennomført for å bestemme om antallet CTC forutsier sykdomsprogresjon og overlevelse. Pasienter med metastatisk kolorektalkreft med målbar sykdom (N=430) som starter en ny behandlingslinje, ble tatt inn. Kliniske data ble analysert ut fra hensikt om behandling. Pasientdemografiinformasjon er presentert i **Tabell 12**.

Grunnlinje CTC-telling ble bestemt for initiering av en ny behandlingslinje. Oppfølgings-CTC-tellinger ble bestemt etter initiering av behandlingen ved omtrent 3 til 4 ukers intervaller. For grunnlinjeanalysen ble progresjonsfri overlevelse (PFS) målt fra tiden for grunnlinje-blodprøve til progresjonsdiagnose ved CT-skanninger og/eller kliniske tegn og symptomer, og generell overlevelse (OS) ble målt fra grunnlinjetidspunktets blodprøve til død tidspunkt. For oppfølgingsanalysene ble PFS målt fra tiden fra oppfølgingsblodprøve til diagnose av progresjon eller død, og OS ble målt fra tiden for oppfølgingsblodprøve til død tidspunkt.

Tabell 12: MCRC-pasientdemografi

Kategori		N=430 pasienter
Alder ved grunnlinje (i år)	Middel ± std. avvik (median)	63,0 ± 12,6 (64)
År til metastase	Middel ± std. avvik (median)	0,9 ± 1,4 (0,1)
	Beskrivelse av kategorier	Antall personer (% av total)
Kjønn	Kvinne	192 (45 %)
	Mann	238 (55 %)
Rase	Hvit	305 (71 %)
	Sort	44 (10 %)
	Annet	12 (3 %)
	Ukjent	69 (16 %)
Grunnlinje ECOG-score	0	196 (46 %)
	1	187 (43 %)
	2	31 (7 %)
	Ukjent	16 (4 %)
Tumortype ved primær diagnose	Kolon	292 (68 %)
	Rektal	71 (17 %)
	Kolorektal	66 (15 %)
	Ukjent	1 (0 %)
Trinn ved primær diagnose	1	12 (3 %)
	2	45 (11 %)
	3	118 (27 %)
	4	232 (54 %)
	Ukjent	23 (5 %)
Levermetastase	Nei	117 (27 %)
	Ja	313 (73 %)
Behandlingslinje	1 ^a linje	309 (72 %)
	2 ^a linje	95 (22 %)
	3 ^a linje	26 (6 %)
Behandlingstype	Bevacizumab	243 (56 %)
	Irinotecan	103 (24 %)
	Oxaliplatin	253 (59 %)
	Ukjent	25 (6 %)

2.1 CTC-frekvenser

Av det totale antallet på 430 MCRC-pasienter, var det 9 som hadde en grunnlinjebloodprøve og ingen oppfølgingsbloodprøver. Av disse 9 pasientene døde fire før man kunne innhente en oppfølgingsbloodprøve, to ble tatt av sin behandling på grunn av behandlingsrelatert toksitet, én pasient gjennomgikk kirurgi for å fjerne den målbare sykdommen, én pasient avsto videre behandling, og én avsto noen flere bloodprøver. Av de gjenværende pasientene fikk 362, 342, 321 og 211 tatt oppfølgingsbloodprøver henholdsvis 1–2 uker, 3–5 uker, 6–12 uker og 13–20 uker etter initieringen av behandling. Avviket i antall pasienter som kunne evalueres for PFS og OS på hvert tidspunkt skyldes progresjonen hos noen pasienter før bloodprøven, mens forskjellen i antallet pasienter på hvert tidspunkt skyldes antallet pasienter med bloodprøver og evaluerbare CTC-resultater.

Tabell 13 viser antallet med pasienter på hvert tidspunkt som er ekskludert fra PFS-, OS- eller PFS- og OS-analyser og årsaken for ekskluderingen.

Tabell 13: Eksklusjoner fra analyser av progresjonsfrihet og generell overlevelse hos MCRC-pasienter

Blodprøvetiming	Årsaker for eksklusjon av MCRC-pasienter fra analyser:						Totalt antall evaluerbare MCRC-pasienter:	
	PFS og OS				Kun PFS	Kun OS		
	Blodprøve ikke tatt	Blodprøve tatt 1–7 dager etter administrering av behandling	Ingen oppfølging etter dato for blodprøve	Ikke-evaluerbare CTC-resultater	Blodprøve tatt etter dato for sykdoms-progresjon	Ingen oppfølging etter dato for blodprøve	PFS	OS
Grunnlinje	1	11	0	5	0	0	413	413
1-2 uker	68	0	0	5	1	0	356	357
3-5 uker	88	0	1	8	4	0	329	333
6-12 uker	109	0	4	7	26	0	284	310
13-20 uker	219	0	9	8	14	1	180	193

CTC-resultatene innhentet fra oppfølgingsbloodprøvene ved 1–2 uker, 3–5 uker, 6–12 uker og 13–20 uker etter initieringen av behandlingen, ble klassifisert å være gunstige (<3 CTC) eller ugunstige (3 CTC). Hvis mer enn ett

CTC-resultat ble innhentet innenfor de bestemte oppfølgingstidspunktene, ble CTC-resultatet fra blodprøven lengst unna grunnlinjebloodprøven benyttet.

Tabell 15 gir et sammendrag av det totale antallet av MCRC-pasienter og prosenten av pasienter med ugunstig CTC i den kliniske testen som avviker fra antallet og prosenten av pasienter for progresjonsfri overlevelse vist i **Tabell 14**.

2.2 Analyse av progresjonsfri overlevelse (PFS) hos MCRC-pasienter

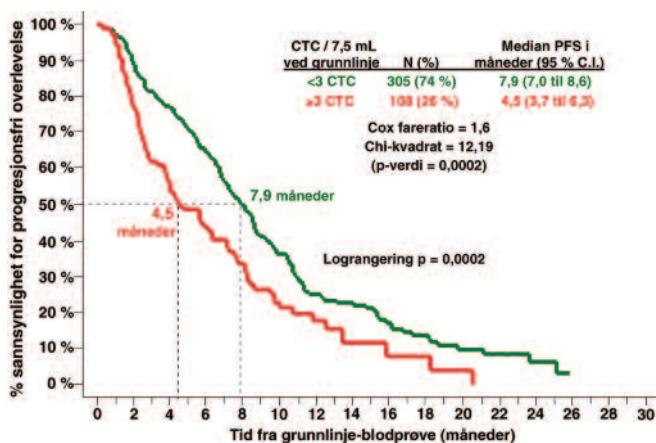
2.2.1 PFS ved bruk av grunnlinje CTC-resultater

Fire hundre og trett (413) av de 430 MCRC-pasientene hadde et grunnlinje CTC-resultat tilgjengelig. For Kaplan-Meier-analyse ble pasientene segmentert inn i to grupper basert på sin CTC-telling ved grunnlinjen:

- Den gunstige gruppen (N=305, representert i **grønt**, besto av pasienter med <3 CTC.
- Den ugunstige gruppen (N=108, representert i **rødt**, besto av pasienter med ≥3 CTC.

Median PFS var signifikant lengre i den gunstige gruppen sammenlignet med den ugunstige gruppen (henholdsvis 7,9 og 4,5 måneder). Disse resultatene er illustrert i **figur 11** og **Tabell 14**.

Figur 11: PFS hos MCRC-pasienter med <3 eller ≥3 CTC ved grunnlinje (N=413).

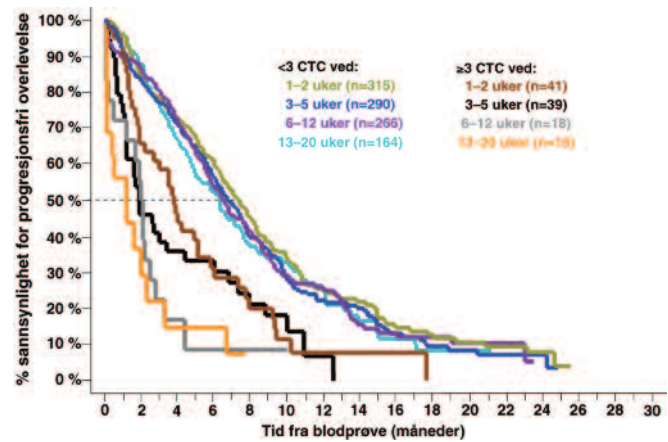


2.2.2 PFS ved bruk av oppfølging av CTC-resultater

For Kaplan-Meier-analyse ble MCRC-pasientene segmentert i to grupper basert på deres CTC-telling ved hver av de forskjellige oppfølgingsblodprøvene. Begge pasientgruppene ved hver av de forskjellige oppfølgingsblodprøvetidspunktene etter initiering av behandlingen for PFS er illustrert i **Figur 12**. PFS-tider ble beregnet fra tidspunktet for hver blodprøve, og alle pasienter som viser tegn på progresjon før en bestemt blodprøve, ble ekskludert fra analysen av denne og alle følgende oppfølgingsblodprøver. **Figur 12** illustrerer evnen til CTC, hos MCRC-pasienter med <3 og ≥3 CTC 1–2 uker, 3–5 uker, 6–12 uker og 13–20 uker etter initiering av behandlingen, til å forutsi PFS.

- Den gunstige gruppen, representert i **olivengrønt**, **blått**, **fiolett** og **cyan**, besto av pasienter med <3 CTC,
- Den ugunstige gruppen, representert i **brunt**, **sort**, **grått** og **oransje**, besto av pasienter med ≥3 CTC.

Figur 12: PFS hos MCRC-pasienter med <3 eller 3 CTC ved forskjellige tider for oppfølging



Tabell 14 gir et sammendrag av resultatene til PFS-analysen ved bruk av CTC-nivåene og en terskel på 3 CTC/7,5 mL ved hver av de forskjellige blodprøvetidspunktene.

Tabell 14: Progresjonsfri overlevelse (PFS) hos MCRC-pasienter med <3 eller 3 CTC på forskjellige tidspunkter

1	2	3	4		5	6
Prøvetakingstid etter Tx initiering	N	≥ 3 CTC	Median PFS i måneder (95 % CI)		Log-rangering p-verdi	
			<3 CTC	≥ 3 CTC		
Grunnlinje	413	108 (26 %)	7,9 (7,0 – 8,6)	4,5 (3,7 – 6,3)	0,0002	
1-2 uker	356	41 (12 %)	7,3 (6,5 – 8,1)	3,8 (1,9 – 5,1)	<0,0001	
3-5 uker	329	39 (12 %)	6,8 (6,1 – 7,6)	1,9 (1,2 – 4,4)	<0,0001	
6-12 uker	284	18 (6 %)	6,5 (5,8 – 7,7)	2,0 (0,5 – 2,5)	<0,0001	
13-20 uker	180	16 (9 %)	6,3 (4,9 – 7,4)	1,2 (0,1 – 2,3)	<0,0001	

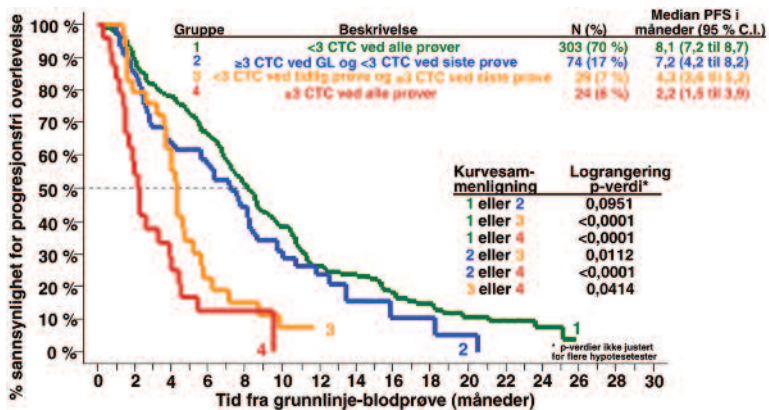
Som illustrert i **Figur 12** og **Tabell 14**, hadde MCRC pasienter med elevert CTC (3 CTC/7,5 mL fullblod) på ethvert tidspunkt en mye høyere sannsynlighet for hurtig progresjon enn dem med <3 CTC. **Tabell 14** kolonne 4 viser median PFS-tider for pasientene med <3 CTC rangert fra 6,3 til 7,9 måneder, og var vesentlig lengre enn median PFS-tider for pasientene med 3 CTC, som var rangert fra 1,2 til 4,5 måneder (kolonne 5).

2.2.3 Reduksjon eller økning i CTC forutsier økt eller redusert PFS

Utløpte PFS-tider ble beregnet fra grunnlinjebloodprøven. For Kaplan-Meier-analyse (**Figur 13**) ble MCRC-pasienter segmentert i fire grupper basert på sine CTC-tellinger ved grunnlinje, 1–2 uker, 3–5 uker, 6–12 uker og 13–20 uker etter initiering av behandlingen:

- Gruppe 1 (**grønn** kurve), 303 (70 %) pasienter med <3 CTC ved alle tidspunkter. Syv (2 %) av disse pasientene hadde kun én grunnlinjebloodprøve, mens åtte (3 %) hadde en enkelt blodprøve mellom sin første og siste blodprøve som hadde 3 CTC;
- Gruppe 2 (**blå** kurve), 74 (17 %) pasienter med 3 CTC før initiering av behandling, men som hadde gått ned til <3 CTC på tidspunkt for sin siste blodprøve;
- Gruppe 3 (**oransje** kurve), 29 (7 %) pasienter med <3 CTC ved en tidlig prøve (grunnlinje, 1–2 uker og/eller 3–5 uker), men som økte til 3 CTC på tidspunktet for siste blodprøve;
- Gruppe 4 (**rød** kurve), 24 (6 %) pasienter med 3 CTC ved alle tidspunkter. Tre (13 %) av disse pasientene tok kun en grunnlinje-blodprøve, én (4 %) hadde kun en blodprøve tatt ved 3–5 uker, og én (4 %) hadde en enkelt blodprøve tatt mellom sin første og siste blodprøve som hadde <3 CTC.

Figur 13: En reduksjon i CTC til under 3 etter initiering av behandlingen forutsier lengre PFS hos MCRC-pasienter



Figur 13 viser at MCRC-pasienter med 3 CTC på alle tidspunkter (gruppe 4) hadde den korteste median PFS, som var signifikant forskjellig sammenlignet med median PFS til gruppe 3, gruppe 2 og gruppe 1. Forskjellen i median PFS mellom pasientene som viste en CTC-reduksjon etter initiering av behandling (gruppe 2), var signifikant lenger sammenlignet med pasientene som viste en CTC-økning (gruppe 3).

2.3 Analyse av generell overlevelse (OS) hos MCRC-pasienter

2.3.1 OS-analyse ved bruk av grunnlinje CTC-resultater

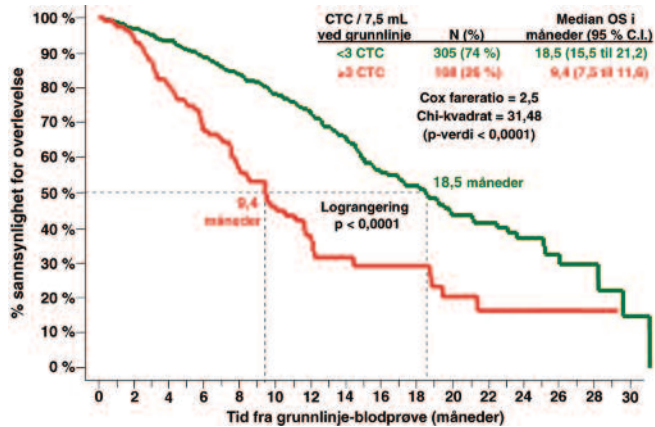
Død forekom i 202 (47 %) av de 430 MCRC-pasientene, med en middels oppfølgingstid for de 228 (53 %) pasientene som fremdeles var i live på 12,6±6,5 måneder (median = 11,0, område = 0,8 til 30,0). På tidspunktet for disse analysene var 124 (41 %) av 305 pasienter fra den gunstige gruppen (<3 CTC ved grunnlinje), sammenlignet med 68 (63 %) av 108 fra den ugunstige gruppen (≥3 CTC ved grunnlinje), døde.

For Kaplan-Meier-analyse ble pasientene segmentert inn i to grupper basert på sin CTC-telling ved grunnlinjen:

- Den gunstige gruppen (N=305, representert i **grønt**, besto av pasienter med <3 CTC.
- Den ugunstige gruppen (N=108), representert i **rødt**, besto av pasienter med ≥3 CTC.

Median OS var signifikant lengre i den gunstige gruppen sammenlignet med den ugunstige gruppen (henholdsvis 18,5 og 9,4 måneder). Disse resultatene er illustrert i **Figur 14**

Figur 14: OS hos MCRC-pasienter med <3 eller 3 CTC ved grunnlinje (N=413).

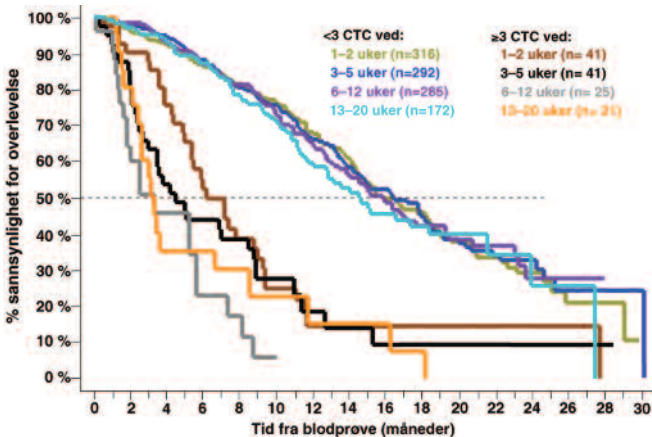


2.3.2 OS ved bruk av oppfølging av CTC-resultater

Kaplan-Meier-analyse på begge MCRC-pasientgruppene ved hver av de forskjellige oppfølgingsblod-prøvetidspunktene etter initiering av behandlingen er illustrert i **Figur 15**. Denne figuren illustrerer evnen til CTC i MCRC-pasienter med <3 og 3 CTC 1–2 uker, 3–5 uker, 6–12 uker og 13–20 uker etter initiering av behandlingen, til å forutsi dødstidspunkt for 421 pasienter med metastatisk kolorektalkreft. OS-tider ble beregnet fra tidspunktet for hver blod-prøve.

- Den gunstige gruppen, representert i **olivengrønt, blått, fiolett og cyan**, besto av pasienter med <3 CTC,
- Den ugunstige gruppen, representert i **brunt, sort, grått og oransje**, besto av pasienter med 3 CTC.

Figur 15: OS hos MCRC-pasienter med <3 eller 3 CTC ved forskjellige tider for oppfølging.



Tabell 15 gir et sammendrag av resultatene til OS-analysen ved bruk av CTC-nivåene og en terskel på 3 CTC/7,5 mL ved hver av de forskjellige blodprøvetidspunktene.

Tabell 15: Generell overlevelse (OS) hos MCRC-pasienter med <3 eller 3 CTC på forskjellige tidspunkter

1	2	3	4	5	6
Prøvetakingstid etter Tx initiering	N	≥ 3 CTC	Median OS i måneder (95 % CI)		Log-rangering p-verdi
			<3 CTC	≥ 3 CTC	
Grunnlinje	413	108 (26 %)	18,5 (15,5 – 21,2)	9,4 (7,5 – 11,6)	<0,0001
1-2 uker	357	41 (11 %)	15,7 (14,3 – 18,4)	6,1 (4,9 – 8,9)	<0,0001
3-5 uker	333	41 (12 %)	16,4 (14,1 – 18,3)	4,4 (2,6 – 8,7)	<0,0001
6-12 uker	310	25 (8 %)	15,8 (13,8 – 19,2)	3,3 (1,8 – 5,6)	<0,0001
13-20 uker	193	21 (11 %)	14,6 (12,0 – 21,5)	3,3 (2,4 – 8,5)	<0,0001

Som illustrert i **Figur 15** og **Tabell 15** i kolonnene 4 og 5, hadde MCRC-pasienter med 3 CTC på noen av tidspunktene en mye høyere sannsynlighet for å dø tidligere enn de med <3 CTC. Median OS-tider hos pasienter med <3 CTC strakte seg fra 14,6 til 18,5 måneder, var betydelig lengre enn median OS-tider hos pasienter med 3 CTC, som strakte seg fra 3,3 til 9,4 måneder.

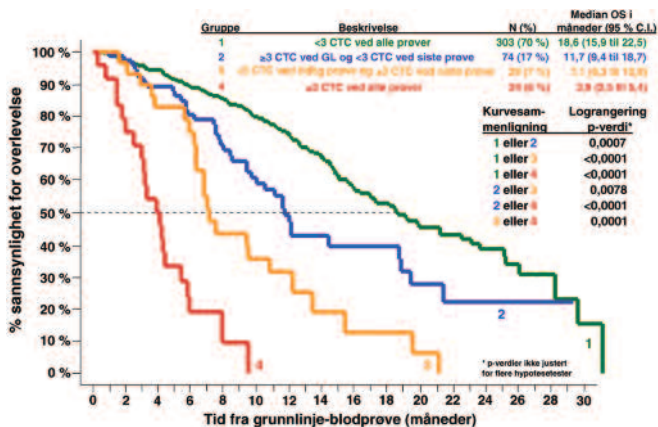
2.3.3 Reduksjon eller økning i CTC forutsier økt eller redusert OS

Utløpte OS-tider ble beregnet fra grunnlinjebloodprøven. For Kaplan-Meier-analyse (**Figur 16**) ble MCRC-pasienter segmentert i fire grupper basert på sine CTC-tellinger ved grunnlinje, 1–2 uker, 3–5 uker, 6–12 uker og 13–20 uker:

- Gruppe 1 (**grønn** kurve), 303 (70 %) pasienter med <3 CTC ved alle tidspunkter. Syv (2 %) av disse pasientene hadde kun én grunnlinjebloodprøve, mens åtte (3 %) hadde én enkelt blodprøve mellom sin første og siste blod-prøve som hadde 3 CTC;
- Gruppe 2 (**blå** kurve), 74 (17 %) pasienter med 3 CTC før initiering av behandling, men som hadde gått ned til <3 CTC på tidspunkt for sin siste blodprøve;
- Gruppe 3 (**oransje** kurve), 29 (7 %) pasienter med <3 CTC ved en tidlig prøve (grunnlinje, 1–2 uker og/eller 3–5 uker), men som økte til 3 CTC på tidspunktet for siste blodprøve;

- Gruppe 4 (rød kurve), 24 (6 %) pasienter med 3 CTC ved alle tidspunkter. Tre (13 %) av disse pasientene tok kun én grunnlinjebloodprøve, én (4 %) hadde kun en blodprøve tatt ved 3–5 uker, og én (4 %) hadde en enkelt blodprøve tatt mellom sin første og siste blodprøve som hadde <3 CTC.

Figur 16: En reduksjon i CTC til under 3 etter initieringen av behandlingen forutsier lengre OS, mens en økning i CTC-tellingen til 3 eller høyere forutsier kortere OS hos MCRC-pasienter.



Figur 16 viser at MCRC-pasienter som overskred terskelen på 3 CTC på noe tidspunkt etter initieringen av behandlingen hadde en mye større sannsynlighet for tidligere død. Pasienter med 3 CTC på alle tidspunkter (gruppe 4) hadde den korteste median OS, som var signifikant forskjellig sammenlignet med median OS til gruppe 3, gruppe 2 og gruppe 1. Pasienter med <3 CTC på alle tidspunkter (gruppe 1) hadde den lengste median OS, som var signifikant forskjellig sammenlignet med median OS til gruppe 4, gruppe 3 og gruppe 2. Figur 16 viser også at pasienter som viste en reduksjon i CTC (gruppe 2), hadde en signifikant lavere risiko for død sammenlignet med pasientene som hadde en økning i CTC (gruppe 3).

2.3.4 Univariate Cox regresjonsanalyse hos MCRC-pasienter

Følgende parametere ble analysert med Univariate Cox regresjonsanalyse for å evaluere forbindelsen med PFS og OS: kjønn, sykdomstrinn ved diagnose (1–4), tid til metastase (kontinuerlig), EOCG-status for initiering av en behandlingslinje (0–2), behandlingslinje (1, eller 2, eller 3.), forekomst av levermetastase (ja eller nei), type behandling (bevacizumab, irinotecan og/eller oxaliplatin inkludert eller ikke), grunnlinje CTC-tellinger (3 eller <3 CTC/7,5 mL), og oppfølgings CTC-tellinger 1–2 uker, 3–5 uker, 6–12 uker og 13–20 uker etter initiering av behandling (3 eller <3 CTC/7,5 mL).

Tabell 16 viser resultatene av denne analysen og presenterer Cox fareratio (HR) og assosiert p-verdi (Wald test av Z-statistikk) og antall pasienter i hver evaluering.

Tabell 16: Univariate Cox regresjonsanalyse hos MCRC-pasienter

Parameter	Kategorier		Antall MCRC-pasienter	PFS-risiko fra grunnlinje		OS-risiko fra grunnlinje	
	Positiv	Negativ		HR	p-verdi	HR	p-verdi
Kjønn	Mann (1)	Kvinne (0)	430	1,01	0,944	1,23	0,156
Trinn ved primær diagnose	4 eller 3 eller 2 eller 1		407	0,98	0,734	1,09	0,330
Tid til metastase	Tid i år		428	1,00	0,901	0,92	0,121
Alder ved grunnlinje-blodprøve	≥ 65 år	<65 år	430	1,65	<0,001	1,82	<0,001
Sted for primær sykdom	Kolorektal (2) eller rektal (1) eller kolon (0)		429	1,03	0,733	1,02	0,866
Grunnlinje ECOG-status	2 eller 1 eller 0		414	1,32	0,002	1,65	<0,001
Behandlingslinje	3 eller 2 eller 1		430	2,04	<0,001	1,63	<0,001
Levermetastase	Ja	Nei	430	0,86	0,225	1,23	0,198
Bevacizumab	Ja	Nei	405	0,54	<0,001	0,62	0,001
Irinotecan	Ja	Nei	405	1,51	0,001	1,39	0,029
Oxaliplatin	Ja	Nei	405	0,53	<0,001	0,69	0,008
Grunnlinje CTC-antall	≥ 3	<3	413	1,59	<0,001	2,48	<0,001
1–2 uker CTC-antall	≥ 3	<3	357	2,02	<0,001	3,23	<0,001
3–5 uker CTC-antall	≥ 3	<3	334	2,19	<0,001	4,23	<0,001
6–12 uker CTC-antall	≥ 3	<3	314	4,59	<0,001	10,88	<0,001
13–20 uker CTC-antall	≥ 3	<3	203	5,07	<0,001	4,88	<0,001

2.3.5 Multivariate Cox regresjonsanalyse hos MCRC-pasienter

Multivariate Cox regresjonsanalyse ble utført for å evaluere den uavhengige forutsigelsesevnen til CTC-telling ved å justere for virkningene av de kjente viktige kliniske faktorer som er statistisk signifikante i univariate-analysen. CTC ble funnet å være sterke indikatorer for PFS og OS (Tabell 17).

Tabell 17: Multivariate Cox regresjonsanalyse hos MCRC-pasienter

Variabel	N	PFS-risiko fra grunnlinje		OS-risiko fra grunnlinje	
		Fareratio	p-verdi	Fareratio	p-verdi
Grunnlinje CTC (<3 eller 3)	373	1,76	<0,001	2,46	<0,001
Alder ved grunnlinje (<65 eller 65)		1,47	0,002	1,84	<0,001
Grunnlinje ECOG-status (0 eller 1 eller 2)		1,16	0,107	1,48	0,001
Behandlingslinje (1. eller 2. eller 3.)		1,59	<0,001	1,41	0,009
Bevacizumab (nei eller ja)		0,65	0,001	0,68	0,021
Irinotecan (nei eller ja)		0,76	0,156	1,25	0,363
Oxaliplatin (nei eller ja)		0,57	0,002	1,00	0,984
1–2 uker CTC (<3 eller 3)	321	1,76	0,003	2,77	<0,001
Alder ved grunnlinje (<65 eller 65)		1,53	0,001	1,85	<0,001
Grunnlinje ECOG-status (0 eller 1 eller 2)		1,26	0,025	1,54	0,001
Behandlingslinje (1. eller 2. eller 3.)		1,76	<0,001	1,62	0,001
Bevacizumab (nei eller ja)		0,66	0,003	0,77	0,156
Irinotecan (nei eller ja)		0,67	0,066	1,25	0,402
Oxaliplatin (nei eller ja)		0,53	0,002	0,97	0,904
3–5 uker CTC (<3 eller 3)	302	2,35	<0,001	4,54	<0,001
Alder ved grunnlinje (<65 eller 65)		1,58	0,001	2,06	<0,001
Grunnlinje ECOG-status (0 eller 1 eller 2)		1,16	0,149	1,33	0,032
Behandlingslinje (1. eller 2. eller 3.)		1,74	<0,001	1,65	0,001
Bevacizumab (nei eller ja)		0,68	0,007	0,86	0,410
Irinotecan (nei eller ja)		0,58	0,012	0,99	0,966
Oxaliplatin (nei eller ja)		0,47	<0,001	0,88	0,594
6–12 uker CTC (<3 eller 3)	279	3,04	<0,001	9,43	<0,001
Alder ved grunnlinje (<65 eller 65)		1,43	0,013	1,73	0,005
Grunnlinje ECOG-status (0 eller 1 eller 2)		1,30	0,027	1,53	0,004
Behandlingslinje (1. eller 2. eller 3.)		1,73	<0,001	1,20	0,282
Bevacizumab (nei eller ja)		0,61	0,001	0,82	0,337
Irinotecan (nei eller ja)		0,78	0,258	1,47	0,181
Oxaliplatin (nei eller ja)		0,62	0,020	1,35	0,278
13–20 uker CTC (<3 eller 3)	186	4,50	<0,001	4,97	<0,001
Alder ved grunnlinje (<65 eller 65)		1,26	0,218	1,55	0,061
Grunnlinje ECOG-status (0 eller 1 eller 2)		1,13	0,417	1,13	0,526
Behandlingslinje (1. eller 2. eller 3.)		1,68	0,004	1,12	0,628
Bevacizumab (nei eller ja)		0,68	0,058	0,89	0,655
Irinotecan (nei eller ja)		0,73	0,311	1,20	0,636
Oxaliplatin (nei eller ja)		0,65	0,135	1,31	0,477

2.4 Bruk av CTC til overvåking av klinisk status til metastatisk kolorektalkreft

2.4.1 Forhold mellom overlevelse, CTC og sykdomsvurdering med bildeteknikker

Radiologisk bildeteknikk er en av de primære metodene som brukes for å bestemme sykdomsstatus og respons på behandling av metastatiske kolorektalkreftpasienter. For å etablere forholdet til den kliniske statusen som bestemt av bildeteknikker og CTC, ble CTC målt på to forskjellige tidspunkter og bilderesultater sammenlignet 1) med den faktiske kliniske generelle overlevelsen til slutt og 2) med hverandre.

2.4.2 CTC

Tidligere data har vist at pasienter med metastatisk kolorektalkreft med 3 CTC / 7,5 mL med blod ved alle etterfølgende oppfølgingsbesøk etter initiering av behandlingen, hadde en større sannsynlighet for progressiv sykdom og redusert generell overlevelse sammenlignet med pasienter med <3 CTC / 7,5 mL med blod. CTC resultatene innhentet 3–5 uker etter initiering av behandlingen, og CTC-resultatene innhentet i løpet av $\pm$ en måned av bildeteknikk studie, ble klassifisert som gunstige (<3 CTC) og ugunstige (3 CTC). Hvis mer enn én CTC verdi ble innhentet i løpet av $\pm$ én måned av bildeteknikk studie, ble CTC-resultatet innhentet nærmest datoen for bildeteknikk studie benyttet.

2.4.3 Bildeteknikk

Hver MCRC-pasient måtte ha målbare sykdom, dvs. minimum én 2 cm lesjon opp til og inkludert et maksimum på 10 slike lesjoner. Metoden for bildeteknikk for hver pasient ble bestemt av behandlende onkolog i samsvar med gjeldende standard for pleie. Enten CT eller MRI bryst, mage og bekken ble utført med det kravet at alle lesjoner sett ved grunnlinjen ble fulgt ved bruk av samme metode for alle etterfølgende bildeteknikkstudier. Bildetolkning ble utført av en sertifisert radiolog ved det deltakende stedet ved hjelp av RECIST uni-dimensjonelle kriterier for å klassifisere hver oppfølgingssykdomsvurdering som komplett respons (CR), partiell respons (PR), stabil sykdom (SD) eller progressiv sykdom (PD).

Det ble tatt bilder av hver pasient ved minimum to tidspunkter opp til 8 forskjellige tidspunkter. Disse studiene inkluderte et grunnlinjebilde, bilder ved etterfølgende intervaller på 2–3 måneder (6–12 uker), og en endelig bildeteknikkstudie når pasienten gikk ut av studien. Kopier av alle pasientens bildeteknikkstudier ble sendt til studiekoordinatorer ved hver klinikk for arkivering med pasientens kliniske data.

Av de totalt 430 evaluerbare MCRC-pasientene som ble tatt inn i studien, hadde 28 (7 %) ikke gjennomført oppfølgende bildeteknikkstudier, 18 (4 %) døde før en oppfølgende bildeteknikkstudie kunne gjennomføres, og 384 (89 %) hadde én eller flere oppfølgings-bildeteknikkstudier utført som ble vurdert ved bruk av RECIST-kriteriene. På tidspunktet for den 1. oppfølgningen av de 384 pasientene med en oppfølgings-bildeteknikkstudie, viste 4 (1 %) en komplett respons, 117 (31 %) viste en partiell respons, 186 (48 %) hadde stabil sykdom og 77 (20 %) viste progressiv sykdom. For formålet med disse analysene ble pasienter som døde før en oppfølgende bildeteknikkstudie, ansett å ha en progressiv sykdom.

For respons på behandlingen ved første oppfølgende sykdomsvurdering, ble den gunstige gruppen definert som dem som hadde stabil sykdom (S), partiell respons (PR) eller en komplett respons (CR) etter RECIST-kriteriene (ikke-progressiv sykdom, NPD), og den ugunstige gruppen som dem med progressiv sykdom eller død (PD).

2.4.4 Forholdet mellom overlevelse ihht. bildeteknikk og CTC

Separate Kaplan-Meier-analyser ble utført for å sammenligne generell overlevelse til MCRC-pasienter i de gunstige (<3 CTC) og ugunstige (3 CTC) gruppene ved bruk av CTC-resultater ved to forskjellige tidspunkter og første oppfølgings-bildeteknikkstudie. Ved å bruke resultater fra den første oppfølgings-bildeteknikkstudien gjennomført 9,1 $\pm$ 2,9 uker (median = 8,6 uker) etter initiering av behandling (dvs. grunnlinje-blodprøve), var median overlevelse hos de 307 (76 %) pasientene bestemt ved bildeteknologi å være NPD, 19,1 måneder (95 % CI 17,0 til 23,1) (**Figur 17, Tabell 18**). For de 95 (24 %) pasientene som ved bildeteknikk ble vurdert å være PD, var median overlevelse 5,8 måneder (95 % CI = 4,4 til 7,7).

Totalt 320 MCRC-pasienter hadde bildeteknikkstudier gjennomført før og etter initiering av behandling, eller de døde før en oppfølgings-bildestudie ble gjennomført og de hadde CTC vurdert 3–5 uker etter initiering av behandling (gjennomsnitt = 3,8 $\pm$ 0,7 uker fra tiden for grunnlinjeblodprøve, median = 4,0 uker). Median overlevelse hos 282 (88 %) pasienter med gunstige CTC-resultater (<3 CTC) var 17,3 måneder (95 % CI = 15,0 til 19,5 måneder) (**Figur 18, Tabell 18**). De 38 pasientene (12 %) med ugunstige CTC-resultater (3 CTC) hadde en median overlevelse på 5,4 måneder (95 % CI = 3,6 til 9,4 måneder).

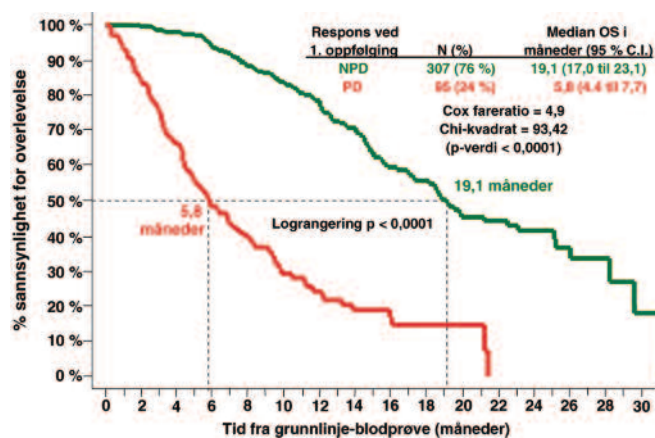
For å bestemme om CTC-vurderinger foretatt nærmere i tid til bildeteknikk-vurderingene resulterte i samme overlevelsesprospekter sammenlignet med CTC-vurderinger utført omtrent 4 uker etter initiering av behandling, ble kun pasientene med CTC-vurderinger gjennomført i løpet av $\pm$ én måned fra første oppfølgings-bildeteknikkstudie analysert (**Figur 19, Tabell 18**). Tre hundrede og sekstifire (364) av de 402 pasientene (91 %) hadde CTC vurderinger i løpet av en måned fra første oppfølgende bildeteknikkstudie, som ble utført 9,0 $\pm$ 2,9 uker (median = 8,5 uker) etter initiering av behandlingen. Median overlevelse hos 335 (92 %) pasienter med gunstig CTC resultater var 17,2 måneder (95 % CI = 15,0 til 19,2 måneder). For de 29 (8 %) pasientene med ugunstige CTC resultater, var median overlevelse 5,4 måneder (95 % CI = 3,2 til 7,5 måneder). Disse dataene viste at CTC vurderinger på begge tidspunktene ga like resultater med bildeteknikk gjennomført omtrent ni uker etter initieringen av behandlingen.

I denne studien indikerte bruk av multivariate Cox regresjonsanalyse for å justere for bildeteknikk at både CTC og bildeteknikk ved 6–12 uker er uavhengig forbundet med generell overlevelse, men CTC [justert fareratio: 7,9 (4,6–13,6)] er en sterkere indikator enn bildeteknikk [justert fareratio: 3.1 (2.1–4.6)].

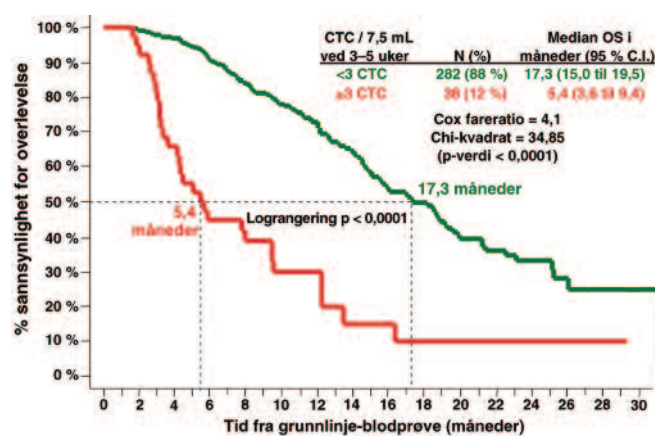
Tabell 18: OS hos MCRC-pasienter med CTC-vurdering omtrent én måned etter initiering av behandling og innenfor én måned for den radiologiske vurderingen

	N	Median overlevelse (95 % CI) i måneder
A. Bildeteknikk	402	
Gunstig (NPD)	307 (76 %)	19,1 (17,0 – 23,1)
Ugunstig (PD)	95 (24 %)	5,8 (4,4 – 7,7)
B. 3–5 uker CTC	320	
Gunstig (<3 CTC)	282 (88 %)	17,3 (15,0 – 19,5)
Ugunstig (3 CTC)	38 (12 %)	5,4 (3,6 – 9,4)
C. CTC (±1 måned for bildeteknikk)	364	
Gunstig (<3 CTC)	335 (92 %)	17,2 (15,0 – 19,2)
Ugunstig (3 CTC)	29 (8 %)	5,4 (3,2 – 7,5)

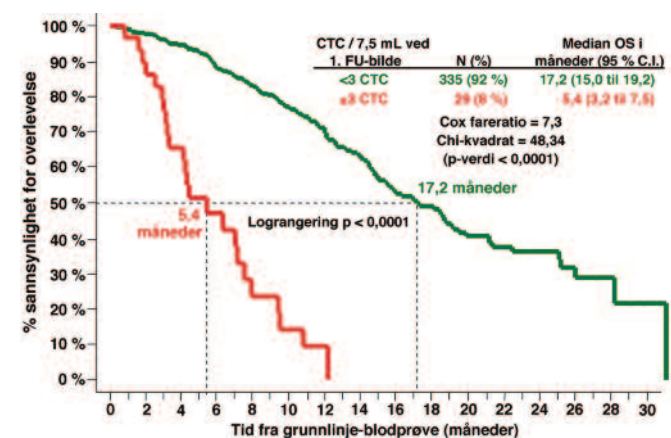
Figur 17: Korrelasjon av radiologisk- og CTC-vurdering med OS: OS hos MCRC-pasienter med NPD eller PD ved 1. oppfølgings-bildeteknikkstudie (N=402)



Figur 18: Korrelasjon av radiologisk- og CTC-vurdering med OS: OS hos MCRC-pasienter med <3 eller 3 CTC ved 1. oppfølging etter initiering av behandling (N=320)



Figur 19: Korrelasjon av radiologisk- og CTC-vurdering med OS: OS hos MCRC-pasienter med <3 eller 3 CTC i løpet av ±1 måned av 1. oppfølgings-bildeteknikkstudie eller død (N=364)



2.4.5 Konkordanser mellom CTC og radiologisk overvåkning hos MCRC pasienter

Som angitt over er bildeteknikkstudier en viktig komponent i gjeldende pleiestandard for å bestemme sykdomsprogresjon og respons på behandling innen området metastatisk kolorektalkreft. For ytterligere å støtte effektiviteten til CTC når man foretar disse kliniske vurderingene, ble to ganger tabuleringer med konkordante og diskordante observasjoner mellom CTC og radiologisk bildeteknikk konstruert.

For respons på behandlingen ble den gunstige gruppen definert som dem som hadde stabil sykdom (S), partiell respons (PR) eller en komplett respons (CR) etter RECIST-kriteriene (ikke-progressiv sykdom, NPD), og den ugunstige gruppen som dem med progressiv sykdom (PD). Av de 18 pasientene som døde før en oppfølgende bildeteknikkstudie, hadde 10 en oppfølgende blodprøve i løpet av 30 dager før død, og disse 10 pasientene ble klassifisert som å ha progressiv sykdom (PD) i forbindelse med disse sammenligningene.

CTC-resultatene innhentet i løpet av ± én måned av bildeteknikkstudien ble klassifisert som gunstige (<3 CTC) og ugunstige (3 CTC). Hvis mer enn én CTC-verdi ble innhentet i løpet av ±én måned av bildeteknikk studie, ble CTC resultatet innhentet nærmest datoen for bildeteknikk studie benyttet. Denne analysen brukte alle evaluerbare blodprøver fra pasientene til å matche CTC med bildeteknikkstudiene, ikke bare de som ble valgt for de bestemte tidspunktene som beskrevet i 2.1 over.

Totalt 366 MCRC-pasienter hadde CTC-resultater innenfor én måned av bildeteknikkstudier eller død. Resultatet av denne "pasientvise" sammenligningen mellom CTC og bildeteknikk er vist i **Tabell 19**.

Tabell 19: MCRC pasientvis sammenligning av CTC og bildeteknikk

Respons ved 1. oppfølgings-bildeteknikkstudie	CTC innenfor ±1 måned av bildeteknikkstudie eller død		Totalt
	<3 CTC / 7,5mL	≥ 3 CTC / 7,5mL	
Ikke-progressiv sykdom	272	13	285
Progressiv sykdom	65	16	81
Totalt	337	29	366

Måling	Estimat	Nedre 95 % CI	Øvre 95 % CI
Positiv % overensstemmelse	20%	12%	30%
Negativ % overensstemmelse	95%	92%	98%
Positiv prediktiv verdi	55%	36%	74%
Negativ prediktiv verdi	81%	76%	85%
Generell overensstemmelse	79%	74%	83%
Odds-forhold	5,2	2,4	11,2

Av de 384 MCRC-pasientene med én eller flere oppfølgings-bildeteknikkstudier, ble det utført totalt 911 bilde-
teknikkstudier som ga en brukbar radiologisk respons. Totalt 805 av de 911 (88 %) bildeteknikkstudiene hadde CTC-
resultater innhentet innenfor ± én måned av bildeteknikkstudien. Av de 18 pasientene som døde før en oppfølgende
bildeteknikkstudie, hadde 10 en oppfølgende blodprøve i løpet av 30 dager før død, og disse 10 pasientene ble klassi-
fisert som å ha progressiv sykdom (PD) i forbindelse med disse sammenligningene. Resultatet av denne "obser-
vasjonsvise" sammenligningen mellom CTC og bildeteknikk (eller død) i de 815 observasjonene er vist i **Tabell 20**.

Tabell 20: MCRC observasjonsvis sammenligning av CTC og bildeteknikk

Respons ved alle oppfølgings- bildeteknikkstudier	CTC innenfor ±1 måned av bildeteknikkstudie eller død		Totalt
	<3 CTC / 7,5mL	≥ 3 CTC / 7,5mL	
Ikke-progressiv sykdom	597	33	630
Progressiv sykdom	147	38	185
Totalt	744	71	815

Måling	Estimat	Nedre 95 % CI	Øvre 95 % CI
Positiv % overensstemmelse	21 %	15 %	27 %
Negativ % overensstemmelse	95 %	93 %	96 %
Positiv prediktiv verdi	54 %	41 %	65 %
Negativ prediktiv verdi	80 %	77 %	83 %
Generell overensstemmelse	78 %	75 %	81 %
Odds-forhold	4,7	2,8	7,7

I serieobservasjoner sammenfalt kun et mindretall av overgangene for bildeteknikkresultatene mellom ikke pro-
gressiv sykdom og progressiv sykdom med en matchende overgang i CTC-tellinger mellom <3 og 3 CTC / 7,5 mL.

Fordi den prognostiske verdien til CTC-resultatene på et tidligere tidspunkt var ekvivalente med dem til CTC resul-
tatet på tiden for bildene (**Figur 18** og **Figur 19**), ble det konstruert en pasientvis sammenligning ved bruk av resul-
tater fra kun den 1. oppfølgings-bildeteknikkstudien, gjennomført omtrent 9 uker etter initiering av behandlingen, og
CTC-resultatene innhentet omtrent 4 uker etter initiering av behandlingen. Totalt 320 (80 %) av de 402 pasientene
hadde CTC-resultater 3–5 uker etter initiering av behandlingen. Resultatet av denne "pasientvise" sammenligningen
mellom CTC på et tidligere tidspunkt og bildeteknikk (eller død) er vist i **Tabell 21**.

Tabell 21: MCRC pasientvis sammenligning av CTC og bildeteknikk

Resposta no 1º estudo imagiológico de seguimento	CTC 3–5 uker Etter initiering av behandling		Totalt
	<3 CTC / 7,5mL	≥ 3 CTC / 7,5mL	
Ikke-progressiv sykdom	228	18	246
Progressiv sykdom	54	20	74
Totalt	282	38	320

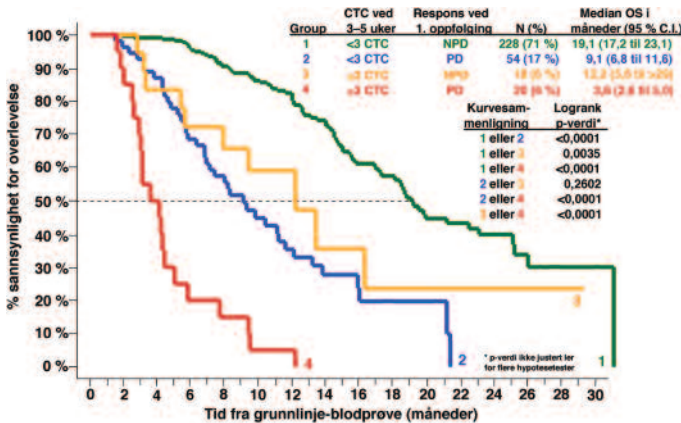
Måling	Estimat	Nedre 95 % CI	Øvre 95 % CI
Positiv % overensstemmelse	27 %	17 %	39 %
Negativ % overensstemmelse	93 %	89 %	96 %
Positiv prediktiv verdi	53 %	36 %	69 %
Negativ prediktiv verdi	81 %	76 %	85 %
Generell overensstemmelse	78 %	73 %	82 %
Odds-forhold	4,7	2,3	9,5

2.4.6 CTC som et supplement til bildeteknikk

Mens den generelle overensstemmelsen mellom CTC og bildeteknikk var god (omtrent 78 %), var det manglende overensstemmelse i omtrent 22 % av MCRC-pasientene. Da informasjonen fra CTC-vurderingene er ment brukt i sammenheng med andre diagnostiske metoder for å ta avgjørelser om behandling, ble CTC-vurderinger ved 3–5 uker etter initieringen av behandlingen og bildeteknikk i de følgende gruppene sammenlignet med OS for å bestemme hvilke av de diskordante resultatene som best reflekterte prognosen til pasienten (Figur 20):

- Gruppe 1 (grønn kurve), 228 (71 %) pasienter med <3 CTC ved 3–5 uker og NPD;
- Gruppe 2 (blå kurve), 54 (17 %) pasienter med <3 CTC ved 3–5 uker og PD;
- Gruppe 3 (oransje kurve), 18 (6 %) pasienter med 3 CTC ved 3–5 uker og NPD;
- Gruppe 4 (rød kurve), 20 (6 %) pasienter med 3 CTC ved 3–5 uker og PD.

Figur 20: OS hos MCRC-pasienter i gruppene 1, 2, 3 og 4 ved bruk CTC 3–5 uker etter initiering av behandlingen (n=320) og sykdomsstatus bestemt ved 1. oppfølging med bildeteknikkstudie



I denne studien er CTC-bestemmelsen en sterk uavhengig indikator for generell overlevelse. Studieresultatene indikerte at kombinasjonen av CTC- og radiologiske vurderinger gir den mest nøyaktige vurderingen av prognosen.

3 Pasienter med metastatisk prostatakrefte (MPC)

En prospektiv klinisk test ved flere sentre ble gjennomført for å bestemme om antallet CTC forutsier sykdomsprogresjon og overlevelse. Metastatisk prostatakrefte-pasienter i denne studien ble definert å ha to etterfølgende økninger i serummarkøren prostataspesifikt antigen (PSA) over et referansenivå, til tross for standard hormonell behandling. Disse pasientene er vanligvis beskrevet å ha androgen-uavhengig, hormon-resistent eller kastrasjon-resistent prostatakrefte. Totalt 231 metastatiske prostatakrefte-pasienter med tegn på PSA-progresjon til tross for standard hormonell behandling og ved start av en ny linje eller type kjemoterapi ble tatt inn. Kliniske data ble analysert ut fra hensikt om behandling. Pasientdemografiinformasjon finnes i Tabell 22.

Tabell 22: MPC-pasientdemografi

Kategori	Middel ± std. avvik (median)	Antall personer
Alder ved grunnlinje (i år)	70 ± 9 (70)	231
Forbehandling:		
PSA (ng/mL)	547 ± 1616 (144)	231
Hemoglobin (g/dL)	12,3 ± 1,6 (12,4)	221
Alkalisk fosfatase(AlkPhos) (IE/mL)	235 ± 271 (144)	223
Laktat dehydrogenase(LDH) (IE/mL)	293 ± 228 (224)	219
Albumin (g/dL)	3,9 ± 2,6 (3,8)	214
	Beskrivelse av kategorier	Antall personer (% av total)
Rase	Hvit Sort Annet	209 (90 %) 17 (7 %) 5 (3 %)
Grunnlinje ECOG-score	0 1 2 Ukjent	101 (44 %) 100 (43 %) 21 (9 %) 9 (4 %)
Gleason-score	≤ 5 6 7 8 ≥ 9 Ukjent	18 (8 %) 28 (12 %) 63 (27 %) 45 (20 %) 54 (23 %) 23 (10 %)
Trinn ved primær diagnose	1 2 3 4 Ukjent	14 (6 %) 30 (13 %) 58 (25 %) 19 (8 %) 110 (48 %)
Behandlingslinje	1 ^a 2 ^a ≥ 3 ^a	154 (67 %) 38 (16 %) 39 (17 %)
Taxotere i gjeldende behandlingslinje?	Nei Ja Ukjent	67 (29 %) 162 (70 %) 2 (1 %)
Benmetastases	Negativ Positiv Ukjent	20 (8 %) 207 (90 %) 4 (2 %)
Målbart sykdom	Nei Ja Ukjent	142 (62 %) 88 (38 %) 1 (0 %)
Innvollsmetastase	Nei Ja Ukjent	141 (61 %) 89 (39 %) 1 (0 %)

Grunnlinje CTC-telling ble bestemt før initiering av en ny kjemoterapilinj. De følgende tidsrammene ble valgt for evaluering: grunnlinje (før initiering av behandling), 2–5 uker (14–41 dager fra grunnlinje), 6–8 uker (42–62 dager fra grunnlinje), 9–12 uker (63–90 dager fra grunnlinje) og 13–20 uker (91–146 dager fra grunnlinje) etter initiering av behandling. Hvis mer enn en blodprøve blir tatt innenfor de angitte tidsrammene, ble blodprøven tatt lengst etter grunnlinjebloodprøve benyttet som resultat for hver tidsramme.

3.1 CTC-frekvenser

Alle 231 evaluerbare MPC-pasienter hadde en grunnlinje-blodprøve. To hundre og tjueen (221) av disse MPC pasienter hadde én eller flere oppfølgingsblodprøver etter initieringen av behandlingen. Av de ti MPC pasientene med kun én grunnlinjebloodprøve, døde tre før en oppfølgende blodprøve kunne bli tatt, én hadde progresjon og ble sendt til et pleiehjem, én avbrøt sin kjemoterapi på grunn av bruktet lårhals, én pasient flyttet, tre avsto videre blodprøver og én trakk tilbake sitt samtykke for deltakelse i studien. Det var totalt 214, 171, 158 og 149 MPC-pasienter med oppfølgings-blodprøver ved henholdsvis 2–5 uker, 6–8 uker, 9–12 uker og 13–20 uker etter initiering av av behandlingen.

I metastatisk prostatakreft bestemmes sykdomsprogresjonen primært ved hjelp av endringer i PSA. For denne studien ble sykdomsprogresjonen på de deltagende stedene bestemt ved hjelp av PSA, bildeteknikk og/eller kliniske tegn og symptomer. For grunnlinjeanalysen ble progresjonsfri overlevelse (PFS) bestemt fra tiden til grunnlinjebloodprøven til det er fastslått progresjon eller død, og generell overlevelse (OS) ble bestemt fra tiden til grunnlinjebloodprøven til dato for død eller dato for siste kontakt med pasienten. For oppfølgingsanalysene ble PFS bestemt fra tiden fra oppfølgingsblodprøve til diagnose av progresjon eller død, og OS ble bestemt fra tiden for oppfølgings-

blodprøve til dato for død eller siste kontakt med pasienten. Pasienter med progresjon før dato for blodprøve ble evaluert, ble ekskludert fra PFS-analyse på det tidspunktet og alle etterfølgende oppfølgingsblodprøver. Pasienter uten ekstra overlevelsesoppfølging etter datoen blodprøven ble evaluert, ble ekskludert fra PFS- og OS-analyser fra dette tidspunktet. **Tabell 23** viser antall pasienter på ethvert tidspunkt ekskludert fra PFS- eller PFS- og OS-analyser og årsakene for eksklusjonene.

Tabell 23: Eksklusjoner fra PFS- og OS-analyser hos MPC-pasienter

Blodprøvetiming	MPC-pasienter som ikke kan evalueres:					Totalt antall MPC pasienter Evaluerbare	
	PFS og OS				Kun PFS		
	Blodprøve ikke tatt	Blodprøve tatt 1–7 dager etter administrering av behandling	Ingen oppfølging etter dato for blodprøve	Ingen eller ikke-evaluerbare CTC-resultater	Blodprøve tatt etter dato for sykdomsprogresjon	PFS	OS
Grunnlinje	0	6	0	6	0	219	219
2–5 uker	17	0	0	11	4	199	203
6–8 uker	60	0	0	8	22	141	163
9–12 uker	73	1	0	8	15	134	149
13–20 uker	82	0	1	5	27	116	143

CTC-resultatene innhentet fra grunnlinje- og oppfølgingsblodprøvene ved 2–5 uker, 6–8 uker, 9–12 uker og 13–20 uker etter initieringen av behandlingen, ble klassifisert å være gunstige (<5 CTC) eller ugunstige (5 CTC). Sammenheng over nivåer av PSA, alkalisk fosfatase og LDH ført i demografitabellen og benyttet i analysene, ble alle målt ved et sentralt laboratorium i serumprøver tatt samtidig med blodprøvene brukt for CTC-evaluering. Sammenheng av hemoglobin- og albuminnivåene ført i tabellene og benyttet i analysene, var verdier gitt fra behandlingsstedene og verifisert fra pasientens medisinske journaler som ble bestemt innenfor ±30 dager fra grunnlinje CTC-evaluering.

3.2 Analyse av progresjonsfri overlevelse (PFS) hos MPC-pasienter

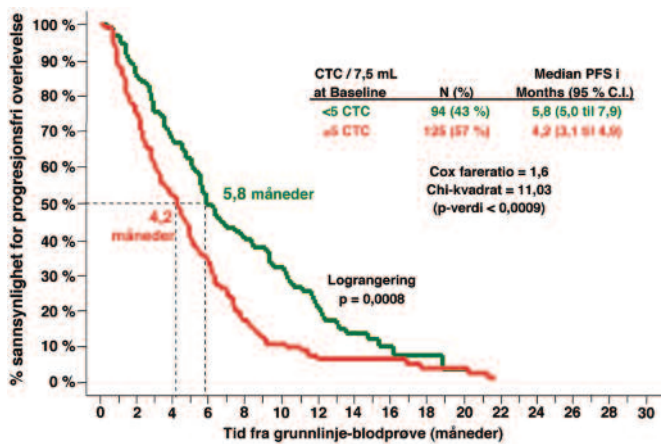
3.2.1 PFS ved bruk av grunnlinje CTC-resultater

To hundre og nitten (219) av de 231 evaluerbare pasientene hadde et grunnlinje CTC-resultat tilgjengelig. For Kaplan-Meier-analyse ble pasientene segmentert inn i to grupper basert på sin CTC-telling ved grunnlinjen:

- Den gunstige gruppen (N=94), representert i **grønt**, besto av pasienter med <5 CTC.
- Den ugunstige gruppen (N=125), representert i **rødt**, besto av pasienter med 5 CTC.

Median PFS var signifikant lengre i den gunstige gruppen sammenlignet med den ugunstige gruppen (henholdsvis 5,8 og 4,2 måneder). Disse resultatene er illustrert i **Figur 21** og **Tabell 24**.

Figur 21: PFS hos MPC-pasienter med <5 eller 5 CTC ved grunnlinje (N=219).

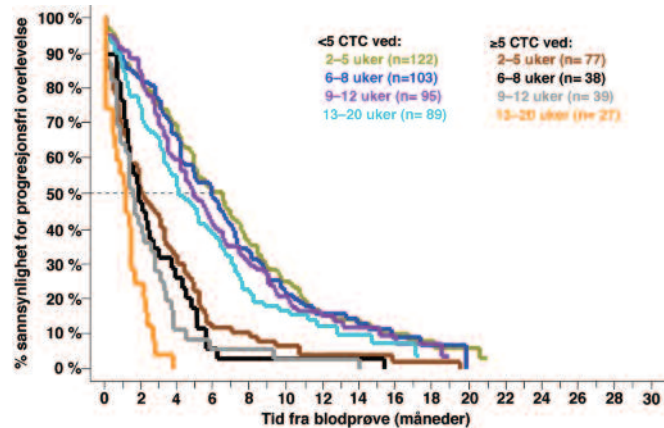


3.2.2 PFS ved bruk av oppfølging av CTC-resultater

For Kaplan-Meier-analyse ble MPC-pasientene segmentert i to grupper basert på deres CTC-telling ved hver av de forskjellige oppfølgingsblodprøvene. Begge pasientgruppene ved hver av de forskjellige oppfølgingsblodprøvene etter initiering av behandlingen for PFS er illustrert i **Figur 22**. Denne figuren illustrerer evnen til CTC i MPC-pasienter med <5 og 5 CTC for å forutsi tid for klinisk progresjon eller død ved 2–5 uker (n=199), 6–8 uker (n=141), 9–12 og (n=134) og 13–20 uker (n=116) etter initiering av behandlingen..

- Den gunstige gruppen representert i **olivengrønt, blått, lilla og cyan** besto av pasienter med <5 CTC ved henholdsvis 2–5, 6–8, 9–12 og 13–20 uker etter initiering av behandlingen.
- Den ugunstige gruppen, representert i **brunt, sort, grått og oransje** besto av pasienter med 5 CTC ved henholdsvis 2–5, 6–8, 9–12 og 13–20 uker etter initiering av behandlingen

Figur 22: PFS hos MPC-pasienter med <5 eller 5 CTC ved forskjellige tider for oppfølging



Tabell 24 gir et sammendrag av resultatene til PFS-analysen ved bruk av CTC-nivåene og en terskel på 5 CTC/7,5 mL ved hver av de forskjellige blodprøvetidspunktene.

Tabell 24: Progresjonsfri overlevelse (PFS) hos MPC-pasienter med <5 eller 5 CTC på forskjellige tidspunkter

1	2	3	4	5	6
Prøvetakingstid etter Tx initiering	N	≥ 5 CTC	Median PFS i måneder (95 % CI)		Log-rangering p-verdi
			<5 CTC	≥ 5 CTC	
Grunnlinje	219	125 (57 %)	5,8 (5,0 – 7,9)	4,2 (3,1 – 4,9)	0,0008
2-5 uker	199	77 (39 %)	6,5 (4,9 – 7,4)	2,1 (1,4 – 3,3)	<0,0001
6-8 uker	141	38 (27 %)	5,9 (4,2 – 7,0)	1,9 (1,3 – 2,7)	<0,0001
9-12 uker	134	39 (24 %)	4,9 (3,8 – 6,2)	1,6 (0,9 – 2,6)	<0,0001
13-20 uker	116	27 (23 %)	4,1 (3,3 – 5,8)	1,2 (0,5 – 1,5)	<0,0001

Som illustrert i **Figur 22** og **Tabell 24**, hadde MPC pasienter med elevert CTC (5 CTC/7,5 mL fullblod) på ethvert tidspunkt en mye høyere sannsynlighet for hurtig progresjon enn dem med <5 CTC. **Tabell 24** kolonne 4 viser median PFS-tider for pasientene med <5 CTC rangert fra 4,1 til 6,5 måneder, og var vesentlig lengre enn median PFS-tider for pasientene med 5 CTC, som var rangert fra 1,2 til 4,2 måneder (kolonne 5).

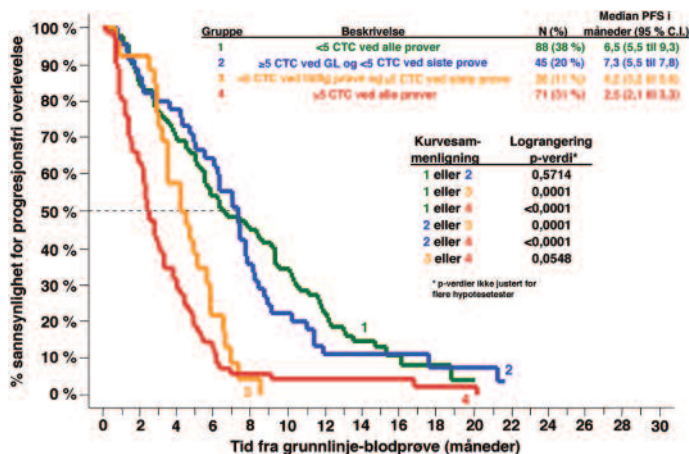
3.2.3 Reduksjon eller økning i CTC forutsier økt eller redusert PFS

Utløpte PFS-tider ble beregnet fra grunnlinjebloodprøven. For Kaplan-Meier-analyse vist i **Figur 23**, ble MPC-pasienter segmentert i fire grupper basert på sine CTC-tellinger ved grunnlinje, 2–5 uker, 6–8 uker, 9–12 uker og 13–20 uker etter initiering av behandlingen:

- Gruppe 1 (**grønn** kurve), 88 (38 %) pasienter med <5 CTC ved alle tidspunkter. Fem (6 %) av disse pasientene hadde kun én grunnlinjebloodprøve, mens syv (8 %) hadde én enkelt blodprøve mellom sin første og siste blodprøve som hadde 5 CTC;

- Gruppe 2 (**blå** kurve), 45 (20 %) pasienter med 5 CTC før initiering av behandling, men som hadde gått ned til <5 CTC på tidspunkt for sin siste blodprøve;
- Gruppe 3 (**oransje** kurve), 26 (11 %) pasienter med <5 CTC ved en tidlig prøve (grunnlinje, 2–5 uker og/eller 6–8 uker), men som økte til 5 CTC på tidspunktet for siste blodprøve;
- Gruppe 4 (**rød** kurve), 71 (31 %) pasienter med 5 CTC ved alle tidspunkter. Fem (11 %) av disse pasientene hadde kun én grunnlinjebloodprøve, mens to (3 %) hadde én enkelt blodprøve mellom sin første og siste blodprøve som hadde <5 CTC;

Figur 23: En reduksjon i CTC under 5 etter initiering av behandlingen forutsier lengre PFS hos MPC-pasienter



Figur 23 viser at MPC-pasienter med ≥ 5 CTC på alle tidspunkter (**gruppe 4**) hadde den korteste median PFS, som var signifikant forskjellig sammenlignet med median PFS til **gruppe 3**, **gruppe 2** og **gruppe 1**. Forskjellen i median PFS mellom de pasientene som viste en CTC-reduksjon etter initiering av behandling (**gruppe 2**), var signifikant lenger sammenlignet med de pasientene som viste en CTC-økning (**gruppe 3**).

3.3 Analyse av generell overlevelse (OS) hos MPC-pasienter

3.3.1 OS-analyse ved bruk av grunnlinje CTC-resultater

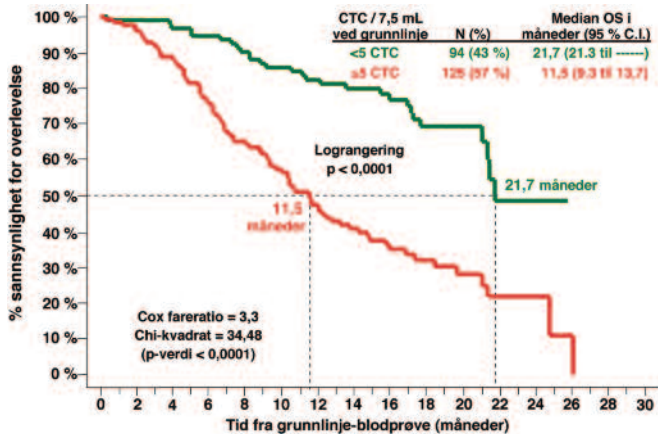
Død forekom hos 119 (52 %) av de 231 MPC-pasientene, med en middels oppfølgingstid for de 112 (48 %) pasientene som fremdeles var i live på $16,1 \pm 4,9$ måneder (median = 16,5 måneder, område = 1,9 til 25,7 måneder). På tidspunktet for disse analysene var 28 (30 %) av 94 pasienter fra den gunstige gruppen (<5 CTC ved grunnlinje) sammenlignet med 83 (66 %) av 125 fra den ugunstige gruppen (5 CTC ved grunnlinje) døde.

For Kaplan-Meier-analyse ble 219 av de 231 evaluerbare pasientene som hadde grunnlinjeresultater segmentert i to grupper basert på sin CTC-telling ved grunnlinjen:

- Den gunstige gruppen (N=94), representert i **grønt**, besto av pasienter med <5 CTC.
- Den ugunstige gruppen (N=125), representert i **rødt**, besto av pasienter med 5 CTC.

Median OS var signifikant lengre i den gunstige gruppen sammenlignet med den ugunstige gruppen (henholdsvis 21,7 og 11,5 måneder). Disse resultatene er illustrert i **Figur 24**.

Figur 24: OS hos MPC-pasienter med <5 eller 5 CTC ved grunnlinje (N = 219).

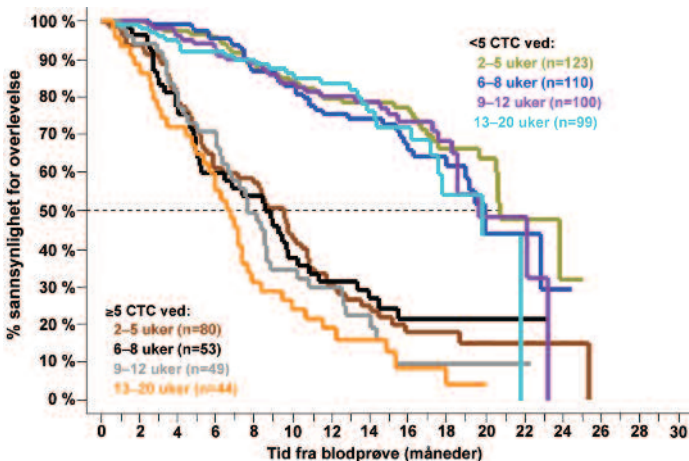


3.3.2 OS ved bruk av oppfølging av CTC-resultater

Kaplan-Meier-analyse på begge MPC-pasientgruppene ved hver av de forskjellige oppfølgingsblodprøvetidspunktene etter initiering av behandlingen er illustrert i Figur 25. Denne figuren illustrerer evnen til CTC i MPC-pasienter med <5 og 5 CTC for å forutsi tid for død ved 2–5 uker (n=203), 6–8 uker (n=163), 9–12 uker (n=149) og 13–20 uker (n=143) etter initiering av behandlingen. OS-tider ble beregnet fra tidspunktet for hver blodprøve.

- Den gunstige gruppen, representert i **olivengrønt, blått, fiolett** og **cyan**, besto av pasienter med <5 CTC,
- Den ugunstige gruppen, representert i **brunt, sort, grått** og **oransje**, besto av pasienter med 5 CTC.

Figur 25: OS hos MPC-pasienter med <5 eller 5 CTC ved forskjellige tider for oppfølging.



Tabell 25 gir et sammendrag av resultatene til OS-analysen ved bruk av CTC-nivåene og en terskel på 5 CTC/7,5 mL ved hver av de forskjellige blodprøvetidspunktene.

Tabell 25: Generell overlevelse (OS) hos MPC-pasienter med <5 eller 5 CTC på forskjellige tidspunkter

1	2	3	4	5	6
Prøvetakingstid etter Tx initiering	N	≥ 5 CTC	Median OS i måneder (95 % CI)		Log-rangering p-verdi
			<5 CTC	≥ 5 CTC	
Grunnlinje	219	125 (57 %)	21,7 (21,3 – NR)	11,5 (9,3 – 13,7)	<0,0001
2-5 uker	203	80 (39 %)	20,7 (20,5 – NR)	9,5 (5,8 – 10,7)	<0,0001
6-8 uker	163	53 (33 %)	19,9 (17,9 – NR)	8,5 (5,0 – 10,2)	<0,0001
9-12 uker	149	49 (33 %)	19,6 (18,5 – NR)	7,6 (6,2 – 8,6)	<0,0001
13-20 uker	143	44 (31 %)	19,8 (17,1 – NR)	6,7 (4,9 – 7,6)	<0,0001

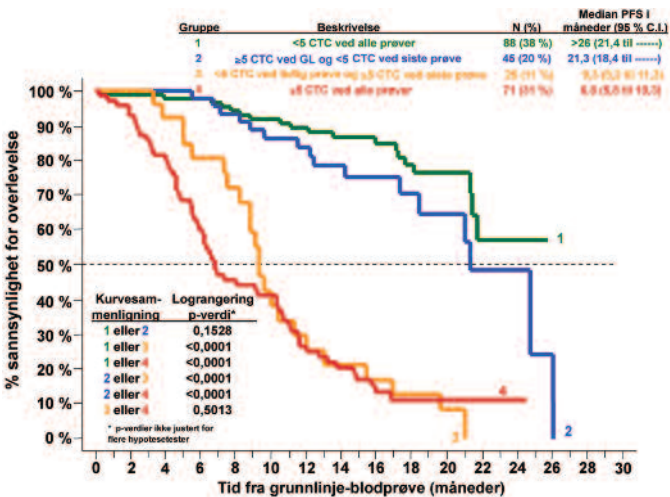
Som illustrert i **Figur 25** og **Tabell 25** i kolonnene 4 og 5, hadde MPC-pasienter med 5 CTC på noen av tidspunktene en mye høyere sannsynlighet for å dø tidligere enn dem med <5 CTC. Median OS-tider for disse pasientene med <5 CTC strakte seg fra 19,6 til 21,7 måneder var betydelig lengre enn median OS-tider for pasientene med 5 CTC, som strakte seg fra 6,7 til 11,5 måneder.

3.3.3 Reduksjon eller økning i CTC forutsier økt eller redusert OS

Utløpte OS-tider ble beregnet fra grunnlinjebloodprøven. For Kaplan-Meier-analyse (**Figur 26**) ble pasientene segmentert i fire grupper basert på sine CTC-tellinger ved grunnlinje, 2–5 uker, 6–8 uker, 9–12 uker og 13–20 uker etter initiering av behandlingen:

- Gruppe 1 (**grønn** kurve), 88 (38 %) pasienter med <5 CTC ved alle tidspunkter. Fem (6 %) av disse pasientene hadde kun én grunnlinjebloodprøve, mens syv (8 %) hadde én enkelt blodprøve mellom sin første og siste blodprøve som hadde 5 CTC;
- Gruppe 2 (**blå** kurve), 45 (20 %) pasienter med ≥5 CTC før initiering av behandling, men som hadde gått ned til <5 CTC på tidspunkt for sin siste blodprøve;
- Gruppe 3 (**oransje** kurve), 26 (11 %) pasienter med <5 CTC ved en tidlig prøve, men som hadde en økning til 5 CTC på tidspunktet for siste blodprøve;
- Gruppe 4 (**rød** kurve), 71 (31 %) pasienter med 5 CTC ved alle tidspunkter. Fem (11 %) av disse pasientene hadde kun én grunnlinjebloodprøve, mens to (3 %) hadde én enkelt blodprøve mellom sin første og siste blodprøve som hadde <5 CTC;

Figur 26: En reduksjon i CTC til under 5 etter initieringen av behandlingen forutsier lengre OS, mens en økning i CTC-tellingen til 5 eller høyere forutsier kortere OS hos MPC-pasienter.



Figur 26 viser at de pasientene som hadde ≥ 5 CTC på noe tidspunkt etter initieringen av behandlingen hadde en mye større sannsynlighet for tidligere død. Pasienter med ≥ 5 CTC på alle tidspunkter (**gruppe 4**) hadde den korteste median OS, som var signifikant forskjellig sammenlignet med median OS til **gruppe 2** og **gruppe 1** men ikke **gruppe 3**. Pasienter med < 5 CTC på alle tidspunkter (**gruppe 1**) hadde den lengste median OS, som var signifikant forskjellig sammenlignet med median OS til **gruppe 4** og **gruppe 3**, men ikke **gruppe 2**. **Figur 26** viser også at pasienter som viste en reduksjon i CTC (**gruppe 2**), hadde en signifikant lavere risiko for død sammenlignet med pasientene som hadde en økning i median OS (**gruppe 1**). Figuren viser også at ugunstige CTC-nivåer etter initieringen av behandlingen signifikant reduserte generell overlevelse (**gruppe 3** og **gruppe 4**).

3.3.4 Univariate Cox regresjonsanalyse hos MPC-pasienter

Univariate Cox proporsjonal fare-regresjonsanalyse ble brukt til å evaluere forbindelsen av følgende før-behandlingsparametere med PFS og OS: sykdomstrinn ved diagnose (1–4), pasientalder (70 eller < 70 år), ECOG-status før initiering av en ny behandlingslinje (0–2), Gleason-score (2–10), hemoglobinnivå innenfor ± 30 dager av grunnlinjeprøve (g/dL, kontinuerlig), albuminnivå innenfor ± 30 dager av grunnlinjeprøve (g/dL, kontinuerlig), testosteronnivå på tidspunktet for grunnlinjeprøve (ng/mL, kontinuerlig), LDH-nivå på tidspunktet for grunnlinjeprøve (IE/mL, kontinuerlig), alkalisk fosfatasenivå på tidspunktet for grunnlinjeprøve (IE/mL, kontinuerlig), PSA-nivå på tidspunktet for grunnlinjeprøve (ng/mL, kontinuerlig), før-behandling PSA doblingstid (måneder, kontinuerlig), før-behandling PSA-hastighet (ng/mL/måned, kontinuerlig), behandlingslinje (1., 2., 3., 4., 5. eller 6.), behandlingstype (taxotere inkludert eller ikke), forekomst av målbar sykdom (ja eller nei), forekomst av benmetastase (ja eller nei), forekomst av innvollsmetastase (ja eller nei) og grunnlinje CTC-nivå (5 CTC/7,5 mL eller < 5 CTC/7,5 mL) og oppfølgende CTC-tellinger ved 2–5, 6–8, 9–12 og 13–20 uker.

For disse analysene ble de medgåtte tidene for både PFS og OS beregnet fra tiden for grunnlinjeblodprøve.

Cox regresjonsresultater (dvs. fareratio og assosiert 95 % pålitelighetsintervall, chi-kvadratverdi og assosierte p-verdier) for evnen til parameterene å uavhengig forutsi PFS og OS, er gitt i **Tabell 26** sammen med antall pasienter i hver evaluering.

Tabell 26: Univariate Cox regresjonsanalyse hos MPC-pasienter

Parameter	Kategorier		Antall MPC-pasienter	PFS-risiko fra grunnlinje		OS-risiko fra grunnlinje	
	Positiv	Negativ		HR	p-verdi ²	HR	p-verdi ²
Trinn ved primær diagnose	4 eller 3 eller 2 eller 1		121	0,88	0,206	0,83	0,174
Alder ved grunnlinje-blodprøve	≥ 70	<70	231	0,96	0,764	1,28	0,178
ECOG-status ved studiestart	2 eller 1 eller 0		222	1,34	0,011	2,36	<0,001
Gleason-score	10 a 2		208	1,01	0,919	1,02	0,717
Førbehandling PSA-doblingstid (måneder)	Kontinuerlig		230	0,97	0,542	0,97	0,664
Førbehandling PSA-hastighet (ng/mL/måned)	Kontinuerlig		230	1,00	0,200	1,00	0,544
Grunnlinje hemoglobin (g/dL)	Kontinuerlig		221	0,87	0,002	0,71	<0,001
Grunnlinje albumin (g/dL)	Kontinuerlig		214	0,99	0,748	1,02	0,557
Grunnlinje testosteron (ng/mL) ¹	Kontinuerlig		223	1,07	0,900	2,71	0,060
Grunnlinje LDH (IE/mL) ¹	Kontinuerlig		219	1,001	<0,001	1,002	<0,001
Grunnlinje alkalisk fosfatase (IE/mL) ¹	Kontinuerlig		223	1,00	0,158	1,008	0,001
Behandlingslinje	Kontinuerlig (1–6)		231	1,23	0,003	1,28	0,003
Behandlingstype (Taxotere: Ja/Nei)	Sim	Não	229	0,57	<0,001	0,59	0,006
Målbar sykdom?	Sim	Não	230	1,00	0,993	1,28	0,181
Benmetastase?	Sim	Não	227	1,02	0,933	2,22	0,057
Innvollsmetastase?	Sim	Não	230	1,01	0,918	1,26	0,216
Grunnlinje PSA (ng/mL) ¹	Kontinuerlig		231	1,00	0,746	1,00	0,907
2–5 uke PSA (ng/mL) ¹	Kontinuerlig		207	1,00	0,819	1,00	0,794
6–8 uke PSA (ng/mL) ¹	Kontinuerlig		167	1,00	0,426	1,00	0,654
9–12 uke PSA (ng/mL) ¹	Kontinuerlig		155	1,00	0,684	1,00	0,324
13–20 uke PSA (ng/mL) ¹	Kontinuerlig		143	1,00	0,639	1,00	0,205
2–5 uke PSA reduksjon fra GL (%) ¹	<30%	≥ 30%	207	1,56	0,006	1,24	0,318
6–8 uke PSA reduksjon fra GL (%) ¹	<30%	≥ 30%	167	2,21	<0,001	2,27	0,001
9–12 uke PSA reduksjon fra GL (%) ¹	<30%	≥ 30%	155	2,76	<0,001	2,30	<0,001
13–20 uke PSA reduksjon fra GL (%) ¹	<30%	≥ 30%	143	2,69	<0,001	3,19	<0,001
Grunnlinje CTC-antall	≥ 5	<5	219	1,62	0,001	3,33	<0,001
2–5 uker CTC-antall	≥ 5	<5	203	2,34	<0,001	4,46	<0,001
6–8 uker CTC-antall	≥ 5	<5	163	3,29	<0,001	3,66	<0,001
9–12 uker CTC-antall	≥ 5	<5	149	3,23	<0,001	5,82	<0,001
13–20 uker CTC-antall	≥ 5	<5	144	4,82	<0,001	7,18	<0,001

¹ Bestemt fra serumprøve på samme dato som blodprøve for CTC

² p-verdi fra Wald-test av Z-statistikk

3.3.5 Multivariate Cox regresjonsanalyse hos MPC-pasienter

Multivariate Cox regresjonsanalyse ble utført for å evaluere den uavhengige forutsigelsesevnen til CTC-telling ved å justere for virkningene av de kjente viktige kliniske faktorer som er statistisk signifikante i univariate-analysen. CTC ble funnet å være den sterkeste indikatoren på de fleste tidspunkter for PFS og OS (**tabell 27**).

Tabell 27: Multivariate Cox regresjonsanalyse hos MPC-pasienter

Parameter	Antall pasienter	PFS-risiko fra grunnlinje		OS-risiko fra grunnlinje	
		HR	p-verdi ²	HR	p-verdi ²
Grunnlinje CTC (<5 eller 5)	188	1,14	0,455	1,92	0,009
Grunnlinje ECOG-status (0 eller 1 eller 2)		1,00	0,982	1,46	0,032
Grunnlinje hemoglobin (g/dL) ³		0,88	0,027	0,81	0,007
Grunnlinje LDH (IE/mL) ^{1,3}		1,0007	0,018	1,002	<0,001
Grunnlinje alkalisk fosfatase (IE/mL) ^{1,3}		---	---	1,00	0,410
Behandlingslinje (1. til 6.)		1,14	0,145	1,07	0,547
Behandlingstype (Taxotere: Ja/Nei)		0,63	0,009	0,70	0,139
2–5 uker CTC (<5 eller 5)	173	1,48	0,041	2,91	<0,001
2–5 uke PSA reduksjon fra grunnlinje (30 % eller <30 %) ¹		1,40	0,077	1,13	0,637
Grunnlinje ECOG-status (0 eller 1 eller 2)		0,97	0,836	1,46	0,054
Grunnlinje hemoglobin (g/dL) ³		0,93	0,246	0,89	0,141
Grunnlinje LDH (IE/mL) ^{1,3}		1,002	0,002	1,003	<0,001
Grunnlinje alkalisk fosfatase (IE/mL) ^{1,3}		---	---	1,00	0,622
Behandlingslinje (1. til 6.)		1,11	0,274	1,11	0,399
Behandlingstype (Taxotere: Ja/Nei)		0,75	0,133	0,80	0,397
6–8 uker CTC (<5 eller 5)	139	2,14	<0,001	2,13	0,009
6–8 uke PSA reduksjon fra grunnlinje (30 % eller <30 %) ¹		1,88	0,002	2,38	0,007
Grunnlinje ECOG-status (0 eller 1 eller 2)		1,04	0,810	1,52	0,088
Grunnlinje hemoglobin (g/dL) ³		0,97	0,695	0,79	0,013
Grunnlinje LDH (IE/mL) ^{1,3}		1,002	0,003	1,004	<0,001
Grunnlinje alkalisk fosfatase (IE/mL) ^{1,3}		---	---	1,00	0,780
Behandlingslinje (1. til 6.)		1,37	0,001	1,35	0,035
Behandlingstype (Taxotere: Ja/Nei)		0,80	0,278	1,45	0,276
9–12 uker CTC (<5 eller 5)	125	1,74	0,015	3,94	<0,001
9–12 uke PSA reduksjon fra grunnlinje (30 % eller <30 %) ¹		2,23	<0,001	1,46	0,221
Grunnlinje ECOG-status (0 eller 1 eller 2)		1,21	0,307	1,89	0,004
Grunnlinje hemoglobin (g/dL) ³		0,93	0,322	0,97	0,758
Grunnlinje LDH (IE/mL) ^{1,3}		1,00	0,190	1,003	<0,001
Grunnlinje alkalisk fosfatase (IE/mL) ^{1,3}		---	---	1,00	0,989
Behandlingslinje (1. til 6.)		1,25	0,052	1,11	0,499
Behandlingstype (Taxotere: Ja/Nei)		0,97	0,903	1,26	0,486
13–20 uker CTC (<5 eller 5)	123	2,95	<0,001	3,75	0,001
13–20 uke PSA reduksjon fra grunnlinje (30 % eller <30 %) ¹		1,97	0,002	1,52	0,275
Grunnlinje ECOG-status (0 eller 1 eller 2)		0,98	0,919	1,98	0,002
Grunnlinje hemoglobin (g/dL) ³		1,03	0,723	0,87	0,232
Grunnlinje LDH (IE/mL) ^{1,3}		1,00	0,380	1,003	<0,001
Grunnlinje alkalisk fosfatase (IE/mL) ^{1,3}		---	---	1,00	0,078
Behandlingslinje (1. til 6.)		1,25	0,050	1,06	0,751
Behandlingstype (Taxotere: Ja/Nei)		1,04	0,882	0,90	0,770

¹ Bestemt fra serumprøve på samme dato som blodprøve for CTC

² p-verdi fra Wald-test av Z-statistikk

³ Vurdert som en kontinuerlig parameter

3.4 Bruk av CTC til overvåking av klinisk status hos pasienter med metastatisk prostatakreft

3.4.1 Forhold mellom overlevelse, CTC-er og sykdomsvurdering med PSA

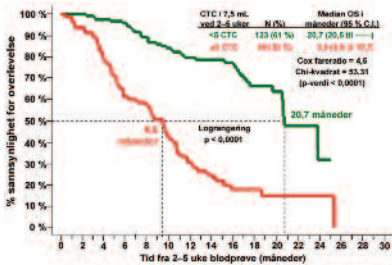
I dag er en reduksjon i PSA en av de primære metodene for å bestemme respons på behandling hos MPC-pasienter. For å etablere forholdet mellom klinisk status som bestemt av en PSA og CTC, ble reduksjon på 30 % eller 50 % PSA og CTC målt ved 2–5 uker, 6–8 uker, 9–12 uker og 13–20 uker etter initiering av behandling og sammenlignet med generell overlevelse.

For Kaplan-Meier-analysen ble de forløpte OS-tidene beregnet fra tidspunktet for blodprøve. Pasienter ble segmentert i gunstige grupper basert på en CTC på <5 på tidspunktet for evaluering og en 30 % reduksjon av PSA fra grunnlinje til tiden for evaluering. Pasienter ble segmentert i ugunstige grupper basert på en CTC på 5 og >30 % reduksjon av PSA fra grunnlinje til tiden for evaluering.

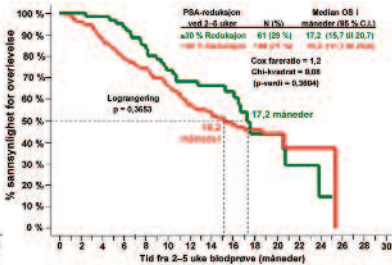
Figur 27 viser resultatene av analysen 2–5 uker etter initiering av behandlingen, **Figur 28** viser analysen 6–8 uker etter initiering av behandlingen, **Figur 29** viser analysen 9–12 uker etter initiering av behandlingen og **Figur 30** viser analysen 13–20 uker etter initiering av behandlingen.

Figur 27: OS hos MPC-pasienter 2–5 uker etter initiering av behandlingen

A. 2–5 uker CTC

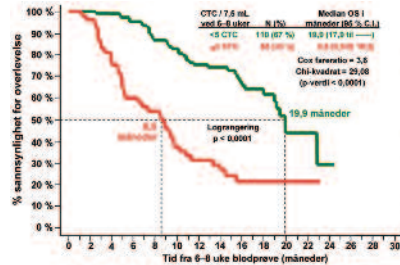


B. 30 % PSA-reduksjon ved 2–5 uker

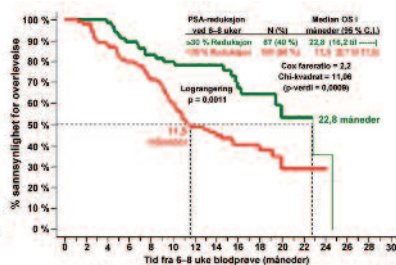


Figur 28: OS hos MPC-pasienter 6–8 uker etter initiering av behandlingen

A. 6–8 uker CTC

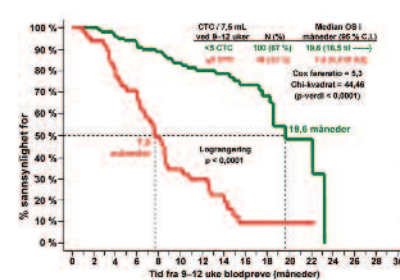


B. 30 % PSA-reduksjon ved 6–8 uker

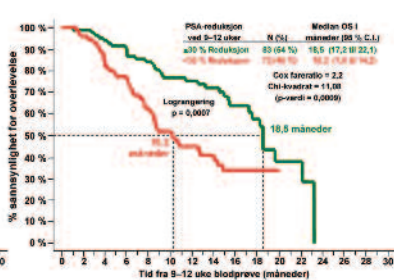


Figur 29: OS hos MPC-pasienter 9–12 uker etter initiering av behandlingen

A. 9–12 uker CTC

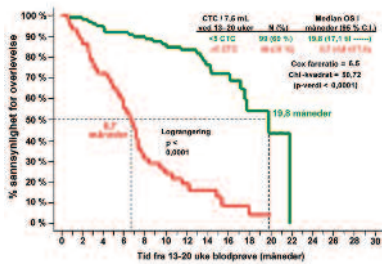


B. 30 % PSA-reduksjon ved 9–12 uker

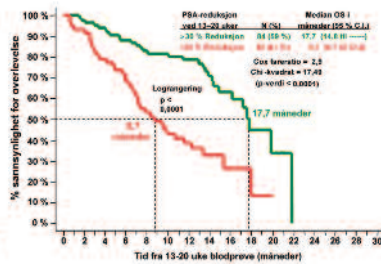


Figur 30: OS hos MPC-pasienter 13–20 uker etter initiering av behandlingen

A. 13–20 uker CTC



B. 30 % PSA-reduksjon ved 13–20 uker



Tabell 28 illustrerer sammenligningen av median generell overlevelse på forskjellige tidspunkter etter behandlingen med CTC, en 30 % PSA-reduksjon og en 50 % PSA-reduksjon.

Tabell 28: Sammenligning av median OS mellom gunstige og ugunstige grupper for CTC og PSA-reduksjon.

Tids-punkt	CTC / 7,5mL						30 % PSA-reduksjon fra grunnlinje					50 % PSA-reduksjon fra grunnlinje						
	N	≥5 (%)	Median OS		Lograng-ering p-verdi	HR	N	<30 (%)	Median OS		Lograng-ering p-verdi	HR	N	<50 (%)	Median OS		Lograng-ering p-verdi	HR
			<5	≥5					>30%	<30%					>50%	<50%		
2-5 uker	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 uker	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 uker	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 uker	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

Dataene i **Figur 27** til **Figur 30** og i **tabell 28**, illustrerer en svært signifikant forskjell i generell overlevelse mellom pasienter med ugunstig CTC og gunstig CTC på alle tidspunkter som ble testet, mens PSA-evalueringer ikke var signifikante før 6–8 uker etter initieringen av behandlingen. Selv om forskjellen i median OS mellom gunstige (≥30 % eller ≥50 % PSA reduksjon fra grunnlinje) og ugunstige (<30 % eller <50 % PSA-reduksjon fra grunnlinje) PSA-reduksjonsgrupper var signifikant, virket separasjonen mellom gunstige (<5 CTC) og ugunstige (≥5 CTC) CTC grupper større og var signifikant på alle tidspunkter etter initieringen av behandlingen.

3.4.2 Konkordanser mellom endringer i CTC og PSA hos MPC-pasienter

I dag brukes vanligvis enten en 30 % eller 50 % reduksjon i PSA for å evaluere sykdomsprogresjon hos pasienter med metastatisk prostatakreft. For å etablere forholdet mellom CTC og endringer i PSA ble det derfor konstruert to ganger to tabuleringer av konkordante og diskordante observasjoner mellom CTC og PSA-endringer for hvert tidspunkt etter initieringen av behandlingen. Selv om sammenligninger av CTC med PSA-endering ble beregnet ved begge størrelsene, ble kun data fra CTC eller 30 % PSA-endering rapportert. Denne avgjørelsen ble basert på en nylig publisasjon (*J Nat Ca Inst* 98 (8):p.516-521, 2006) som viste at en 3-måneders 30 % PSA-reduksjon viste en sterkere assosiasjon med reduksjon i risiko for død enn en 50 % reduksjon i PSA. Videre viste ikke en sammenligning av pasientvise og observasjonsvise resultater fra PSA-nedgangen på 30 % og 50 % i forhold til CTC analyser betydelig forskjeller i positiv % overensstemmelse, negativ % overensstemmelse og generell overensstemmelse på noen av de observerte tidspunktene.

Totalt 197, 159, 146 og 138 pasienter fikk serumprøver analysert av det sentrale laboratoriet, og hadde evaluerbare CTC-resultater henholdsvis 2–5 uker, 6–8 uker, 9–12 uker og 13–20 uker etter initiering av behandlingen. For å bestemme en pasients respons på behandlingen, ble prosentendring i PSA fra grunnlinjeviden beregnet for hvert av tidspunktene etter initiering av behandlingen. For PSA-endringer på hvert tidspunkt ble den gunstige gruppen definert som pasienter med en 30 % reduksjon i PSA og den ugunstige gruppen ble definert som pasienter med en <30 % reduksjon i PSA. For CTC på hvert tidspunkt ble den gunstige gruppen definert som pasienter med <5 CTC per 7,5 mL blod og den ugunstige gruppen ble definert som pasienter med ≥5 CTC.

Siden CTC- i forhold til PSA-resultater til de pasientvise sammenligningene mellom CTC og en 30 % PSA-reduksjon ved 2–5 og 13–20 uker etter initiering av behandlingen viste de henholdsvis mest signifikante diskordansene og konkordansene, er disse dataene presentert i henholdsvis **Tabell 29** og **Tabell 30**.

Tabell 29: MPC pasientvis sammenligning av CTC og 30 % PSA-reduksjon ved 2–5 uker

% reduksjon i PSA fra grunnlinje ved 2–5 uker etter initiering av behandling	CTC-er 2–5 uker etter initiering av behandling		Totalt
	<5 CTC / 7,5mL	≥ 5 CTC / 7,5mL	
≥30 % reduksjon i PSA	50	11	61
<30 % reduksjon i PSA	69	67	136
Totalt	119	78	197

Måling	Estimat	Nedre 95 % CI	Øvre 95 % CI
Positiv % overensstemmelse	49 %	41 %	58 %
Negativ % overensstemmelse	82 %	70 %	91 %
Positiv prediktiv verdi	86 %	76 %	93 %
Negativ prediktiv verdi	42 %	33 %	51 %
Generell overensstemmelse	59 %	52 %	66 %
Odds-forhold	4,4	2,1	9,2

Tabell 30: MPC pasientvis sammenligning av CTC og 30 % PSA-reduksjon ved 13–20 uker

% reduksjon i PSA fra grunnlinje ved 13–20 uker etter initiering av behandling	CTC 13–20 uker etter initiering av behandling		Totalt
	<5 CTC	≥ 5 CTC	
30 % reduksjon i PSA	72	9	81
<30 % reduksjon i PSA	23	34	57
Totalt	95	43	138

Måling	Estimat	Nedre 95 % CI	Øvre 95 % CI
Positiv % overensstemmelse	60 %	46 %	72 %
Negativ % overensstemmelse	89 %	80 %	95 %
Positiv prediktiv verdi	79 %	64 %	90 %
Negativ prediktiv verdi	76 %	66 %	84 %
Generell overensstemmelse	77 %	69 %	84 %
Odds-forhold	11,8	4,9	28,3

Resultatene av en "observasjonsvis" sammenligning av CTC og PSA-endringer ved bruk av en ≥30 % reduksjonsterskel ved 2–5 uker, 6–8 uker, 9–12 uker og 13–20 uker etter initiering av behandling kombinert, er vist i Tabell 31.

Tabell 31: MPC observasjonsvis sammenligning av CTC og 30 % PSA-reduksjon.

% reduksjon i PSA fra grunnlinje etter initiering av behandling	CTC etter initieringen av behandling		Totalt
	<5 CTC	≥ 5 CTC	
30 % reduksjon i PSA	243	41	284
<30 % reduksjon i PSA	175	181	356
Totalt	418	222	640

Måling	Estimat	Nedre 95 % CI	Øvre 95 % CI
Positiv % overensstemmelse	51 %	46 %	56 %
Negativ % overensstemmelse	86 %	81 %	89 %
Positiv prediktiv verdi	82 %	76 %	86 %
Negativ prediktiv verdi	58 %	53 %	63 %
Generell overensstemmelse	66 %	62 %	70 %
Odds-forhold	6,1	4,1	9,1

Den generelle konkordansen mellom CTC og PSA-enderinger ved de forskjellige tidspunktene etter initieringen av behandlingen strakte seg fra 59 % til 77 % ved sammenligning med en 30 % PSA-reduksjon, og fra 52 % til 75 % ved sammenligning med en 50 % PSA-reduksjon, hvilket viste at det var diskordans mellom CTC og PSA-enderinger hos ~25 % til 40 % av pasientene.

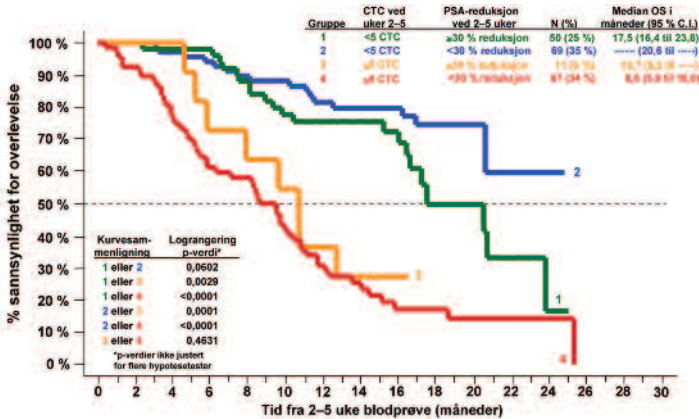
3.4.3 CTC-nivåer og PSA-reduksjon kombinert for å forutsi OS hos MPC pasienter

For å bestemme hvilke av de diskordante resultatene som best reflekterte pasientens prognose, ble CTC-vurderinger og endringer i PSA 2–5 uker, 6–8 uker og 9–12 uker og 13–20 uker etter initiering av behandling sammenlignet med generell overlevelse. Utløpte OS-tider ble beregnet fra evaluering av blodprøven. For Kaplan-Meier-analyse vist i **Figur 31 (panelene A, B, C og D)**, ble pasienter segmentert i fire grupper basert på sine CTC-tinger og PSA-reduksjon ved henholdsvis 2–5 uker, 6–8 uker, 9–12 uker og 13–20 uker etter initiering av behandlingen:

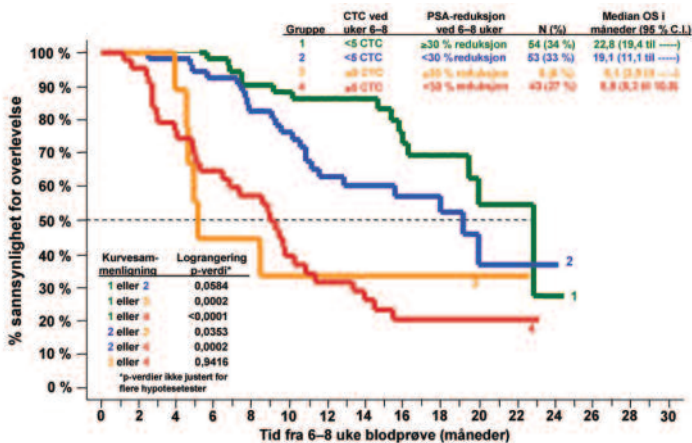
- Gruppe 1 (**grønn** kurve), pasienter med <5 CTC på tiden for evaluering og en 30 % reduksjon av PSA fra grunnlinje til tiden for evaluering;
- Gruppe 2 (**blå** kurve), pasienter med <5 CTC på tiden for evaluering og en <30 % reduksjon av PSA fra grunnlinje til tiden for evaluering;
- Gruppe 3 (**oransje** kurve), pasienter med 5 CTC på tiden for evaluering og en 30 % reduksjon av PSA fra grunnlinje til tiden for evaluering;
- Gruppe 4 (**rød** kurve), pasienter med 5 CTC på tiden for evaluering og en <30 % reduksjon av PSA fra grunnlinje til tiden for evaluering.

Figur 31: CTC-nivåer og PSA-enderinger kombinert for å forutsi OS 2–5 uker (panel A), 6–8 uker (panel B), 9–12 uker (panel C) og 13–20 uker (panel D) etter initiering av behandlingen

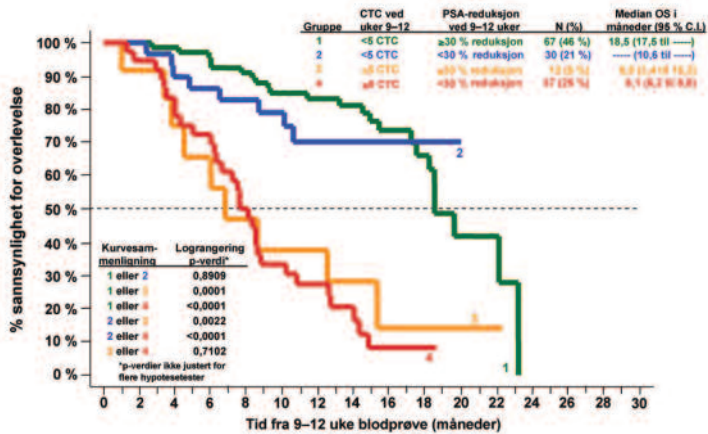
A. 2–5 uker



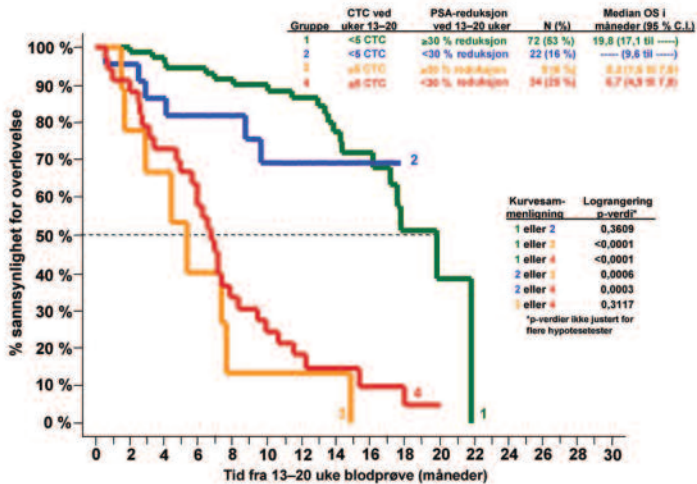
B. 6–8 uker



C. 9–12 uker



D. 13–20 uker



Figur 31 viser at de pasientene som hadde 5 CTC på noe tidspunkt etter initieringen av behandlingen, hadde en mye større sannsynlighet for tidligere død, uavhengig av endringene i PSA-nivåer fra grunnlinjen. Pasienter med 5 CTC ved alle tidspunkter (**gruppe 3** og **gruppe 4**) hadde den korteste median generelle overlevelsen, som ikke var signifikant forskjellig. Likevel var median OS for disse to gruppene signifikant forskjellig sammenlignet med median OS hos pasientene med <5 CTC til ethvert tidspunkt (**gruppe 1** og **gruppe 2**). Disse to gruppene (**gruppe 1** og **gruppe 2**) hadde den lengste median generelle overlevelsen, som ikke var signifikant forskjellig. De viktige funnene illustrert i **Figur 31** er at selv om en reduksjon av PSA på noen punkter etter initiering av behandlingen kan nå signifikans for forutsigelse av overlevelse, var gunstig CTC på noe tidspunkt mer nøyaktig enn PSA-evaluering. Den praktiske implikasjonen er bruken av CTC-analyse for evaluering av sannsynligheten for overlevelse av MPC pasienter. I tillegg hvor CTC og PSA-endring var diskordante, ga CTC den mest nøyaktige vurderingen av prognosen.

REVISJONSHISTORIKK

Revisjonsdato	Komponentkode	Beskrivelse av tekniske endringer
2016-04-20	e631600003_NO	• Endret dokumentkode til e631600003_NO • Fjernet alle forekomster av MAGNEST varemerkeregistrering • Oppdaterte avsnittet «BEGRENSNINGER»: – La til forholdsregel om salgsbegrensning innen amerikansk føderal lov • Oppdaterte avsnittet «SYMBOLFORKLARING»: – Fjernet andre språk enn engelsk • Oppdaterte BVBA selskapsnavn til «JANSSEN DIAGNOSTICS en divisjon av JANSSEN PHARMACEUTICA NV»
2015-05-22	e631600002_NO	• Lagt til DS-SPE-25106 under delennummer • Endret dokumentkode til e631600002_NO • Oppdatert avsnittet ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER: – Oppdatert trinn 7 natriumazid fra «Advarsel» til «Forsiktig» – Fjernet risiko- og sikkerhetssetninger R22 og S28 • Lagt til avsnitt «FARER OG FORHOLDSREGLER» og setningene: • Fjernet setning om symptomer på overeksponering for ProClin® 300 • Avsnittet «FORKLARING AV SYMBOLER»: – Erstattet piktogrammet «Skadelig» med piktogrammet «Advarsel» – Oppdatert piktogrammet «Biologiske farer» • Oppdatert adresse
2013-08-29	e631600001_NO	Teknisk ekvivalent til e631500023_NO med følgende endringer: • Tilordnet et nytt delennummer • Oppdaterte til forretningsinformasjonen til Janssen, deriblant: – Janssen-logo – Produksjonsadresse – Adresse til europeisk representant – Telefonnummer – Nettsted • Fjernet alle forekomster av CELLSPOTTER® Analyzer • Oppdaterte alle forekomster av CELLSEARCH® Conical Tube til CELLSEARCH® Conical Centrifuge Tubes (15 mL) • Oppdaterte alle forekomster av CELLSEARCH® Kit til CELLSEARCH® CTC Kit • I delen TOLKNING AV RESULTATER: – Oppdaterte informasjon om celleoverdraging til «5000 eller mer» • I delen Janssen Technical & Customer Support: – Oppdaterte alle forekomster av Veridex, LLC til Janssen Diagnostics, LLC – Amerikansk patenterklæring oppdatert • I delen FORKLARING AV SYMBOLER: – La til symbolet for produksjonsdato og teksten «Produksjonsdato» • Oppdaterte revisjonsdatoen



Janssen Technical & Customer Support

Janssen Diagnostics, LLC

700 US HWY 202 South

Raritan, NJ 08869

USA

documents.cellsearchctc.com

Telefon: 1-877-837-4339

00 8000 8374339

CELLSEARCH®, CELLTRACKS®, CELLTRACKS ANALYZER II® og AUTOPREP® er registrerte varemerker tilhørende Janssen Diagnostics, LLC. Mitomycin® er et registrert varemerke tilhørende Bristol Myers Oncology. Procrit® er et registrert varemerke tilhørende Ortho BioTech. Armidex® er et registrert varemerke tilhørende AstraZeneca. Aredia® er et registrert varemerke tilhørende Novartis. Herceptin® er et registrert varemerke tilhørende Genentech. Proclin® er et varemerke tilhørende Supelco.

Denne teknologien, inkludert produkter og/eller tilhørende komponenter, og prosedyrer og instrumentsystemer som beskrives i dette dokumentet, er beskyttet av amerikanske patenter og tilsvarende internasjonale patenter og patentsøknader, deriblant én eller flere av følgende:

Amerikanske patentnumre: 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 og 7,332,288. Belgium

FORKLARING AV SYMBOLER

De følgende symbolene kan ha blitt brukt i denne bruksanvisningen eller i tilhørende merking.



Brukes for
AAAA-MM-DD eller AAAA-MM



Batch-kode



Serienummer



Forsiktig, se vedlagte dokumenter



Produksjonsdato



Produsent



Inneholder tilstrekkelig for <n> tester



Advarsel



Katalognummer



Autorisert representant i konsultasjonsinstruk-
sjonene for bruk i EU



Temperaturbegrensning



Biologiske farer



Se bruksanvisningen



In vitro diagnostisk medisinsk enhet

JANSSEN DIAGNOSTICS en divisjon av
JANSSEN PHARMACEUTICA NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgium



Janssen Diagnostics, LLC

700 US HWY 202 South

Raritan, NJ 08869

USA

documents.cellsearchctc.com

Telefon: 1-877-837-4339

00 8000 8374339 (EU)

