REF 7900001
16 Test Kiti

CellSearch®

Circulating Tumor Cell Kit (Epitelyal)

IVD

janssen

e631600004_TR
DS-SPE-25106

KULLANIM AMACI

***In vitro* diagnostik kullanım içindir.**

CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Kit'i tüm kanda dolaşan epitel orijinli (CD45-, EpCAM+ ve sitokeratin 8, 18+ ve/veya 19+) tümör hücrelerinin (CTC) sayımını yapmak üzere tasarlanmıştır.

CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Kit ile saptanan periferal kandaki CTC varlığı metastatik meme, kolorektal veya prostat* kanseri tedavisi gören hastalardaki azalan ilerlemeden hayatta kalma ve azalan genel hayatta kalmayla ilişkilidir. Test, metastatik meme, kolorektal veya prostat kanserli hastaların izlenmesine yardımcı olmak üzere kullanılır. CTC seri testleri metastatik meme, kolorektal ve prostat kanserini izlemeye yönelik diğer klinik yöntemlerle birlikte kullanılmalıdır. Hastalık süreci boyunca her an CTC değerlendirmesinin yapılması hasta prognoz değerlendirmesine olanak sağlar ve ilerlemeden hayatta kalma ve genel hayatta kalmaya dair bir öngörü değeridir.

**Bu çalışmada yer alan metastatik prostat kanseri hastaları standart hormonal yönetime rağmen serum markörü PSA'da referans seviyesinin üzerine çıkan iki ardışık artışa sahip olarak tanımlanmışlardır. Bu hastalar genelde androjenden bağımsız, hormona dirençli veya kastrasyona dirençli prostat kanserli olarak tanımlanırlar.*

ÖZET VE AÇIKLAMA

Kanser metastazları, hücreler birincil veya metastatik tümörden dağılıp, dolaşıma girerek vücudun uzak bölgelerinde gelişmeye başladıkları zaman oluşur. Karsinomlar, normal olarak dolaşımda bulunmayan epitel hücrelerden türetilir.[1]
CELLTRACKS® AUTOPREP® Sistemi numune hazırlama protokolünü CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Kit'i (CELLSEARCH® CTC Kit'i) ile kullanım için standartlaştırmak ve otomatikleştirmek üzere tasarlanmıştır. CTC analizi ve sayımı, yarı otomatik floresan bir mikroskop olan CELLTRACKS ANALYZER II® kullanılarak gerçekleştirilir.
Test yalnızca Epitel Hücre Adezyon Molekülünü (EpCAM) ve sitokeratin (CK) 8, 18 ve/veya 19'u açığa çıkaran hücreleri sayar.

PROSEDÜR İLKELERİ

CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Kit'i ferrofluid bazlı yakalama reaktifi ve immünofloresan reaktifler içerir. Ferrofluid reaktifi, CTC yakalamak için EpCAM antijenini hedefleyen antikorlarla kaplı bir polimerik tabaka tarafından çevrelenen manyetik çekirdekli partiküllerden oluşur. İmmünomanyetik yakalama ve zenginleştirmenin ardından CTC'nin tanımlanması ve sayımı için floresan reaktifler eklenir. Floresan reaktifler aşağıdakilerden oluşur: anti-CK-Fikoeritrin (PE) intraselüler protein sitokeratine özgüdür (epitel hücrelerin karakteristiği), DAPI hücre çekirdeğini boyar ve anti-CD45-Allofikosiyanin (APC) lökositlere özgüdür.

Reaktif/numune karışımı, CELLTRACKS® AUTOPREP® Sistemi tarafından MAGNEST Kartuş Tutucusu'na takılan kartuşa dağıtılır. MAGNEST Kartuş Tutucusu'nun güçlü manyetik alanı, manyetik olarak işaretlenen epitelyal hücreleri, kartuş yüzeyine çeker. CELLTRACKS ANALYZER II®, tüm kartuş yüzeyini otomatik olarak tarar, görüntüleri alır ve kullanıcıya CK-PE ve DAPI floresanın aynı yerde bulunduğu tüm olayları görüntüler. Görüntüler, nihai sınıflandırma için kullanıcıya bir galeri formatında sunulur. Bir olay, morfolojik özellikleri tümör hücresiyle tutarlı olduğunda ve fenotip EpCAM+, CK+, DAPI+ ve CD45- sergilediğinde tümör hücresi olarak sınıflandırılır.

SAĞLANAN MATERYALLER

- Kullanım Talimatları
- **3,0 mL Anti-EpCAM Ferrofluid:** % 0,03 sığır serum albümini (BSA) ve % 0,05 ProClin® 300 koruyucu içeren bir tampondaki epitel hücrelerde bulunan hücre yüzey markörü EpCAM'a özel fare monoklonal antikoruna konjuge olan % 0,022 manyetik partikül süspansiyonu içerir. (kahverengi kapak)
- **3,0 mL Boyama Reaktifi:** Fikoeritrine (PE) konjuge olan sitokeratinlere özgü % 0,0006 fare monoklonal antikor; % 0,5 BSA ve % 0,1 sodyum azit içeren bir tampondaki allofikosiyanine (APC) konjuge olan % 0,0012 fare anti-CD45 monoklonal antikordan oluşur. (beyaz kapak)
- **3,0 mL Nükleik Asit Boyası:** % 0,005 4',6 diamidino-2-fenilindol, dihidroklorür (DAPI) ve % 0,05 ProClin® 300'den oluşur. (mavi kapak)
- **3,0 mL Yakalamayı Artırma Reaktifi:** Tamponda kontrollü ferrofluid agregasyonu için % 0,02 tescilli reaktif, % 0,5 BSA ve % 0,1 sodyum azit içerir. (şeffaf kapak)
- **3,0 mL Geçirgenleştirme Reaktifi:** Tamponda % 0,011 tescilli geçirgenleştirme reaktifi ve % 0,1 sodyum azit içerir. (yeşil kapak)
- **3,0 mL Hücre Fiksatifi:** Tamponda % 25 tescilli fiksatif bileşen, % 0,1 BSA ve % 0,1 sodyum azit içerir. (kırmızı kapak)
- **2 x 110 mL'lik şişe Seyreltme Tamponu:** % 0,1 sodyum azitli tampondan oluşur.
- **16 CELLSEARCH® Konik Santrifüj Tüpleri (15 ml) ve Konik Tüp Kapakları**
- **16 Kartuşlar ve Kartuş Tapaları**

GEREKEN ANCAK SAĞLANMAYAN MATERYALLER

- CellSave Preservative Tubes (Katalog No. 7900005)
- CELLTRACKS® AUTOPREP® Sistemi (Katalog No. 9541)
- CELLTRACKS ANALYZER II® (Katalog No. 9555)
- CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Control Kit'i (Katalog No. 7900003)
- 20 L CELLTRACKS® AUTOPREP® Instrument Buffer (Katalog No. 7901003)
- 800 x g kapasiteli yatay sallanan rotor (açılımlı) santrifüj
- Test tüpü rafları
- Kalibre edilmiş mikro pipetleyici ve uçlar
- Vorteks karıştırıcı

UYARILAR VE ÖNLEMLER

1. *İn vitro* diagnostik kullanım içindir.
2. Lütfen numune testi yapmadan önce bu Kullanım Talimatları'nın tamamını okuyun.
3. Dikkat: Kanı, yalnızca bir CellSave Preservative Tube içine toplayın. CTC hassastır ve doğru analizler için korunması gerekir.
4. Dikkat: Tüm personel genel önlemleri takip etmeli ve laboratuvar güvenlik donanımı kullanmalıdır (örn. güvenlik gözlüğü, laboratuvar önlüğü, eldiven).
5. Dikkat: Reaktiflerin mikrobiyal kontaminasyonu hatalı sonuçlara neden olabilir ve bu durumdan kaçınılmalıdır.
6. Dikkat: Bazı reaktifler koruyucu olarak sodyum azit içerir. Yutulduğu takdirde derhal doktora başvurun. Çocukların ulaşamayacağı yerlerde saklayın. Yiyecek ve içeceklerden uzak tutun. Uygun koruyucu giysi kullanın. Asitle temasında yüksek düzeyde toksik gaz açığa çıkar. Patlama koşullarının gelişebileceği kurşun veya bakır tesisatında birikintileri önlemek için azit bileşimleri, atma işlemi sırasında bol miktarda suyla yıkanmalıdır.
7. **Uyarı:** Tüm biyolojik numuneler, kartuşlar ve numuneyle (numunelerle) temasta bulunabilecek diğer materyaller biyolojik açıdan tehlikeli olarak değerlendirilmelidir. Enfeksiyon bulaştıracakmış gibi ele alın. Atığı uygun önlemler vasıtasıyla ve yerel, bölgesel ve ulusal yönetmeliklere uygun olarak ele alın ve atın. Asla ağızla pipetlemeyin.
8. **Uyarı:** Bazı reaktifler koruyucu olarak ProClin® 300 içerir.
9. Test prosedürünün uygulanması için operatörün eğitim görmesi şarttır.

TEHLİKELER VE ÖNLEMLER İLE İLGİLİ İBARELER AŞAĞIDADIR:

H317 alerjik deri reaksiyonuna neden olabilir.

Önlem:

P261 toz/duman/gaz/buğu/buhar/sprey solumayın.
P272 Kontamine olmuş iş kıyafetlerinin iş yerinden çıkartılmasına izin verilmemelidir.
P280 Koruyucu eldiven kullanın.

Yanıt:

P333 + P313 Ciltte tahriş veya döküntü meydana gelirse, tıbbi tavsiye/yardım alın.
P362 + P364 Kontamine olmuş elbiseleri çıkarın ve yeniden kullanmadan önce yıkayın.

İmha:

P501 İçeriği/kabı onaylanmış bir atık imha tesisine yollayın.

Ek bilgi için lütfen www.cellsearchctc.com sitesindeki Güvenlik Bilgi Formuna bakın.

REAKTİFLERİ SAKLAMA VE TAŞIMA

- Reaktifler kullanıma hazır şekilde sunulmuştur. 2–8 °C'de saklayın.
- Reaktif paketini açtıktan sonra içindeki reaktifler 30 günden fazla olmamak kaydıyla 2 ila 8 °C arasında saklanmalıdır. Saklama için, açılan reaktifler, reaktif tepsisi etiketlerinde gösterilen renkler kılavuz olarak kullanılarak benzersiz renkteki kapaklarla **tekrar kapatılmalıdır**. Bunun amacı, reaktiflerin çapraz kontaminasyonunu önlemektir.
- NOT: Reaktif paketinin bir parçası olmayan seyreltme tamponu şişesi açıldıktan sonra 30 günden fazla olmamak üzere oda sıcaklığında saklanmalıdır.
- Reaktifleri 35 °C'yi aşan sıcaklıklardan koruyun. Dondurmayın.
- Kullanımdan önce oda sıcaklığına (15–30 °C) getirin.
- Reaktiflerin doğru yerleştirildiğinden emin olmak için reaktif paketini görsel olarak inceleyin. Benzersiz renkteki kapağını etikette gösterilen renklerle eşleştirerek her bir reaktifin doğru yerde bulunduğunu doğrulayın. Doğru yerleştirme için resme bakın. Reaktif yanlış yerdeyse veya çift şişe varsa, reaktif paketini kullanmayın ve değiştirilmesi için durumu Müşteri Teknik Hizmetleri'ne bildirin.

- Reaktifleri güneş ışığına maruz kalmaktan koruyun.
- Reaktifler uygun şekilde saklandığında reaktif kabı veya kit kutusu üzerinde yazılı son kullanma tarihine kadar stabildir. Son kullanma tarihi geçen reaktifleri kullanmayın.
- Kit bileşenleri ana lot olarak üretilmiş ve test edilmiştir. Reaktifleri farklı kitlerle **karıştırmayın ve eşleştirmeyin**.

TEST PROSEDÜRÜ

Numunenin Toplanması ve Hazırlanması

Tüm kanın CellSave Preservative Tube İçinde Toplanması

1. Tedavi rejimine başlamadan önce ilk numuneleri alın. Sonraki numuneler tedavi süresince CTC seviyelerini takip etmek üzere tedavi rejiminin başlamasından sonra genelde 3–4 hafta aralıkla alınabilir. Hasta doksorubisin tedavisi görüyorsa, tek dozluk doksorubisin uygulamasının ardından kan almadan önce en az 7 gün bekleyin.
2. Tüm kanı aseptik olarak, ven ponksiyonuyla veya bir venöz porttan yalnızca CellSave Preservative Tube'da toplayın.
3. Doğru oranda numunenin antikoagülan ve koruyucu durumda olmasını sağlamak için kan akışı durana kadar tüpü doldurun. Tüpü hemen sekiz defa ters çevirerek hafifçe karıştırın. Tüpün ters çevrilmesi pıhtılaşmayı önler. Yetersiz veya gecikmiş karıştırma işlemi test sonuçlarında hatalara yol açabilir.
4. Kan numuneleri CellSave Preservative Tube'da saklanabilir veya aktarılabilir. İşlem, saklama ve taşımaya yönelik talimatlar için lütfen CellSave Preservative Tube kullanım talimatlarına bakın. Numuneleri dondurmayın.

DİKKAT: CELLTRACKS® AUTOPREP® Sisteminde işlemeden önce her bir numuneyi pıhtılaşma açısından gözle inceleyin. Pıhtılaşmış numuneler atılmalıdır.

CELLTRACKS® AUTOPREP® Sistemiyle İşleme

1. CellSave Preservative Tube içindeki kanı beş defa elle ters çevirerek karıştırın. Daha sonra kauçuk kapağı çıkarın.
2. Yeni bir pipet kullanarak 7,5 ml kanı CellSave Koruyucu Tüpü'nden, CELLSEARCH® CTC Kiti ile sağlanan uygun şekilde etiketlenmiş 15 ml'lik CELLSEARCH® Konik Santrifüj Tüp'e aktarın.
3. Yeni bir pipet kullanarak 6,5 mL Seyreltme Tamponu ekleyin.
4. CELLSEARCH® Konik Santrifüj Tüp'ü kapatın ve beş defa ters çevirerek karıştırın.
5. Numuneyi fren kapalı olarak açılımlı santrifüj ile 800 x g'de tam 10 dakika boyunca santrifüjleyin. 10 dakikalık santrifüj süresi, 800 x g'ye ulaşmak için gereken süre dikkate alınmadan hesaplanmıştır. Santrifüj frenini "kapalı" olarak ayarlayın veya santrifüjünüzde değişken fren özelliği varsa freni en düşük fren ayarına ayarlayın. Oda sıcaklığı uyumlu bir santrifüj kullanarak oda sıcaklığında santrifüjleyin. Numune santrifüjünün ardından, tüm numune tüplerini plazma ve eritrosit ayrılması açısından görsel olarak inceleyin.
6. Yukarıdaki numune hazırlama işleminden sonra **1 saat içinde** CELLTRACKS® AUTOPREP® System üzerinde işlem yapın. Tüm talimatlar için CELLTRACKS® AUTOPREP® System Kullanıcı Kılavuzuna bakın.

CELLTRACKS ANALYZER II® Kullanılarak Analiz Yapma

CELLTRACKS® AUTOPREP® Sistemi, işlenmiş numuneyi CELLTRACKS ANALYZER II® kullanarak analize hazır haldeki kartuşa dağıtır. MAGNEST Kartuş Tutucusu'nun içindeki dolu kartuş, en az 20 dakika karanlıkta inkübe edilmeli ve 24 saat içinde analizi yapılmalıdır. Numune analizi ve veri incelemesi hakkındaki talimatlar için lütfen CELLTRACKS ANALYZER II® Kullanıcı Kılavuzu'na bakın.

KALİTE KONTROL

CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Control Kit'i (Katalog No. 7900003) cihaz, reaktifler ve operatör teknikleri dahil olmak üzere genel sistem performansını kontrol eder. Dolaşımdaki Tümör Hücresi Kontrolü, hasta testi yapılan her gün veya CELLSEARCH® CTC Kit'in yeni bir lotu kullanıldığında çalıştırılmalıdır. Lütfen CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Control Kit'i Kullanım Talimatları ve beklenen değerlere bakın.

SONUÇLARIN YORUMLANMASI

Sonuçlar 7,5 mL kandaki CTC sayısıyla bildirilir.

Metastatik Meme Kanseri (MBC)

Hastalık süreci boyunca herhangi bir zamanda 7,5 mL kan başına alınan **5** veya daha fazla CTC sayısı zayıf prognozla ilişkilidir ve daha kısa bir ilerlemeden hayatta kalma ve genel hayatta kalma kestirimidir.

Metastatik Kolorektal Kanser (MCRC)

Hastalık süreci boyunca herhangi bir zamanda 7,5 mL kan başına alınan **3** veya daha fazla CTC sayısı zayıf prognozla ilişkilidir ve daha kısa bir ilerlemeden hayatta kalma ve genel hayatta kalma kestirimidir.

Metastatik Prostat Kanseri (MPC)

Hastalık süreci boyunca herhangi bir zamanda 7,5 mL kan başına alınan **5** veya daha fazla CTC sayısı zayıf prognozla ilişkilidir ve daha kısa bir ilerlemeden hayatta kalma ve genel hayatta kalma kestirimidir.

Dikkat
7,5 mL kan başına **5000 veya daha fazla** CTC içeren bir CTC sayımı numunesinden taşıma olması, sonraki seri de dahil olmak üzere CELLTRACKS® AUTOPREP® System üzerinde daha sonra işlenen numuneleri etkileyebilir. Hücreler sonraki numunelere taşınırsa, bu numunelerin CTC sayımları hastanın gerçek CTC sayımından hatalı biçimde yüksek olabilir.
Daha fazla bilgi için lütfen CELLTRACKS® AUTOPREP® Kullanıcı Kılavuzuna bakın.

SINIRLAMALAR

- Dikkat: ABD federal yasalarına göre, bu cihaz yalnızca bir hekim tarafından veya hekimin siparişiyle satılabilir.
- CELLSEARCH® sonuçları, tanı testleri (örn. görüntüleme, laboratuvar testleri), fiziksel muayene ve uygun hasta yönetimi prosedürlerine uygun tam bir tıbbi geçmişten oluşan tüm klinik bilgilerle birlikte kullanılmalıdır.
- Bu *prognostik* çalışma, tedavinin geçerli *herhangi* bir basamağının başka bir tedavi olmasına veya tedavi olmamasına göre daha fazla veya daha az etkili olduğunu göstermez.
- CELLSEARCH® sonuçları ve görüntüleme sonuçları, hastaların ilerleme olmayan ve ilerleyen hastalık arasındaki geçişlerini değerlendirme açısından eşit değildir.
- Hasta doksorubisin tedavisi görüyorsa, tek dozluk doksorubisin uygulamasının ardından kan almadan önce en az 7 gün bekleyin. Numuneler, doksorubisin tedavisi uygulamasından sonraki 7 gün içinde alınmışsa CELLSEARCH® test sonuçları dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır.
- EpCAM'i ortaya çıkarmayan CTC, CELLSEARCH® test ile tespit edilmeyecektir.
- EpCAM'i ortaya çıkaran, fakat sitokeratin 8, 18 ve 19'u ortaya çıkarmayan CTC, CELLSEARCH® test ile tespit edilmeyecektir.
- Etkileşimde Bulunan Maddeler:
  Kan numunelerine konulan SK-BR-3 hücreleri potansiyel olarak etkileşimde bulunan maddelere maruz bırakılmış ve işlenmemiş kontrollerle karşılaştırılmıştır. Aşağıdaki kanser ilaçları, reçetesiz ilaçlar ve diğer ekzojen maddelerin toksik seviyeleri (5 kat terapötik indeks) test edilmiştir: siklofosfamid, Mitomycin C®, Procrit®, biyotin, 5-flurorasil, metotreksat, tamoksifen sitrat, paklitaksel, Arimidex®, asetaminofen, asetilsalisilik asit, kafein, dekstrometorfan, Aredia®, İnsan Anti-Fare Antikoru (HAMA) tür 1, HAMA tür 2, Herceptin® ve ibuprofen. SK-BR-3 hücre sayılarında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır, bu da bu maddelerin CELLSEARCH® CTC Kit ile etkileşime girmediğini gösterir.

Yüksek toksik seviyelere çıkarılan doksorubisin, doksorubisinin çekirdekli hücrelerle birleşen bir floresan bileşen olmasına bağlı olarak lökosidin sitokeratin ve CD45 ikili pozitif hücre şeklinde anormal boyanmasına neden olmuştur. Görülmesi halinde, bütün hücrelerin boyama modelinin CD45 pozitif ve sitokeratin pozitif olması belirgindir ve bunun, bir etkileşimli boyama profili olduğu operatör tarafından kolaylıkla anlaşılır. Kan, doksorubisin infüzyonunun ardından önerilen 7 günlük temizlenme döneminden sonra alınırsa, bu etkileşimin kontrollü terapötik seviyeler ve hızlı ilaç temizlenmesi sağlayan klinik pratiklerde gözlemlenmesi muhtemel görünmemektedir.

Lipemiden potansiyel etkileşim, numunelere 1000 mg/dL trigliseritten daha fazla bir miktara tekabül eden % 2,6 konsantrasyonda İntralipid eklenerek araştırılmıştır. Numuneler toplam hemolizi simüle etmek üzere lizise uğratılmıştır. 7,4 mg/dL'deki bilirubin, HAMA 1/HAMA 2 ve % 18–60 hematokrit üzerinde çalışılmıştır. Lipemi, hemoliz, sarılık ve hematokritin geniş bir aralıktaki değerleri CELLSEARCH® testi ile etkileşim göstermemiştir. Ayrıca HAMA 1 ve HAMA 2 de etkileşim göstermemiştir, bu da, parenteral yollarla fare Ig alanların CELLSEARCH® testle başarılı bir şekilde test edilebileceğini gösterir.

BEKLENEN DEĞERLER

Sağlıklı gönüllüler, habis olmayan meme hastalığı, -habis olmayan diğer hastalıklar
Tek noktalı CTC analizleri, 145 sağlıklı gönüllü, habis olmayan meme hastalığına sahip 101 kadın ve habis olmayan diğer hastalıklara sahip 99 kadından oluşan kontrol gruplarında gerçekleştirilmiştir. Sağlıklı bireylerin periferal kanında epitel hücre bulunması beklenmemektir. Sağlıklı gönüllülerden ve habis olmayan hastalığa sahip kadınlardan alınan toplam 345 numunede, yalnızca bir katılımcı 5 CTC/7,5 mL'den fazla bir değer vermiştir. Sonuçlar **Tablo 1**'de sunulmuştur.

Tablo 1. Kontrol Katılımcıları

Kategori	N	Ortalama CTC Sayısı	SD	Hasta sayısı ≥5 CTC	Min.*	Maks.*
Sağlıklı	145	0,1	0,2	0	0	1
Habis olmayan meme hastalığı	101	0,2	1,2	1	0	12
Habis olmayan diğer hastalık	99	0,1	0,4	0	0	3

* NCCLS Yönergesi C28-A2[3]

Sağlıklı gönüllüler, habis olmayan kolorektal hastalık

Kan, 35 yaşında veya daha yaşlı sağlıklı erkek ve kadınlardan toplanmıştır. Bu sağlıklı gönüllüler ABD'deki üç merkezde kaydedilmiştir. Bu çalışmanın amacına yönelik olarak her katılımcıdan iki tüp kan alınmış ve CTC seviyesi açısından değerlendirilmiştir. CTC açısından işlenmiş bir veya iki ayrı 7,5 mL kan alikotu alınan toplam 150 değerlendirilebilir katılımcı vardı. Değerlendirilebilir katılımcıların tümünün CTC sonuçları her iki tüpten alınamamıştır. Tüm grup ve katılımcılarda dolaşımdaki tümör hücresi ortalama sayısı 0,1–0,2 standart sapmalarla 0,0 idi. Sağlıklı gönüllülerden (erkek ve kadın) alınan toplam 284 numuneye göre hiçbir katılımcı 3 CTC/7,5 mL'den fazla bir değer vermemiştir. Sonuçlar **Tablo 2**'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Kontrol Katılımcılarında CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Test Sonuçları

Sağlıklı Kontroller	Tüm Kontroller			Yalnızca Erkekler			Yalnızca Kadınlar		
	Tüp 1	Tüp 2	Toplam	Tüp 1	Tüp 2	Toplam	Tüp 1	Tüp 2	Toplam
N	149	135	284	68	64	132	81	71	152
CTC Aralığı	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1
Ortalama 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)

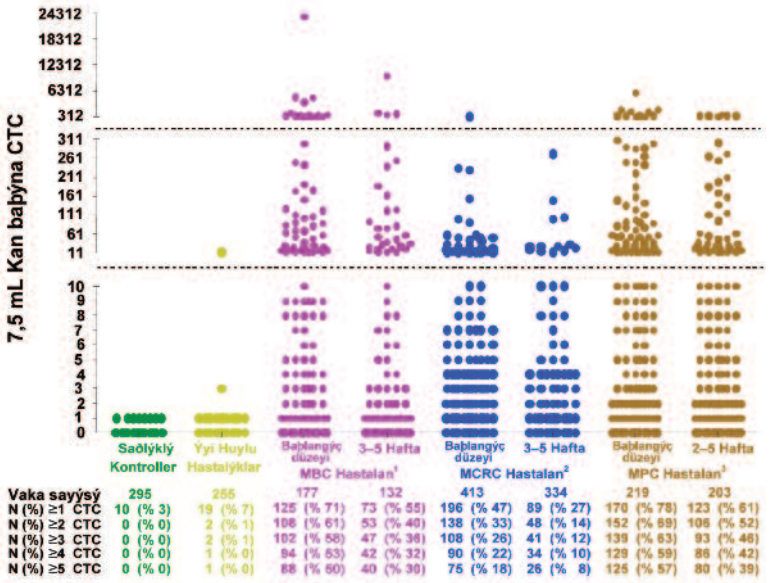
İyi huylu hastalık nedeniyle kolonoskopi veya cerrahi operasyona tabi tutulan hastalardan yaklaşık 30 mL kan (hücrelerin saptanma olasılığını artırmak üzere) dört farklı CellSave tüpünde (tüp başına minimum 7,5 mL) biriktirilmiştir. Dört adet 7,5 mL kan numunesi prosedür öncesinde her bir katılımcı için değerlendirilmiştir. Sonuçlar **Tablo 3**'te gösterilmiştir. Değerlendirilebilir katılımcıların tümünün CTC sonuçları dört tüpün tümünden alınamamıştır. İyi huylu kolorektal hastalığı olan hiçbir hastada 7,5 mL kan başına birden fazla dolaşımdaki tümör hücresi görülmemiştir.

Tablo 3. İyi Huylu Kolorektal Hastalığı Olan Katılımcılarda CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Test Sonuçları

İyi Huylu Hastalık	Prosedür Öncesi Alınan Kan				
	Tüp 1	Tüp 2	Tüp 3	Tüp 4	Toplam
N	55	55	53	47	210
Aralık	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1
Ortalama	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)

Şekil 1, sağlıklı ve iyi huylu hastalığa sahip katılımcılarda (kontroller) ve MBC, MCRC ve MPC hastalarında tedavinin başlangıcından önce ve tedavinin başlangıcından yaklaşık 1 ay sonra CTC sıklığını gösterir.

Şekil 1. Kontrollerde (Kanserli Olmayan Katılımcılar) ve Metastatik Meme[1], (MBC), Metastatik Kolorektal[2] (MCRC) veya Metastatik Prostat Kanseri[3] (MPC) Olan Hastalarda CTC SıklığıTedavinin yeni basamağının başlangıcından (Başlangıç Düzeyi) önce ve Tedavinin Başlangıcından ~2–5 hafta Sonra



[1] MBC referans popülasyon bilgileri klinik IFU'da tablo 1

[2] MCRC referans popülasyon bilgileri klinik IFU'da tablo 12

[3] MPC referans popülasyon bilgileri klinik IFU'da tablo 22

PERFORMANS ÖZELLİKLERİ

Geri Kazanım

Tek bir sağlıklı donörden alınan kan numuneleri toplanmış ve altı 7,5 mL'lik alikotun beşinin saflığı yaklaşık 1300, 325, 81, 20 ve 5 kültürlenmiş meme kanseri hücresiyle (SK-BR-3) bozulmuştur. Altıncı tüp, saflığı bozulmamış toplanmış kan olarak değerlendirilmiş ve sıfır noktası görevi görmüştür. Bu numuneler CELLTRACKS® AUTOPREP® Sisteminde, CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Kit ile işlenmiş ve CTC sayımları CELLTRACKS ANALYZER II® 'de belirlenmiştir. Deney dört ilave donöre yönelik tekrarlanmıştır. Gözlenen hücre sayımları, beklenen hücre sayımına karşı çizilmiştir. Sonuçlar **Tablo 4**'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Yüzde Olarak Tespit Hesaplamaları

Beklenen Tümörlü Hücre Sayımı	Gözlemlenen Ortalama Tümörlü Hücre Sayımı	Geri Kazanım Yüzdesi Aralığı
1300	1215	% 91–95
325	308	% 82–101
81	85	% 80–136
20	22	% 95–140
5	7	% 120–200

Tüm verilerde gözlenen ve beklenen hücre sayımının karşılaştırılması amacıyla genel uyumu veya en küçük kare uyumunu belirlemek için doğrusal regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Bu 30 numunenin regresyon denklemi $R^2 = 0,999$ (R = 0,999) ile Y = 0,93x + 3,87 şeklindeydi. Bu çalışmanın sonuçları regresyon analizinden çıkarılana göre ortalama olarak, test edilen CTC aralığında, geri kazanımı % 93 olarak göstermiştir.

Tümörlü hücre sayımına verilen doğrusal cevapta, beklenen grafiğe karşılık gözlenen eğim 1,0 olmuştur. Ancak eğim 0,93'tü. Bu, hücrelerin CELLSEARCH® CTC Kit ile CELLTRACKS® AUTOPREP® Sistemi tarafından yakalanması ve tespit edilmelerinin ardından floresan etiketlenmeleri ve CELLTRACKS ANALYZER II®'de sayımlarından kaynaklanır. Bu yüzden hücre kayıpları aşağıdaki olasılıklardan birine atfedilebilir: 1) CELLTRACKS® AUTOPREP® Sistemi ile 7,5 mL kanda saflıkları bozulan tümör hücrelerinin yalnızca % 93'ünün geri kazanımı; 2) CELLTRACKS ANALYZER II® ile numune bölmesinde bulunan tümör hücrelerinin yalnızca % 93'ünün saptanması veya 3) bu hata kaynaklarının tümünün bileşimi.

Doğrusallık/Rapor Edilebilir Aralık
Önceki veriyi incelemenin bir başka yolu test doğrusallığını değerlendirmek üzere veriyi bir seyrelti serisi olarak analiz etmektir. Her bir hasta numunesi için beklenen değerleri belirlemek üzere geri kazanım yüzdesinin karıştırıcı değişkenini, seyreltme faktörleriyle bölünen seyreltme serilerindeki ilk numunenin (örn. ilk tüp) gözlenen değerini kullanarak çıkardık. Gözlenen tümör hücrelerinin tüm sayılarına karşılık beklenen tümör hücresi sayılarının regresyonu 1,007'lik bir eğim, 3,0'lık bir kesişim ve R^2 = 0,990 (R = 0,995) değerini vermiştir. Böylelikle geri kazanım yüzdesi (hücre kaybı), her bir başlangıç numunesinin CTC değerlerinin çarpanlarına ayrıldıktan sonra, verilerin analizi CTC saptamasının rapor edilebilir aralık olan 0–1238 tümör hücresiyle doğrusal olduğunu göstermiştir.

Saptama Sınırları
7,5 mL başına tek bir CTC, CELLTRACKS ANALYZER II® tarafından, bir kartuşta 1 CTC'nin saptama sınırıyla sonuçlanacak şekilde tespit edilebilir. Doğrusal regresyon, 7,5 mL kan numunesinde bulunan ortalama % 93 CTC'nin CELLTRACKS® AUTOPREP® Sistem kullanılarak geri kazanıldığını göstermiştir (**Geri Kazanım** bölümüne bakın). Numunedeki yaklaşık % 7'lik CTC kaybı, 1 CTC'nin saptama sınırını düşürmeye yeterli değildir.

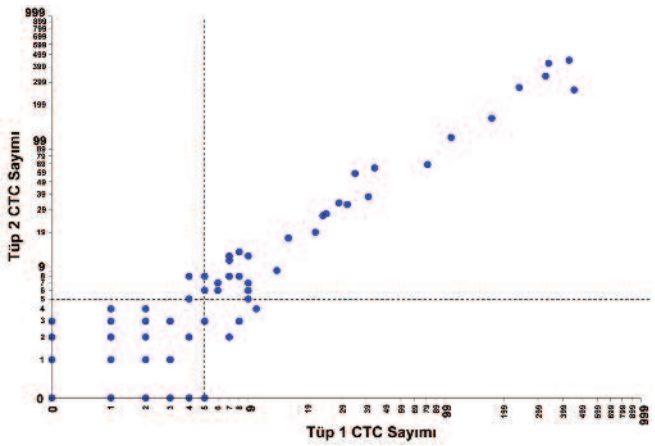
Yeniden Üretilebilirlik:
a. CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Control ile Sistem Yeniden Üretilebilirliği
Üç ayrı CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Control numunesi, NCCLS yönergesi EP5-A[2] uzun çalışma yöntemine[2] göre hazırlanmış ve 30 gün boyunca her gün işlenmiştir. Her bir tek kullanımlık şişe daha önceden iki farklı florokromda boyanarak sabitlenmiş hücre soyundan alınan düşük ve yüksek konsantrasyon içermekteydi. Yüksek ve düşük kontrol hücrelerine yönelik özet istatistikler aşağıda sunulmuştur.

Tablo 5. Hassasiyet Analizinin Özeti

	Düşük	Yüksek
N	99	99
Ortalama hücre sayımı	48	969
Toplam Hassasiyet Standart Sapması (S_T) % CV	% 18	% 5

b. Hasta Numuneleriyle Sistem Yeniden Üretilebilirliği
Metastatik Meme Kanseri (MBC)
Toplam 163 kopya kan numunesi, klinik çalışma süreci boyunca 47 metastatik meme kanseri hastasından toplanmıştır. Bu numuneler, CTC ölçümlerinin yeniden üretilebilirliğini belirlemek üzere birden fazla tesiste işlenmiştir. 163 kopya numunenin karşılaştırmasına yönelik regresyon denklemi Y = 0,98x + 0,67, R^2 = 0,99 şeklindedir. **Şekil 2**, MBC hastalarından alınan kandaki kopya CTC sonuçlarının, kesik çizgilerle belirtilen 5 CTC eşiğiyle logaritmik bir ölçekte çizilen dağılım grafiğini gösterir.

Şekil 2. 7,5 mL kan başına Ortalama <5 veya ≥5 CTC ile Kopya MBC numunelerinde (n=163) CTC Sayımlarının Yeniden Üretilebilirliği.

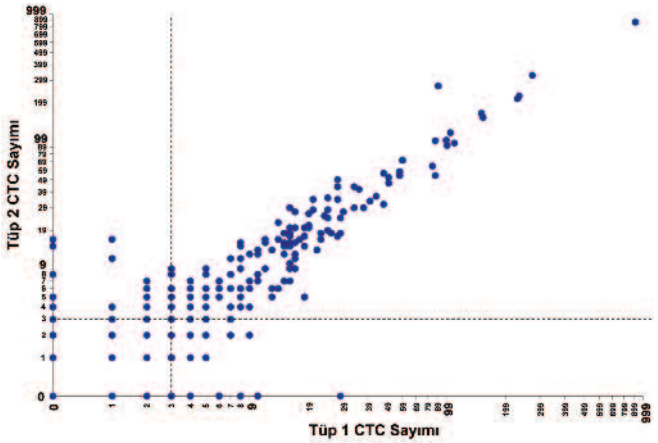


Şekil 2 Not: Birden fazla üst üste binmiş nokta bulunabilir. Örneğin, bu grafikte tüm tüplerin 0 CTC değerinde olduğu 50 örnek (% 31), Tüp 1'in 0 CTC değerinde ve Tüp 2'nin 1 CTC değerinde olduğu 18 örnek (% 11) ve Tüp 1'in 1 CTC değerinde ve Tüp 2'nin 0 CTC değerinde olduğu bir başka 18 örnek (% 11) bulunmaktadır.

Metastatik Kolorektal Kanser (MCRC)

Toplam 1627 kopya kan numunesi, klinik çalışma süreci boyunca 430 MCRC hastasından toplanmıştır. Bu numuneler, CTC ölçümlerinin yeniden üretilebilirliğini belirlemek üzere birden fazla tesiste işlenmiştir. 1627 kopya numunenin karşılaştırmasına yönelik regresyon denklemi Y = 0,98x + 0,18, R^2 = 0,96 şeklindedir. **Şekil 3**, MCRC hastalarından alınan kandaki kopya CTC sonuçlarının kesik çizgilerle belirtilen 3 CTC eşiğiyle logaritmik bir ölçekte çizilen dağılım grafiğini gösterir.

Şekil 3. 7,5 mL kan başına Ortalama <3 veya ≥3 CTC ile Kopya MCRC Numunelerde (n=1627) CTC Sayımlarının Yeniden Üretilebilirliği.



Şekil 3 Not: Birden fazla üst üste binmiş nokta bulunabilir. Örneğin, bu grafikte tüm tüplerin 0 CTC değerinde olduğu 975 örnek (% 60), Tüp 1'in 0 CTC değerinde ve Tüp 2'nin 1 CTC değerinde olduğu 116 örnek (% 7) ve Tüp 1'in 1 CTC değerinde ve Tüp 2'nin 0 CTC değerinde olduğu bir başka 109 örnek (% 7) bulunmaktadır.

Metastatik meme ve kolorektal kanser hastalarından alınan kan numunelerindeki CTC sayımlarının tüpten tüpe değişimi **Şekil 2 ve 3**'te gösterilmektedir. Verili bir hacimde seyrek görülen olayların dağılımı (tümör hücreleri gibi) rastgeledir ve hücre veya hastalık türünden bağımsızdır. Bu durum en iyi şekilde, bir olay oluşma ihtimali oldukça düşük olsa da bu tarz bir olaya yönelik olasılık adedinin fazla olduğu modelleme sistemi için kullanılan Poisson dağılımıyle - bir matematiksel yöntem- en iyi gösterilir[5]. Çok düşük prostatik CTC bulunan tüpler için sonuçlarda **Şekil 2 ve 3**'te gösterilene benzer değişkenlikler beklenmesi mantıklıdır. MBC ve MCRC hastalarına uygulanan önceki iki çalışma neredeyse aynı sonuçları verdiğinden, metastatik prostat kanseri hastalarından alınan kan numunelerindeki CTC sayımlarının tüpten tüpe karşılaştırması, CELLSEARCH® CTC prostat klinik deneyinde yapılmamıştır. Ancak CELLSEARCH® teknolojisini kullanarak Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nde yürütülen bağımsız bir çalışmanın sonuçları, metastatik prostat kanseri hastalarında tüp başına 0–1192 aralığı boyunca CTC sayımlarında bölgeden bölgeye veya tüpten tüpe hiçbir sistematik değişkenlik olmadığını göstermiştir.[4.]

KAYNAKÇA

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

REF 7900001
16 Test Kiti

CellSearch®

Circulating Tumor Cell Kit (Epitelyal)

KLİNİK DENEY SONUÇLARI

e631600004_TR
DS-SPE-25106

İçindekiler

1 Metastatik Meme Kanseri (MBC) Hastaları 6

1.1 CTC sıklıkları 6

1.2 MBC Hastalarının İlerlemeden Hayatta Kalma (PFS) Analizi 7

1.2.1 Başlangıç Düzeyindeki CTC Sonuçlarıyla PFS 7

1.2.2 Takip CTC Sonuçlarıyla PFS 7

1.2.3 CTC'deki Azalış veya Artış, Artan veya Azalan PFS Öngörür 8

1.3 MBC Hastalarının Genel Hayatta Kalma (OS) Analizi 9

1.3.1 Başlangıç Düzeyi CTC Sonuçlarına Göre OS Analizi 9

1.3.2 Takip CTC Sonuçlarıyla OS 10

1.3.3 CTC'deki Azalış veya Artış, Artan veya Azalan OS Öngörür 10

1.3.4 MBC Hastalarında Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi 11

1.3.5 MBC Hastalarında Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi 12

1.4 Metastatik Meme Kanserinin Klinik Durumunu İzlemek Üzere CTC'den Yararlanma 14

1.4.1 Hayatta kalma, CTC arasındaki ilişki ve görüntülemeyle hastalık değerlendirmesi 14

1.4.2 CTC 15

1.4.3 Görüntüleme 15

1.4.4 Görüntüleme ve CTC ile hayatta kalma arasındaki ilişki 15

1.4.5 CTC ve Radyolojik İzleme Arasındaki Uyum 17

1.4.6 Görüntülemeye Yardımcı Olarak Kullanılan CTC 19

1.5 CTC ve Radyolojik Değerlendirmelerin Değişkenliği 20

1.5.1 CTC 20

1.5.2 Görüntüleme 20

2 Metastatik Kolorektal Kanseri (MCRC) Hastaları 20

2.1 CTC sıklıkları 21

2.2 MCRC Hastalarının İlerlemeden Hayatta Kalma (PFS) Analizi 22

2.2.1 Başlangıç Düzeyindeki CTC Sonuçlarıyla PFS 22

2.2.2 Takip CTC Sonuçlarıyla PFS 23

2.2.3 CTC'deki Azalış veya Artış, Artan veya Azalan PFS Öngörür 23

2.3 MCRC Hastalarının Genel Hayatta Kalma (OS) Analizi 24

2.3.1 Başlangıç Düzeyi CTC Sonuçlarına Göre OS Analizi 24

2.3.2 Takip CTC Sonuçlarıyla OS 25

2.3.3 CTC'deki Azalış veya Artış, Artan veya Azalan OS Öngörür 26

2.3.4 MCRC Hastalarında Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi 27

2.3.5 MCRC Hastalarında Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi 27

2.4 Metastatik Kolorektal Kanserin Klinik Durumunu İzlemek Üzere CTC'den Yararlanma 29

2.4.1 Hayatta kalma, CTC arasındaki ilişki ve görüntülemeyle hastalık değerlendirmesi 29

2.4.2 CTC 29

2.4.3 Görüntüleme 29

2.4.4 Görüntüleme ve CTC ile hayatta kalma arasındaki ilişki 29

2.4.5 MCRC Hastalarında CTC ve Radyolojik İzleme Arasındaki Uyum 31

2.4.6 Görüntülemeye Yardımcı Olarak Kullanılan CTC 33

3 Metastatik Prostat Kanseri (MPC) Hastaları 34
3.1 CTC sıklıkları 35
3.2 MPC Hastalarının İlerlemeden Hayatta Kalma (PFS) Analizi 35
3.2.1 Başlangıç Düzeyindeki CTC Sonuçlarıyla PFS 35
3.2.2 Takip CTC Sonuçlarıyla PFS 36
3.2.3 CTC'deki Azalış veya Artış, Artan veya Azalan PFS Öngörür 37
3.3 MPC Hastalarının Genel Hayatta Kalma (OS) Analizi 38
3.3.1 Başlangıç Düzeyi CTC Sonuçlarına Göre OS Analizi 38
3.3.2 Takip CTC Sonuçlarıyla OS 38
3.3.3 CTC'deki Azalış veya Artış, Artan veya Azalan OS Öngörür 39
3.3.4 MPC Hastalarında Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi 40
3.3.5 MPC Hastalarında Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi 42
3.4 Metastatik Kolorektal Kanser Hastalarının Klinik Durumunu İzlemek Üzere CTC'den Yararlanma 43
3.4.1 Hayatta kalma, CTC arasındaki ilişki ve PSA ile hastalık değerlendirmesi 43
3.4.2 MPC Hastalarında CTC ile PSA Değişiklikleri Arasındaki Uyum 45
3.4.3 MPC Hastalarında OS Öngörüsü için CTC Düzeyleri ile PSA Düşüşünün Birlikte Kullanımı 46

Tablolar Listesi

Tablo 1: MBC Hastası Demografik Verileri 6
Tablo 2: Farklı zaman noktalarında <5 veya ≥5 CTC değerine sahip MBC hastalarında İlerlemeden Hayatta Kalma (PFS) 8
Tablo 3: Farklı zaman noktalarında <5 veya ≥5 CTC'li MBC Hastalarının Genel Hayatta Kalma (OS) Değerleri 10
Tablo 4: MBC Hastalarında Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi 12
Tablo 5: MBC Hastalarında İlerlemeden Hayatta Kalmaya Yönelik Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi 13
Tablo 6: MBC Hastalarında Genel Hayatta Kalmaya Yönelik Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi 14
Tablo 7: Tedavi başlangıcından yaklaşık bir ay sonra ve radyolojik değerlendirmenin bir ayı içinde yapılan CTC değerlendirmesiyle MBC Hastalarının OS'si 16
Tablo 8: CTC ve Görüntülemenin MBC Hastaları Bakımından Karşılaştırması 18
Tablo 9: CTC ve Görüntülemenin MBC Gözlemi Bakımından Karşılaştırması 18
Tablo 10: CTC ve Görüntülemenin MBC Hastaları Bakımından Karşılaştırması 19
Tablo 11: MBC Hastalarında Radyoloji ve CTC Değerlendirmelerinin Değişkenliği 20
Tablo 12: MCRC Hastası Demografik Verileri 21
Tablo 13: MCRC Hastalarında İlerlemeyen ve Genel Hayatta Kalma Analizlerinden Hariç Tutmalar 22
Tablo 14: Farklı zaman noktalarında <3 veya ≥3 CTC değerine sahip MCRC hastalarında İlerlemeden Hayatta Kalma (PFS) 23
Tablo 15: Farklı zaman noktalarında <3 veya ≥3 CTC değerine sahip MCRC hastalarında Genel Hayatta Kalma (OS) Değerleri 26
Tablo 16: MCRC Hastalarında Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi 27
Tablo 17: MCRC Hastalarında Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi 28
Tablo 18: Tedavi başlangıcından yaklaşık bir ay sonra ve radyolojik değerlendirmenin bir ayı içinde yapılan CTC değerlendirmesiyle MCRC Hastalarında OS 30
Tablo 19: CTC ve Görüntülemenin MCRC Hastaları Bakımından Karşılaştırması 32
Tablo 20: CTC ve Görüntülemenin MCRC Gözlemi Bakımından Karşılaştırması 32
Tablo 21: CTC ve Görüntülemenin MCRC Hastaları Bakımından Karşılaştırması 33
Tablo 22: MPC Hastası Demografik Verileri 34
Tablo 23: MPC Hastalarında PFS ve OS Analizlerinden Hariç Tutma 35
Tablo 24: Farklı zaman noktalarında <5 veya ≥5 CTC değerine sahip MPC hastalarında İlerlemeden Hayatta Kalma (PFS) 37

Tablo 25: Farklı zaman noktalarında <5 veya ≥5 CTC değerine sahip MPC hastalarında Genel Hayatta Kalma (OS) 39
Tablo 26: MPC Hastalarında Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi 41
Tablo 27: MPC Hastalarında Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi 42–43
Tablo 28: Olumlu ve Olumsuz CTC ve PSA Düşüşlü Gruplar arasında Medyan OS Karşılaştırması. 45
Tablo 29: 2.–5. Haftada CTC ile % 30 PSA Düşüşünün MPC Hastaları Bakımından Karşılaştırması 45
Tablo 30: 13.–20. Haftada CTC ile % 30 PSA Düşüşünün MPC Hastaları Bakımından Karşılaştırması. 46
Tablo 31: CTC ve % 30 PSA Düşüşünün MPC Gözlemi Bakımından Karşılaştırması 46

Şekiller Listesi

Şekil 1: Başlangıç düzeyinde <5 veya ≥5 CTC değerine sahip MBC Hastalarının (N=177) PFS'si. 7
Şekil 2: <5 veya ≥5 CTC Değerine Sahip MBC Hastalarında PFS Takip Sürecinin farklı zamanlarında CTC 8
Şekil 3: Tedavinin Başlangıcından Sonra 5'in Altına Düşen CTC, MBC Hastalarında Daha Uzun PFS'yi öngörür 9
Şekil 4: Başlangıç düzeyinde (N=177) <5 veya ≥5 CTC değerine sahip MBC hastalarda OS. 9
Şekil 5: Takip sürecinin farklı zamanlarında <5 veya ≥5 CTC değerine sahip MBC Hastalarında OS. 10
Şekil 6: MBC Hastalarında Tedavinin Başlangıcından Sonra CTC Sayımının 5 veya Üzerine Çıkması Daha Kısa OS Öngörürken CTC'nin 5'in Altına Düşmesi Daha Uzun OS Öngörür. 11
Şekil 7: Radyolojik ve CTC Değerlendirmelerinin OS ile Korelasyonu: 1. Takip Görüntüleme Çalışmasında (N=138) NPD veya PD ile MBC Hastalarının OS'si 16
Şekil 8: Radyolojik ve CTC Değerlendirmelerinin OS ile Korelasyonu: Tedavi Başlangıcından Sonraki 1.Takipte (N=138) <5 veya ≥5 CTC'li MBC Hastalarının OS'si 17
Şekil 9: Radyolojik ve CTC Değerlendirmelerinin OS ile Korelasyonu: Birinci Takip Görüntüleme Çalışmasının ±1 Ayı içinde (N=134) <5 veya ≥5 CTC'li MBC Hastalarının OS'si 17
Şekil 10: Tedavi Başlangıcından (n=138) sonraki 1. Takip CTC değerlendirmesi kullanılarak Grup 1, 2, 3 ve 4'teki MBC Hastalarının OS'si ve 1. Takip Görüntüleme Çalışmasında Belirlenen Hastalık Durumu 19
Şekil 11: Başlangıç Düzeyinde (N=413) <3 veya ≥3 CTC değerine sahip olan MCRC Hastalarının PFS'si. 22
Şekil 12: Farklı Takip Zamanlarında <3 veya ≥3 CTC değerine sahip MCRC Hastalarının PFS'si 23
Şekil 13: Tedavinin Başlangıcından Sonra 3'ün Altına Düşen CTC, MCRC Hastalarında Daha Uzun PFS'yi Öngörür 24
Şekil 14: Başlangıç Düzeyinde (N=413) <3 veya ≥3 CTC değerine sahip MCRC Hastalarında OS. 25
Şekil 15: Takibin farklı zamanlarında <3 veya ≥3 CTC değerine sahip MCRC Hastalarında OS. 25
Şekil 16: MCRC Hastalarında Tedavinin Başlangıcından Sonra CTC Sayımının 3 veya Üzerine Çıkması Daha Kısa OS Öngörürken CTC'nin 3'ün Altına Düşmesi Daha Uzun OS Öngörür 26
Şekil 17: Radyolojik ve CTC Değerlendirmelerinin OS ile Korelasyonu: 1. Takip Süreci Görüntüleme Çalışmasında (N=402) NPD veya PD ile MCRC Hastalarında OS 30
Şekil 18: Radyolojik ve CTC Değerlendirmelerinin OS ile Korelasyonu: Tedavi Başlangıcından sonra 1. Takip Sürecinde (N=320) <3 veya ≥3 CTC değerine sahip MCRC Hastalarında OS 31
Şekil 19: Radyolojik ve CTC Değerlendirmelerinin OS ile Korelasyonu: Birinci Takip Süreci Görüntüleme Çalışması veya Ölümün ±1 Ayı İçinde (N=364) <3 veya ≥3 CTC değerine sahip MCRC Hastalarında OS 31
Şekil 20: Tedavi Başlangıcından 3–5 Hafta sonraki CTC (n=320) kullanılarak Grup 1, 2, 3 ve 4'teki MCRC Hastalarında OS ve 1. Takip Görüntüleme Çalışmasında Belirlenen Hastalık Durumu 33
Şekil 21: Başlangıç Düzeyinde (N = 219) <5 veya ≥5 CTC değerine sahip MPC Hastalarında PFS. 36
Şekil 22: Farklı Takip Zamanlarında <5 veya ≥5 CTC değerine sahip MPC Hastalarının PFS'si 36
Şekil 23: Tedavinin Başlangıcından Sonra 5'in Altına Düşen CTC, MPC Hastalarında Daha Uzun PFS'yi Öngörür 37
Şekil 24: Başlangıç Düzeyinde (N = 219) <5 veya ≥5 CTC değerine sahip MPC hastalarında OS. 38
Şekil 25: Takip Sürecinin farklı zamanlarında <5 veya ≥5 CTC değerlerine sahip MPC Hastalarında OS. 39
Şekil 26: MPC Hastalarında Tedavinin Başlangıcından Sonra CTC Sayımının 5 veya Üzerine Çıkması Daha Kısa OS Öngörürken CTC'nin 5'in Altına Düşmesi Daha Uzun OS Öngörür 40

Şekil 27: Tedavi Başlangıcından 2.–5. hafta sonra MPC Hastalarında OS 44
Şekil 28: Tedavi Başlangıcından 6.–8. hafta sonra MPC Hastalarında OS 44
Şekil 29: Tedavi Başlangıcından 9.-12. hafta sonra MPC Hastalarında OS 44
Şekil 30: Tedavi Başlangıcından 13.–20. hafta sonra MPC Hastalarında OS 44
Şekil 31: Tedavi Başlangıcından Sonraki 2.–5. Hafta (Panel A), 6.–8. Hafta (Panel B), 9.–12. Hafta (Panel C) ve 13.–20. Haftada (Panel D) OS Öngörüsünde Bulunmak Üzere CTC Düzeylerinin ve PSA Değişikliklerinin Birlikte Kullanımı 47–48

1 Metastatik Meme Kanseri (MBC) Hastaları

Çok merkezli, ileriye dönük klinik deney, CTC sayısıyla hastalık ilerlemesi ve hayatta kalmanın kestirilip kestirilemeyeceğini belirlemek üzere yürütülmüştür. Ölçülebilir düzeyde (N=177) rahatsızlığı olan metastatik meme kanseri hastaları tedavinin başlayan yeni basamağına katılmıştır. Klinik veriler, tedavi amaçlı temelde analiz edilmiştir. Hasta demografik bilgileri **Tablo 1**'de sunulmuştur.

Tablo 1: MBC Hastası Demografik Verileri

Kategori		N=177 Hasta
Başlangıç Düzeyindeki Yaşı	Ortalama ± Std. Sapma Medyan	58±13 58
	Kategorilerin Açıklaması	Katılımcı Sayısı (toplamın %'si)
Safha	1 2 3 4 Bilinmiyor	26 (% 15) 92 (% 52) 26 (% 15) 20 (% 11) 13 (% 7)
Irk	Beyaz Siyah Latin Bilinmiyor	153 (% 86) 14 (% 8) 7 (% 4) 3 (% 2)
Başlangıç Düzeyi ECOG Skoru	0 1 2 Bilinmiyor	82 (% 46) 72 (% 41) 18 (% 10) 5 (% 3)
Hastalık Bölgesi	Viseral Kemik	152 (% 86) 153 (% 86)
ER/PR	+ - Bilinmiyor	121 (% 68) 54 (% 31) 2 (% 1)
HER2	0 1+ 2+ 3+ Bilinmiyor	91 (% 51) 12 (% 7) 18 (% 10) 27 (% 15) 29 (% 17)
Tedavi Basamağı	1. basamak 2. basamak ≥3 basamak Bilinmiyor	82 (% 46) 26 (% 15) 67 (% 38) 2 (% 1)
Tedavi Türü	Kemo (Ch) Endokrin (En) Hedeflenen (Ta) Ch/En Ch/Ta En/Ta Ch/En/Ta Diğer Bilinmiyor	74 (% 42) 45 (% 25) 9 (% 5) 10 (% 6) 23 (% 13) 7 (% 4) 2 (% 1) 2 (% 1) 5 (% 3)

Başlangıç düzeyindeki CTC sayımı tedavinin yeni basamağının başlangıcından önce belirlenmiştir. Takip eden CTC sayımları tedavinin başlangıcından sonra yaklaşık 3–4 haftalık aralıklarda belirlenmiştir. Başlangıç düzeyi analizlerine yönelik İlerlemeden Hayatta Kalma (PFS), başlangıç düzeyindeki kan alma zamanından, CT taramaları ve/veya klinik işaretler ve semptomlarla konulan ilerleme tanısına kadar ölçülmüş ve Genel Hayatta Kalma (OS) başlangıç düzeyindeki kan alma zamanından ölüm zamanına kadar ölçülmüştür. Takip analizlerine yönelik PFS, takip sürecindeki kan alma zamanından ilerleme veya ölüm tanısı konana kadar ölçülmüş ve OS takip sürecindeki kan alma zamanından ölüm zamanına kadar ölçülmüştür.

1.1 CTC sıklıkları

Takip sürecinde, tedavinin başlangıcından sonra 3.–5. hafta, 6.–8. hafta, 9.–12. hafta ve 13.–20. haftada alınan kanlardan elde edilen CTC sonuçları olumlu (<5 CTC) veya olumsuz (≥5 CTC) olarak sınıflandırılmıştır. Tasarlanan takip zaman noktalarından herhangi birinden birden fazla CTC sonucu elde edildiyse, başlangıç düzeyinde alınan kandan en uzak zamanda alınan kandaki CTC sonuçları kullanılmıştır.

Toplam 177 MBC hastasından 23'ü ilk takip süreci için değerlendirilebilir durumda değildi. Bu 23 hastanın, on tanesi takip süreci kan alımı gerçekleştirilmeden önce ölmüş, dokuz hasta takip süreci kan alımından önce ilerleme göstermiş ve dört tanesi de takip edilememiştir. Özellikle ölen on hastanın her biri başlangıç düzeyinde ≥5 gibi oldukça yüksek CTC sayımına sahiptir (CTC sayımları 9, 11, 15, 24, 111, 126, 301, 1143, 4648 ve 23.618). Takip edilebilen 154 hastanın 132, 99, 129 ve 85'i tedavinin başlangıcının ardından sırasıyla 3.–5., 6.–8., 9.–14. ve 15.–20. haftalarda kanı alınmıştır.

Tablo 3, **Tablo 2**'de gösterilen İlerlemeden Hayata Kalmaya yönelik hasta sayısı ve yüzdesinden farklı olan, Genel Hayatta Kalmaya yönelik klinik deneyde olumsuz CTC değeri veren hastaların toplam sayısını ve yüzdesini özetlemektedir. İki tablo *arasında* her bir zaman noktasında hasta sayılarındaki farklılık bazı hastalardaki ilerlemenin kan alımından önce başlamış olmasına bağlıdır. Tabloların *içindeki* hasta sayılarındaki farklılık, her bir zaman noktasında, kan alımı yapılan hastalarla değerlendirilebilir CTC sonuçları olan hasta sayısına bağlıdır.

1.2 MBC Hastalarının İlerlemeden Hayatta Kalma (PFS) Analizi

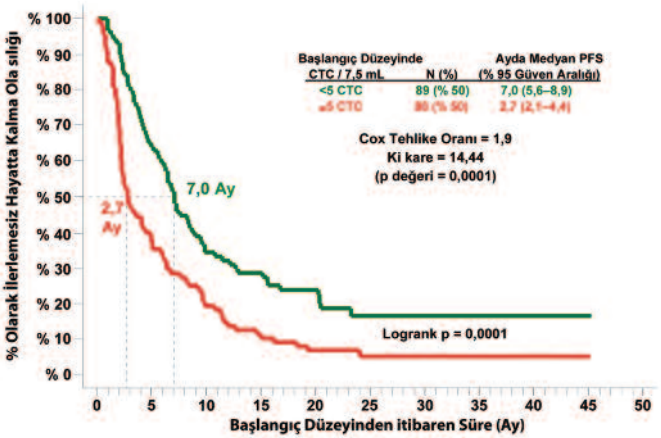
1.2.1 Başlangıç Düzeyindeki CTC Sonuçlarıyla PFS

177 MBC hastasının tümüne başlangıç düzeyi CTC testi uygulanmıştır. Hastalar Kaplan-Meier analizi için başlangıç düzeyindeki CTC sayımlarına göre iki gruba ayrılmıştır:

- Olumlu Grup (N=89), <5 CTC değerine sahip olan hastalardan oluşup **yeşil** renkle temsil edilmiştir.
- Olumsuz Grup (N=88), ≥5 CTC değerine sahip olan hastalardan oluşup **kırmızı** renkle temsil edilmiştir.

Medyan PFS, Olumlu grupta, Olumsuz grupla karşılaştırılınca anlamlı şekilde daha uzundur (sırasıyla 7,0'a karşı 2,7 ay). Sonuçlar **Şekil** 1'de sunulmuştur.

Şekil 1: Başlangıç düzeyinde <5 veya ≥5 CTC değerine sahip MBC Hastalarının (N=177) PFS'si.

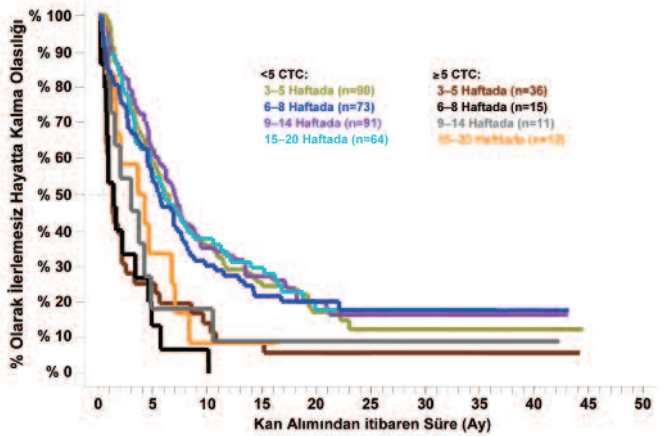


1.2.2 Takip CTC Sonuçlarıyla PFS

MBC hastaları, Kaplan-Meier analizi için çeşitli takip süreci kan alımlarının her birindeki CTC sayımlarına dayanarak iki gruba ayrılmıştır. PFS'ye yönelik tedavinin başlangıcından sonra farklı takip süreci kan alım zamanlarının her birindeki her iki hasta grubu **Şekil 2**'de gösterilmiştir. PFS zamanları her bir kan alımı zamanına göre hesaplanmış ve belirli bir kan alımından önce ilerleme belirtisi gösteren herhangi bir hasta bu analizden ve sonraki takip süreci kan alımı işlemlerinden çıkarılmıştır. **Şekil 2**, 177 metastatik meme kanseri hastasında klinik ilerlemeye yönelik öngörüde bulunmak üzere tedavinin başlangıcından sonraki 3.–5. hafta, 6.–8. hafta, 9.–14. hafta ve 15.–20, haftada <5 ve ≥5 CTC değerlerine sahip hastaların CTC kapasitesini göstermektedir.

- Olumlu Grup <5 CTC değerine sahip hastalardan oluşup **zeytin yeşili**, **mavi**, **mor** ve **camgöbeği** renkle temsil edilmiştir.
- Olumsuz Grup ≥5 CTC'li hastalardan oluşup **kahverengi**, **siyah**, **gri** ve **turuncu**, renkle temsil edilmiştir.

Şekil 2: <5 veya ≥5 CTC Değerine Sahip MBC Hastalarında PFS Takip Sürecinin farklı zamanlarında CTC



Tablo 2, her bir farklı kan alımı zaman noktasında, CTC düzeylerini ve ≥5 CTC/7,5 mL'lik eşiği kullanarak PFS analizlerinin sonuçlarını özetlemektedir.

Tablo 2: Farklı zaman noktalarında <5 veya ≥5 CTC değerine sahip MBC hastalarında İlerlemeden Hayatta Kalma (PFS)

1	2	3	4	5	6
Tedavi Başlangıcının Ardından Numune Alma Zamanı	**N**	**≥5 CTC**	**Ay Olarak Medyan PFS (% 95 Güven Aralığı)**		**Log-rank p değeri**
			<5 CTC	**≥5 CTC**	
Başlangıç düzeyi	117	88 (% 50)	7,0 (5,6–8,9)	2,7 (2,1– 4,4)	0,0001
3.–5. Hafta	126	36 (% 29)	6,1 (4,7–8,6)	1,3 (0,7–2,1)	<0,0001
6.–8. Hafta	88	15 (% 17)	5,6 (4,5–7,6)	1,4 (0,6–3,4)	0,0001
9.–14. Hafta	102	11 (% 11)	7,0 (5,1–8,8)	3,0 (0,9–4,8)	0,0251
15.–20. Hafta	76	12 (% 16)	5,9 (3,8–8,7)	3,6 (0,7–7,0)	0,0610

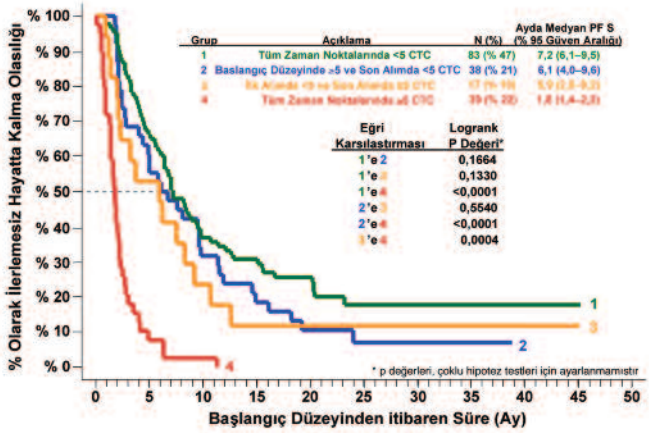
Şekil 2 'de gösterildiği gibi herhangi bir zaman noktasında yükselen CTC değerlerine (≥5 CTC/7,5 mL tüm kan) **Tablo 2** sahip hastalarda, hastalığın hızlı ilerleme olasılığı <5 CTC değerinde olanlardan çok daha fazladır. **Tablo 2**, sütun 4, 1,3–3,6 ay aralığında ≥5 CTC'li hastalardan (sütun 5) büyük ölçüde uzun medyan PFS zamanına sahip, 5,6–7,0 ay aralığında <5 CTC'li hastaların medyan PFS zamanlarını göstermektedir.

1.2.3 CTC'deki Azalış veya Artış, Artan veya Azalan PFS Öngörür

Geçen PFS zamanları başlangıç düzeyindeki kan alımına göre hesaplanmıştır. Kaplan-Meier analizi için (**Şekil 3**), MBC hastaları başlangıç düzeyi, tedavinin başlamasından sonraki 3.–5. hafta, 6.–8. hafta, 9.–14. hafta ve 15.–20. haftadaki CTC sayımlarına göre dört gruba ayrılmıştır:

- Grup 1 (**yeşil** eğri), tüm kan alımı zaman noktalarında <5 CTC'li 83 (% 47) hasta. Bu hastalardan iki tanesinin (% 2) ilk ve son kan alımı arasında ≥5 CTC değerinde tek kan alımı bulunurken, beş tanesinin (% 6) yalnızca başlangıç düzeyi kan alımı yapılmıştır;
- Grup 2 (**mavi** eğri), tedavinin başlangıcından önce ≥5 CTC'si olan fakat son kan alımında <5 CTC'ye düşen 38 (% 21) hasta;
- Grup 3 (**turuncu** eğri), önceki kan alımlarında <5 CTC'si olan (başlangıç düzeyi, 3.–5. hafta ve/veya 6.–8. hafta) fakat son kan alımında ≥5 CTC'ye yükselen 17 (% 10) hasta;
- Grup 4 (**kırmızı** eğri), tüm kan alımı zaman noktalarında ≥5 CTC'li 39 (% 22) hasta. Bu hastaların on tanesi (% 26) yalnızca başlangıç düzeyi kan alımı değerine sahiptir.

Şekil 3: Tedavinin Başlangıcından Sonra 5'in Altına Düşen CTC, MBC Hastalarında Daha Uzun PFS'yi öngörür



Şekil 3, tüm zaman noktalarında ≥5 CTC'si olan hastaların (**Grup 4**), **Grup 3**, **Grup 2** ve **Grup 1**'in medyan PFS'si ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde farklı olan daha kısa medyan PFS'sini göstermektedir. Bu şekilde yer alan diğer grupların eğrileri arasındaki farklılıklar anlamlı değildir.

1.3 MBC Hastalarının Genel Hayatta Kalma (OS) Analizi

1.3.1 Başlangıç Düzeyi CTC Sonuçlarına Göre OS Analizi

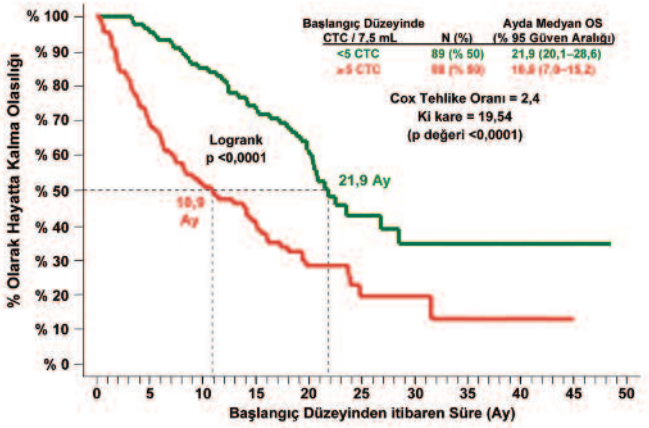
22,7±9,4 ayda (medyan = 21,1, aralık = 4,4–48,6) halen hayatta olan 68 hastaya (% 38) yönelik ortalama takip süresi ile 177 MBC hastasının 109'unda (% 62) ölüm gerçekleşmiştir. Bu analizlerin yapılma zamanında, Olumsuz gruptaki (başlangıç düzeyinde ≥5 CTC) 88 hastanın 65'i (% 74) ile karşılaştırıldığında Olumlu gruptaki (başlangıç düzeyinde <5 CTC) 89 hastanın 44'ü (% 49) ölmüştür.

Hastalar Kaplan-Meier analizi için başlangıç düzeyindeki CTC sayımlarına göre iki gruba ayrılmıştır:

- Olumlu Grup (N=89), <5 CTC değerine sahip olan hastalardan oluşup **yeşil** renkle temsil edilmiştir.
- Olumsuz Grup (N=88), ≥5 CTC değerine sahip olan hastalardan oluşup **kırmızı** renkle temsil edilmiştir.

Medyan OS Olumlu grupta, Olumsuz grupla karşılaştırılınca anlamlı şekilde daha uzundur (sırasıyla 21,9'a karşı 10,9 ay). Sonuçlar **Şekil 4**'te sunulmuştur.

Şekil 4: Başlangıç düzeyinde (N=177) <5 veya ≥5 CTC değerine sahip MBC hastalarda OS.

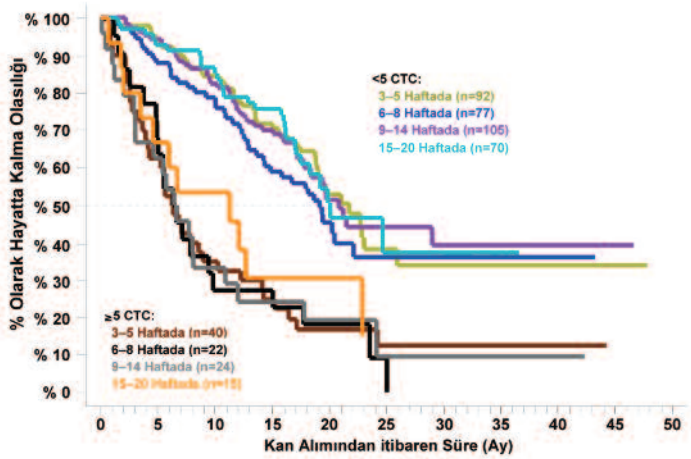


1.3.2 Takip CTC Sonuçlarıyla OS

Tedavinin başlangıcından sonra, farklı takip süreci kan alım zamanlarındaki her iki MBC hasta grubunun Kaplan-Meier analizleri **Şekil 5**'te gösterilmiştir. Bu şekil, 177 metastatik meme kanseri hastasında ölüm zamanına yönelik öngörüde bulunmak üzere tedavinin başlangıcından sonraki 3.–5. hafta, 6.–8. hafta, 9.–14. hafta ve 15.–20. haftada <5 ve ≥5 CTC değerlerine sahip hastaların CTC kapasitesini göstermektedir. OS zamanları her bir kan alımı zamanından itibaren hesaplanmıştır.

- Olumlu Grup <5 CTC değerine sahip hastalardan oluşup **zeytin yeşili**, **mavi**, **mor** ve **camgöbeği** renkle temsil edilmiştir.
- Olumsuz Grup ≥5 CTC'li hastalardan oluşup **kahverengi**, **siyah**, **gri** ve **turuncu**, renkle temsil edilmiştir.

Şekil 5: Takip sürecinin farklı zamanlarında <5 veya ≥5 CTC değerine sahip MBC Hastalarında OS.



Tablo 3, her bir farklı kan alımı zaman noktasında, CTC düzeylerini ve ≥5 CTC/7,5 mL'lik eşiği kullanarak OS analizlerinin sonuçlarını özetlemektedir.

Tablo 3: Farklı zaman noktalarında <5 veya ≥5 CTC'li MBC Hastalarının Genel Hayatta Kalma (OS) Değerleri

1	2	3	4	5	6
Tedavi Başlangıcının Ardından Numune Alma Zamanı	**N**	**≥5 CTC**	**Ayda Medyan OS (% 95 Güven Aralığı)**		**Log-rank p değeri**
			<5 CTC	**≥5 CTC**	
Başlangıç düzeyi	177	88 (% 50)	21,9 (20,1–28,6)	10,9 (7,0–15,2)	<0,0001
3.–5. Hafta	132	40 (% 30)	21,7 (18,8–25,9)	6,2 (4,1–8,9)	<0,0001
6.–8. Hafta	99	22 (% 22)	19,1 (14,2–22,1)	6,3 (4,8–9,8)	0,0001
9.–14. Hafta	129	24 (% 19)	20,8 (17,8–≥45)	6,4 (3,0–10,9)	<0,0001
15.–20. Hafta	85	15 (% 18)	20,1 (17,1– ≥35)	11,3 (2,0–22,9)	0,0021

1.3.3 CTC'deki Azalış veya Artış, Artan veya Azalan OS Öngörür

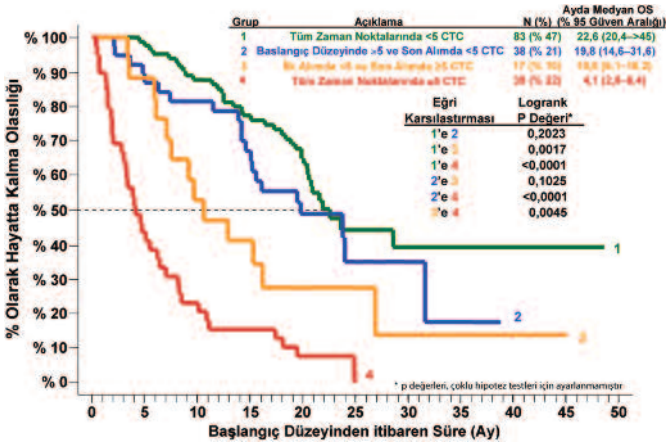
Geçen OS zamanları başlangıç düzeyindeki kan alımına göre hesaplanmıştır. Kaplan-Meier analizi için (**Şekil 6**), hastalar tedavinin başlamasından sonraki başlangıç düzeyinde, 3.–5. hafta, 6.–8. hafta, 9.–14. hafta ve 15.–20. haftadaki CTC sayımlarına göre dört gruba ayrılmıştır:

- Grup 1 (**yeşil** eğri), tüm kan alımı zaman noktalarında <5 CTC'li 83 (% 47) hasta. Bu hastalardan iki tanesinin (% 2) ilk ve son kan alımı arasında ≥5 CTC değerinde tek kan alımı bulunurken, beş tanesinin (% 6) yalnızca başlangıç düzeyi kan alımı yapılmıştır;
- Grup 2 (**mavi** eğri) tedavinin başlangıcından önce ≥5 CTC'si olan fakat son kan alımında <5 CTC'ye düşen 38 (% 21) hasta;

- Grup 3 (**turuncu** eğri), önceki kan alımlarında <5 CTC'si olan (başlangıç düzeyi, 3.–5. hafta ve/veya 6.–8. hafta) fakat son kan alımında ≥5 CTC'ye yükselen 17 (% 10) hasta;
- Grup 4 (**kırmızı** eğri), tüm kan alımı zaman noktalarında ≥5 CTC'li 39 (% 22) hasta. Bu hastaların on tanesi (% 26) yalnızca başlangıç düzeyi kan alımı değerine sahiptir.

Şekil 6, tedavinin başlangıcından sonra herhangi bir noktada 5 CTC'lik eşiği aşan MBC hastalarının daha kısa bir genel hayatta kalma oranına sahip olma olasılığının çok daha yüksek olduğunu göstermektedir. Tüm zaman noktalarında ≥5 CTC değerine sahip olan hastalar (**Grup 4**), **Grup 3**, **Grup 2** ve **Grup 1**'in medyan OS değeri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde farklı olan daha kısa medyan OS değerine sahiptir. **Grup 3** ve **Grup 1** arasındaki medyan hayatta kalma süresindeki farklılık da anlamlıdır ve **Grup 3**'ün medyan OS değeri **Grup 2** ile karşılaştırıldığında daha kısa olsa da farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. **Şekil 6**, ayrıca başlangıç düzeyinde ≥5 CTC değerine sahip olup tedavinin başlangıcından sonra sonuç olarak <5 CTC'ye düşen hastaların, asla 5 CTC'lik eşiği aşmayanlarla yaklaşık olarak aynı ölüm riskini taşıdığını gösterir.

Şekil 6: MBC Hastalarında Tedavinin Başlangıcından Sonra CTC Sayımının 5 veya Üzerine Çıkması Daha Kısa OS Öngörürken CTC'nin 5'in Altına Düşmesi Daha Uzun OS Öngörür.



Şekil 6 ve **Tablo 3**, sütun 4 ve 5'te gösterildiği gibi herhangi bir zaman noktasında ≥5 CTC değerine sahip MBC hastalarının kısa sürede ölme olasılığı, <5 CTC değerine sahip olanlardan çok daha fazladır. <5 CTC'li hastaların medyan OS zamanı, 19,1–21,9 ay arasında olup ≥5 CTC'li hastaların 6,2–11,3 ay arasında olan medyan OS zamanından önemli ölçüde uzundur.

1.3.4 MBC Hastalarında Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Aşağıdaki parametreler, PFS ve OS ile ilişkiyi değerlendirmek üzere tek değişkenli Cox regresyon analizi kullanılarak analiz edilmiştir: Hasta yaşı (sürekli), tanıda hastalık safhası (1–4), metastaz zamanı (sürekli), tedavinin yeni basamağının başlangıcından önce ECOG durumu (0–2), ER/PR durumu (+/-), HER2/neu durumu (0–3+), tedavi basamağı (≥2 veya 1, tedavi türü (yalnızca kemo veya hormonal/kombinasyon), başlangıç düzeyindeki CTC sayımı (≥5 veya <5 CTC/7,5 mL) ve tedavinin başlangıcından sonra 3.–5. hafta, 6.–8. hafta, 9.–14. hafta ve 15.–20. haftadaki takip süreci CTC sayımları (≥5 veya <5 CTC/7,5 mL). **Tablo 4**, bu analizin sonuçlarını göstermekte ve her bir değerlendirmede yer alan hasta sayısının yanı sıra Cox tehlike oranını (TO) ve ilgili p değerini (Z istatistiklerinin Wald testi) sunmaktadır.

Tablo 4: MBC Hastalarında Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Parametre	Kategoriler		MBC sayısı Hastalar	Başlangıç Düzeyinden İtibaren PFS Riski		Başlangıç Düzeyinden İtibaren OS Riski	
	Pozitif	Negatif		TO	p değeri	TO	p değeri
Başlangıç Düzeyindeki Kan Alımında Yaş	Yıl Olarak Yaş		175	0,99	0,173	0,99	0,375
Birincil Tanıda Safha	4 - 3 - 2 - 1		164	0,97	0,723	1,00	0,969
ER/PR	Pozitif	Negatif	175	0,84	0,327	0,53	0,002
Her-2/neu	3+ - 2+ - 1+ - 0		148	0,91	0,207	0,93	0,422
Başlangıç Düzeyi ECOG Durumu	2 - 1 - 0		172	1,14	0,307	1,64	0,001
Metastaz Zamanı	Yıl Olarak Zaman		175	0,97	0,048	0,95	0,018
Tedavi Basamağı	≥2.	1.	175	1,55	0,007	1,91	0,001
Tedavi Türü	Yalnızca Kemo	H / C ve/veya I	172	1,97	<0,001	2,22	<0,001
Başlangıç Düzeyi CTC Sayısı	≥5	<5	177	1,85	<0,001	2,36	<0,001
3.–5. Haftada CTC Sayısı	≥5	<5	132	2,52	<0,001	3,30	<0,001
6.–8. Haftada CTC Sayısı	≥5	<5	99	3,57	<0,001	2,87	<0,001
9–14. Haftada CTC Sayısı	≥5	<5	129	2,89	<0,001	3,64	<0,001
15.–20. Haftada CTC Sayısı	≥5	<5	85	1,86	0,041	2,85	0,004

H / C / ve/veya I – Tek başına Hormonal veya İmmüno tedavi veya Hormonal ve/veya Kemo ve/veya İmmüno Tedavi Kombinasyonu

1.3.5 MBC Hastalarında Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı görülen, bilinen önemli klinik faktörlerin etkilerine yönelik yapılan ayarlamayla CTC sayımının bağımsız öngörüde bulunma gücünü değerlendirmek üzere MBC hastalarında çok değişkenli Cox regresyon analizleri yürütülmüştür. CTC'nin, PFS (**Tablo 5**) ve OS'nin (**Tablo 6**) güçlü bir göstergesi olduğu bulunmuştur.

Tablo 5: MBC Hastalarında İlerlemeden Hayatta Kalmaya Yönelik Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Değişken	N	Tehlike Oranı	P değeri
Başlangıç Düzeyi CTC (<5 - ≥5)	172	1,69	0,001
Metastaz Zamanı (yıl olarak)		0,98	0,154
Tedavi Basamağı (1. - ≥2.)		1,52	0,013
Tedavi Türü (Hormonal/Diğer - Yalnızca Kemo)		1,74	0,001
3.–5. hafta takip CTC (<5 - ≥5)	132	2,32	<0,001
Metastaz Zamanı (yıl olarak)		0,97	0,166
Tedavi Basamağı (1. - ≥2.)		1,68	0,008
Tedavi Türü (Hormonal/Diğer - Yalnızca Kemo)		1,50	0,060
6.–8. hafta takip CTC (<5 - ≥5)	99	2,92	<0,001
Metastaz Zamanı (yıl olarak)		0,93	0,023
Tedavi Basamağı (1. - ≥2.)		1,36	0,175
Tedavi Türü (Hormonal/Diğer - Yalnızca Kemo)		1,90	0,005
9.–14. hafta takip CTC (<5 - ≥5)	129	2,23	0,002
Metastaz Zamanı (yıl olarak)		0,97	0,170
Tedavi Basamağı (1. - ≥2.)		1,48	0,061
Tedavi Türü (Hormonal/Diğer - Yalnızca Kemo)		1,73	0,007
15.–20. hafta takip CTC (<5 - ≥5)	85	1,58	0,140
Metastaz Zamanı (yıl olarak)		0,96	0,064
Tedavi Basamağı (1. - ≥2.)		1,80	0,018
Tedavi Türü (Hormonal/Diğer - Yalnızca Kemo)		1,66	0,049

Tablo 6: MBC Hastalarında Genel Hayatta Kalmaya Yönelik Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Değişken	N	Tehlike Oranı	P değeri
Başlangıç Düzeyi CTC (<5 - ≥5)	170	2,62	<0,001
ER/PR (Negatif - Pozitif)		0,57	0,016
Başlangıç Düzeyi ECOG Durumu (2 - 1 - 0)		1,58	0,001
Metastaz Zamanı (yıl olarak)		0,97	0,078
Tedavi Basamağı (1. - 2.)		2,33	<0,001
Tedavi Türü (Hormonal/Diğer - Yalnızca Kemo)		1,78	0,006
3.–5. hafta takip CTC (<5 - ≥5)	130	3,78	<0.001
ER/PR (Negatif - Pozitif)		0,51	0,020
Başlangıç Düzeyi ECOG Durumu (2 - 1 - 0)		1,69	0,001
Metastaz Zamanı (yıl olarak)		0,96	0,142
Tedavi Basamağı (1. - 2.)		2,30	0,001
Tedavi Türü (Hormonal/Diğer - Yalnızca Kemo)		1,72	0,026
6.–8. hafta takip CTC (<5 - ≥5)	99	2,88	0,001
ER/PR (Negatif - Pozitif)		0,58	0,062
Başlangıç Düzeyi ECOG Durumu (2 - 1 - 0)		1,32	0,173
Metastaz Zamanı (yıl olarak)		0,94	0,135
Tedavi Basamağı (1. - 2.)		2,51	0,001
Tedavi Türü (Hormonal/Diğer - Yalnızca Kemo)		2,33	0,003
9.–14. hafta takip CTC (<5 - ≥5)	129	4,14	<0,001
ER/PR (Negatif - Pozitif)		0,39	0,002
Başlangıç Düzeyi ECOG Durumu (2 - 1 - 0)		1,57	0,016
Metastaz Zamanı (yıl olarak)		0,98	0,388
Tedavi Basamağı (1. - 2.)		2,21	0,003
Tedavi Türü (Hormonal/Diğer - Yalnızca Kemo)		2,28	0,003
15.–20. hafta takip CTC (<5 - ≥5)	85	3,44	0,006
ER/PR (Negatif - Pozitif)		0,38	0,024
Başlangıç Düzeyi ECOG Durumu (2 - 1 - 0)		1,33	0,321
Metastaz Zamanı (yıl olarak))		0,94	0,150
Tedavi Basamağı (1. - 2.)		3,43	0,001
Tedavi Türü (Hormonal/Diğer - Yalnızca Kemo)		1,67	0,166

1.4 Metastatik Meme Kanserinin Klinik Durumunu İzlemek Üzere CTC'den Yararlanma

1.4.1 Hayatta kalma, CTC arasındaki ilişki ve görüntülemeyle hastalık değerlendirmesi

Radyolojik görüntüleme, metastatik meme kanseri hastalarında hastalık durumunun ve tedaviye cevabın belirlenmesinde temel yöntemlerden biridir. CTC görüntülenmesiyle belirlenen klinik durumlar arasındaki ilişkiyi saptamak için CTC iki farklı zaman noktasında ölçülmüş ve görüntüleme sonuçları 1) gerçek klinik son nokta genel hayatta kalmayla ve 2) birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

1.4.2 CTC

Daha önceki veriler, tedavi başlangıcının ardından gerçekleştirilen herhangi bir takip vizitesinde 7,5 mL kanda ≥5 CTC değerine sahip olan MBC hastalarında, daha yüksek bir ilerleyen hastalık olasılığı olduğunu ve 7,5 mL kanda <5 CTC değerine sahip hastalarla karşılaştırıldığında genel hayatta kalma oranında düşüş olduğunu göstermiştir. Tedavi başlangıcından sonraki ilk takipten elde edilen CTC sonuçları, görüntüleme çalışmasının ± bir ayı içinde elde edilen CTC sonuçlarında olduğu gibi <5 CTC ve ≥5 CTC şeklinde sınıflandırılmıştır. Görüntüleme çalışmasının ± bir ayı içinde birden fazla CTC değeri elde edilmişse görüntüleme çalışmasına en yakın tarihte alınan CTC sonucu kullanılmıştır.

1.4.3 Görüntüleme

Tüm görüntüleme bölgeleri Tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim (DICOM) standartlarıyla uyumludur. Standartlaştırılmış dijital görüntüleri kullanan iki uzman radyolog (okuyucu) ayrı ayrı ve klinik bilgileri bilmeksizin çalışmış, belirsiz (I), stabil hastalık (S), kısmi cevap (PR) veya ilerleyen hastalık (PD) gibi ölçülebilir hastalıkları olan 138 hastadan alınan sonuçlarla her bir takip sürecinde hastalık değerlendirmesini (toplam 231 görüntüleme çalışması) Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) iki boyutlu kriterlerine göre sınıflandırmıştır. Ölçülebilir hastalıklar, en uzun boyutunda ≥2 cm'lik en az bir lezyon bulunanlar olarak tanımlanmışlardır. Okuyucular, lezyonun en uzun boyutunu ve en uzun dikey boyutu açıklayarak hasta başına, zaman noktası başına sekiz lezyon tanımlamıştır. Bu iki boyut çarpılmış ve "çapraz çarpım" bildirilmiştir. Çapraz çarpımların toplanan ölçümleri hesaplanmış ve önceki zaman noktasına göre değişiklik yüzdesi belirlenmiştir. Her ne kadar tüm hastaların ölçülebilir hastalığı olsa da, ölçülemeyen (fakat radyolojiyle yine de saptanabilen) lezyonlar, WHO yönergelerinde açıklandığı gibi hasta durumunun belirlenmesine dahil edilmiştir. İlerleyen hastalık, tüm lezyonların toplamında >% 25'lik bir artış veya yeni bir ölçülebilir ve ölçülemez lezyonun belirmesi şeklinde tanımlanmıştır. Kısmi cevap, tüm lezyonların toplamında ≥% 50'lik bir azalma ve yeni hiçbir lezyon olmaması şeklinde tanımlanmıştır.

İki uzman radyologun radyoloji yorumları aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

- S ve PR, ilerlemeyen hastalığı (NPD) yansıttıkları şeklinde değerlendirilmiştir.
- PD ilerleyen hastalığı yansıttığı şeklinde değerlendirilmiştir.
- Radyologlardan biri Belirsiz (I) sınıflandırması yaparken, diğer radyologun S, PR veya PD sınıflandırması yaptığı durumlarda ikinci radyologun sınıflandırması CTC (n=11) ile karşılaştırmada kullanılmıştır.
- Her iki radyolog da Belirsiz (I) sınıflandırması yaptığında veri, CTC (n=3) ile karşılaştırmada kullanılmamıştır.
- İki asıl okuyucunun PD ve NPD'ye (n=27) ilişkin anlaşmazlık yaşadığı durumlarda üçüncü bir bağımsız radyolog karar vermiştir.
- Üçüncü bağımsız radyologun Belirsiz (I) sınıflandırması yaptığı durumlarda veri, CTC (n=2) ile karşılaştırmada kullanılmamıştır.
- Seri halindeki görüntüleme çalışmalarında, bir önceki tablolanmış gözlemden itibaren bir aydan daha kısa bir sürede alınan radyoloji sonuçları kullanılmamıştır (n=1).

1.4.4 Görüntüleme ve CTC ile hayatta kalma arasındaki ilişki

Olumlu (<5 CTC) ve Olumsuz (≥5 CTC) gruplardaki MBC hastalarının genel hayatta kalma oranını karşılaştırmak için iki farklı zaman noktasında alınan CTC sonuçları ve ilk takip süreci görüntüleme çalışması sonuçlarından yararlanılarak ayrı Kaplan-Meier analizleri gerçekleştirilmiştir. Tedavinin başlangıcından (örn. başlangıç düzeyi kan alımı) sonraki 10,1±5,1 (medyan = 9,0 hafta) haftalarda gerçekleştirilen ilk takip görüntüleme çalışması sonuçları kullanılarak NPD görüntülemeyle belirlenen 96 (% 70) hastanın medyan hayatta kalma süresi 23,8 aydır (% 95 Güven Aralığı 20,4–28,6) (**Şekil 7**, **Tablo 7**). PD görüntülemeyle belirlenen, 42 (% 30) hastanın medyan hayatta kalma süresi 12,9 aydır (% 95 Güven Aralığı 7,1–19,3).

Tedavi başlangıcından sonraki 4,3±2,5 haftada (medyan = 4,0 hafta) uygulanan ilk takip süreci kan alımındaki CTC için; Olumlu CTC sonuçları olan (<5 CTC) 104 (% 75) hastanın medyan hayatta kalma süresi 21,9 aydır (% 95 Güven Aralığı 20,4–26,9) (**Şekil 8, Tablo 7**). Olumsuz CTC sonuçlarına (≥5 CTC) sahip otuz dört (34) hastanın (% 25) medyan hayatta kalma süresi 8,3 aydır (% 95 Güven Aralığı 5,9–15,1).

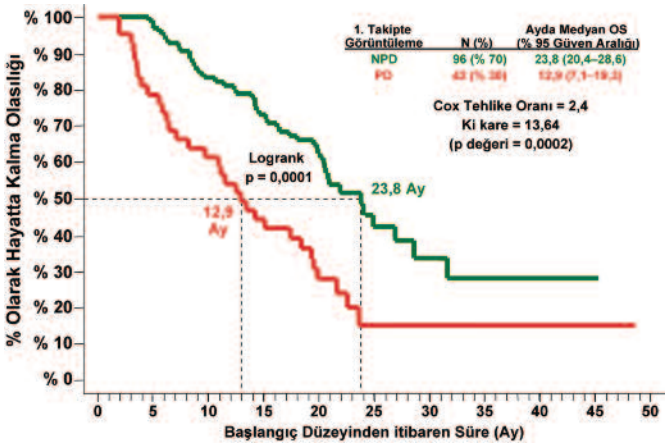
CTC değerlendirmelerinin, tedavi başlangıcından yaklaşık 4 hafta sonra yapılan CTC değerlendirmeleriyle karşılaştırıldığında benzer hayatta kalma beklentisiyle sonuçlanan görüntüleme sonuçlarına en yakın zamanda uygulanıp uygulanmadığını belirlemek üzere, yalnızca CTC değerlendirmeleri, ilk takip görüntüleme çalışmasının ± bir ayı içinde (9,9±5,1 hafta, tedavi başlangıcından sonra medyan = 8,8 hafta) yapılan hastalarda analiz edilmiştir (**Şekil 9**, **Tablo 7**). 138 hastanın yüz otuz dördü (134) (% 97) ilk takip görüntüleme çalışmasının bir ayı içinde yapılan CTC değerlendirmesine sahipti. Olumlu CTC sonuçlarına sahip 105 hastanın (% 78) medyan hayatta kalma süresi 21,9 aydı (% 95 Güven Aralığı 19,9–31,6). Olumsuz CTC sonuçlarına sahip 29 (% 22) hastanın medyan hayatta kalma süresi 8,5 aydı (% 95 Güven Aralığı 5,5–15,1). Bu veriler, tüm zaman noktalarındaki CTC değerlendirmelerinin, tedavi başlangıcından yaklaşık 9 hafta sonra yürütülen görüntülemeyle benzer sonuçlar verdiğini gösterir (*Clin. Cancer Res*. Vol 12: 6403-6409, November 2006).

Tablo 7: Tedavi başlangıcından yaklaşık bir ay sonra ve radyolojik değerlendirmenin bir ayı içinde yapılan CTC değerlendirmesiyle MBC Hastalarının OS'si

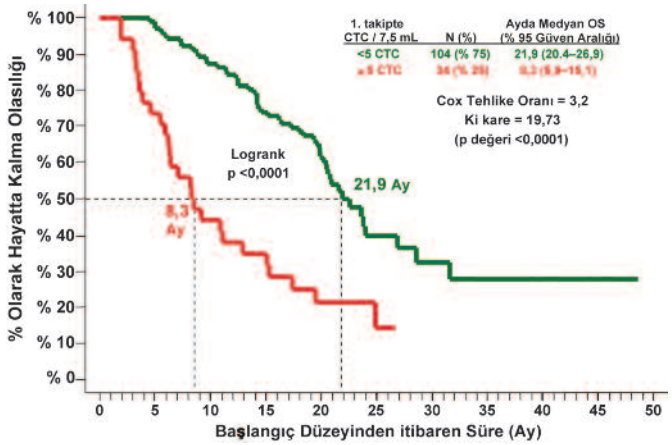
	N	Medyan Hayatta Kalma Süresi ve (% 95 Güven Aralığı) Ay
Görüntüleme	138	
olumlu (NPD)	96 (% 70)	23,8 (20,4–28,6)
olumsuz (PD)	42 (% 30)	12,9 (7,1–19,3)
1. takip CTC	138	
olumlu (<5)	104 (% 75)	21,9 (20,4–26,9)
olumsuz (≥5)	34 (% 25)	8,3 (5,9–15,1)
CTC (Görüntülemenin ±1 Ayı)	134*	
olumlu (<5)	105 (% 78)	21,9 (19,9–31,6)
olumsuz (≥5)	29 (% 22)	8,5 (5,5–15,1)

*134 / 138 hastanın Görüntülemenin (±)1 ayı içinde yapılan CTC değerlendirmesi bulunmaktadır.

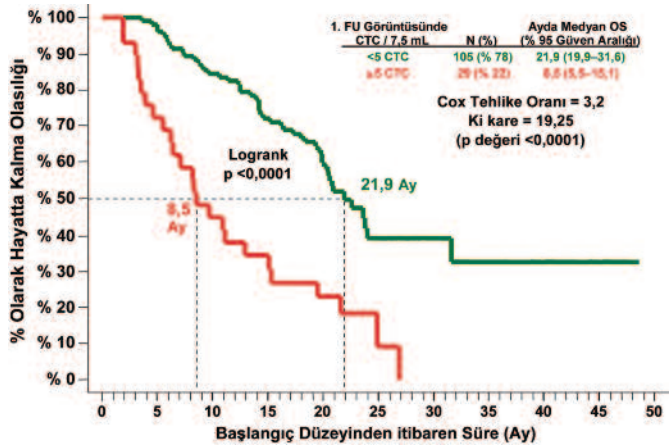
Şekil 7: Radyolojik ve CTC Değerlendirmelerinin OS ile Korelasyonu: 1. Takip Görüntüleme Çalışmasında (N=138) NPD veya PD ile MBC Hastalarının OS'si



Şekil 8: Radyolojik ve CTC Değerlendirmelerinin OS ile Korelasyonu: Tedavi Başlangıcından Sonraki 1. Takipte (N=138) <5 veya ≥5 CTC'li MBC Hastalarının OS'si



Şekil 9: Radyolojik ve CTC Değerlendirmelerinin OS ile Korelasyonu: Birinci Takip Görüntüleme Çalışmasının ±1 Ayı içinde (N=134) <5 veya ≥5 CTC'li MBC Hastalarının OS'si



1.4.5 CTC ve Radyolojik İzleme Arasındaki Uyum

Yukarıda bildirildiği üzere, görüntüleme çalışmaları, metastatik meme kanseri tespitinde hastalık ilerlemesinin belirlenmesi ve tedaviye cevap bakımından mevcut standart tedavinin ana unsurlarındandır. Bu klinik değerlendirmelerle yapılan CTC etkililiğini ayrıca desteklemek için (*Clin. Cancer Res.* Vol 12: 6403-6409, November 2006), CTC ve radyolojik görüntüleme arasındaki uyum ve uyumsuzluk gözlemlerinin ikişer ikişer tablolaştırılması daha önce açıklanan kriterler kullanılarak düzenlenmiştir.

Yalnızca 1. takip görüntüleme çalışmasından yararlanılarak, bu vizitedeki radyolojik cevap, bu görüntüleme çalışmasının ± bir ayı içinde elde edilen CTC sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. 138 MBC hastasının toplam 134'ü (% 97) bu kriteri karşılayan CTC sonucu vermiştir. CTC ve görüntüleme arasındaki bu "hasta bakımından" karşılaştırmanın sonuçları **Tablo 8**'de gösterilmiştir.

Tablo 8: CTC ve Görüntülemenin MBC Hastaları Bakımından Karşılaştırması

1. Takip Görüntüleme Çalışmasında Cevap	Görüntülemenin ±1 Ayı İçinde CTC		Toplam
	<5 CTC / 7,5 mL	≥5 CTC / 7,5 mL	
İlerlemeyen Hastalık	85	9	**94**
İlerleyen hastalık	20	20	**40**
Toplam	**105**	**29**	**134**

Ölçüm	Tahmin	Alt % 95 Güven Aralığı	Üst % 95 Güven Aralığı
Pozitif % Uyum	% 50	% 34	% 66
Negatif % Uyum	% 90	% 83	% 96
Pozitif Tahmin Değeri	% 69	% 49	% 85
Negatif Tahmin Değeri	% 81	% 72	% 88
Genel Uyum	% 78	% 70	% 85
İhtimal Oranı	9,4	3,4	26,8

138 MBC hastasında tedavi başlangıcından sonra uygulanan tüm takip görüntüleme çalışmalarından faydalanılanarak kullanılabilir radyolojik cevap sonucuna sahip olan hastalar (n=225) kullanılarak, bu sonuçlar daha sonra görüntüleme çalışmasının ± bir ayında elde edilen CTC sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. 225 (% 97) görüntüleme çalışmasının toplam 219'unda CTC sonuçları bu kriteri karşılaşmıştır. CTC ve görüntüleme arasındaki bu "gözlem bakımından" karşılaştırmanın sonuçları **Tablo 9**'de gösterilmiştir.

Tablo 9: CTC ve Görüntülemenin MBC Gözlemi Bakımından Karşılaştırması

Tüm Takip Görüntüleme Çalışmalarındaki Cevap	Görüntülemenin ±1 Ayı İçinde CTC		Toplam
	<5 CTC / 7,5 mL	≥5 CTC / 7,5 mL	
İlerlemeyen Hastalık	151	16	**167**
İlerleyen hastalık	30	22	**52**
Toplam	**181**	**38**	**219**

Ölçüm	Tahmin	Alt % 95 Güven Aralığı	Üst % 95 Güven Aralığı
Pozitif % Uyum	% 42	% 29	% 57
Negatif % Uyum	% 90	% 85	% 94
Pozitif Tahmin Değeri	% 58	% 41	% 74
Negatif Tahmin Değeri	% 83	% 77	% 89
Genel Uyum	% 79	% 73	% 84
İhtimal Oranı	6,9	3,0	15,8

Seri haldeki gözlemlerde, ilerleme olmayan hastalık ve ilerleyen hastalık arasındaki görüntüleme sonuçlarında yalnızca küçük bir oranda geçiş, <5 ve ≥5 CTC / 7,5 mL arasındaki CTC sayımının eşleşen geçişiyle örtüşmüştür.

Önceki zaman noktalarındaki CTC sonuçlarının prognostik değerinin, görüntüleme zamanındaki CTC sonuçlarıyla eşit olmasından dolayı (**Şekil 8** ve **Şekil 9**), yalnızca tedavi başlangıcından yaklaşık 9 hafta sonra uygulanan 1. takip görüntüleme çalışmasını ve tedavi başlangıcından yaklaşık 4 hafta sonra gerçekleştirilen 1. takipte elde edilen CTC sonuçlarını kullanan hasta yoluyla karşılaştırma yapılmıştır. 138 MBC hastasının tamamı bu kriteri karşılayan CTC sonuçları vermiştir. Daha önceki bir zaman noktasındaki CTC ve görüntüleme arasındaki "hasta bakımından" bu karşılaştırmanın sonuçları **Tablo 10**'da gösterilmiştir.

Tablo 10: CTC ve Görüntülemenin MBC Hastaları Bakımından Karşılaştırması

1. Takip Görüntüleme Çalışmasında Cevap	1. Takipte CTC		Toplam
	<5 CTC / 7,5mL	≥5 CTC / 7,5m L	
İlerlemeyen Hastalık	84	12	**96**
İlerleyen hastalık	20	22	**42**
Toplam	**104**	**34**	**138**

Ölçüm	Tahmin	Alt % 95 Güven Aralığı	Üst % 95 Güven Aralığı
Pozitif % Uyum	% 52	% 36	% 68
Negatif % Uyum	% 88	% 79	% 93
Pozitif Tahmin Değeri	% 65	% 46	% 80
Negatif Tahmin Değeri	% 81	% 72	% 88
Genel Uyum	% 77	% 69	% 84
İhtimal Oranı	7,7	3,0	19,9

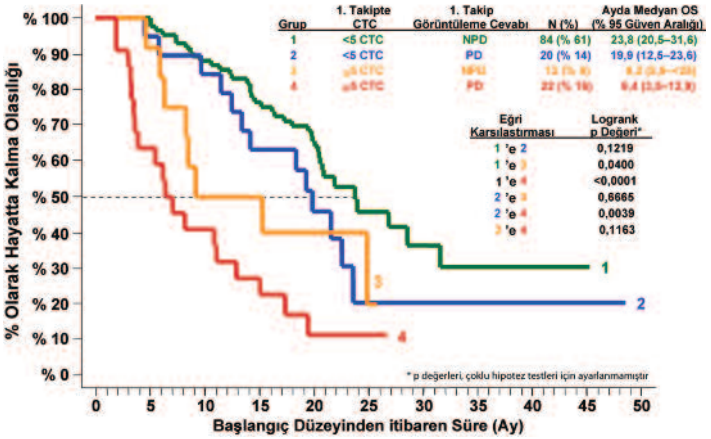
1.4.6 Görüntülemeye Yardımcı Olarak Kullanılan CTC

CTC ve görüntüleme arasındaki genel uyum iyiyken (yaklaşık % 78) MBC hastalarının yaklaşık % 22'sinde bir uyumsuzluk görülmüştür. CTC değerlendirme bilgilerinin, tedavi kararı vermek üzere diğer tanı yöntemleriyle birlikte kullanılması amaçlandığından, 1. takipteki (tedavi başlangıcından yaklaşık 4 hafta sonra) CTC değerlendirmeleri ve sonraki gruplardaki görüntüleme, hangi uyumsuz sonuçların hastanın prognozunu daha iyi yansıttığını belirlemek üzere OS ile karşılaştırılmıştır (**Şekil 10**):

- Grup 1 (**yeşil** eğri), 1. takip ve NPD'de <5 CTC'li 84 (% 61) hasta;
- Grup 2 (**mavi** eğri), 1. takip ve PD'de <5 CTC'li 20 (% 14) hasta;
- Grup 3 (**turuncu** eğri), 1. takip ve NPD'de ≥5 CTC'li 12 (% 9) hasta;
- Grup 4 (**kırmızı** eğri), 1. takip ve PD'de ≥5 CTC'li 22 (% 16) hasta.

Bu çalışmada CTC belirlemesi, genel hayatta kalma oranının güçlü bir bağımsız göstergesidir. Çalışma sonuçları CTC ve radyolojik değerlendirmenin birlikte kullanılmasının prognoza dair en doğru değerlendirmelere olanak sağladığını göstermiştir. .

Şekil 10: Tedavi Başlangıcından (n=138) sonraki 1. Takip CTC değerlendirmesi kullanılarak Grup 1, 2, 3 ve 4'teki MBC Hastalarının OS'si ve 1. Takip Görüntüleme Çalışmasında Belirlenen Hastalık Durumu



Grup	1. Takipte CTC	1. Takip Görüntüleme Cevabı	N (%)	Ayda Medyan OS (% 95 Güven Aralığı)
1	<5 CTC	NPD	84 (% 61)	23,8 (20,5–31,6)
2	<5 CTC	PD	20 (% 14)	19,9 (12,5–23,6)
3	≥5 CTC	NPD	12 (% 9)	8,3 (3,9–<23)
4	≥5 CTC	PD	22 (% 16)	9,4 (3,5–12,9)

Eğri Karşılaştırması	Logrank p Değeri*
1 'e 2	0,1219
1 'e 3	0,0400
1 'e 4	<0,0001
2 'e 3	0,6665
2 'e 4	0,0039
3 'e 4	0,1163

1.5 CTC ve Radyolojik Değerlendirmelerin Değişkenliği

1.5.1 CTC

Takip sürecindeki ilk kan alımında CTC sayımlarına yönelik okuyucular arası değişkenlik test tesisindeki operatörün, numuneyi ≥5 CTC–<5 CTC olarak sınıflandırma konusunda merkez laboratuvarla uyum içinde olmadığı durumlarda örnek sayısı sayılarak belirlenmiştir. 71 hastanın alt kümesinde, iki tüp kan alınarak işlenmiş ve her iki tüp için merkezi laboratuvarın yanı sıra tesis tarafından da belirlenen ≥5 CTC–<5 CTC sınıflandırması karşılaştırılmıştır.

1.5.2 Görüntüleme

Okuyucular arası değişkenlik, iki radyolog tarafından NPD - PD olarak sınıflandırılan radyolojik yorumların karşılaştırılmasıyla belirlenmiştir. Okuyucular arası değişkenlik, her bir radyologun, her biri birbirinden minimum bir hafta arayla ayrılan üç ayrı seansta cevapları belirlediği hasta alt kümesinde iki radyologun radyolojik yorumları karşılaştırılarak hesaplanmıştır. Bu 138 MBC hastada daha sonraki değerlendirmelerin görüntüleme bölümleri ve tedavi başlangıcından önceki CTC değerlendirmeleri ve sonraki takip süreçleri ayrıca incelenmiştir.

Tablo 11: MBC Hastalarında Radyoloji ve CTC Değerlendirmelerinin Değişkenliği

	n	Radyoloji NPD - PD uyumsuz	n	CTC / 7,5 mL <5–≥5 uyumsuz
Okuyucular arası				
1. Takip	132	% 11,4	138	% 0,7
Herhangi Bir Takip	217	% 13,4	695	% 1,0
Okuyucu içi				
1. Takip				
Okuyucu 1 (Radyoloji)	24	% 25,0	—	—
Okuyucu 2 (Radyoloji)	22	% 9,1	—	—
Herhangi Bir Takip				
Okuyucu 1 (Radyoloji)	30	% 20,0	—	—
Okuyucu 2 (Radyoloji)	28	% 10,7	—	—
CTC Tüpten Tüpe				
1. Takip	—	—	71	% 5,6
Herhangi Bir Takip	—	—	403	% 5,5

Tablo 11, radyolojik belirlemelerdeki okuyucular arası değişkenliğin, aynı gruplardaki CTC sayımlarının okuyucular arası değişkenliğiyle karşılaştırılınca hem ilk takip hastalık değerlendirmesinde hem de sonraki tüm hastalık takibi değerlendirmelerinde anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermektedir (Fisher P<0,001).

CTC ve radyolojik değerlendirmelerin uyumsuz olduğu durumlarda CTC, prognozun en doğru değerlendirmesini sağlamıştır.

2 Metastatik Kolorektal Kanseri (MCRC) Hastaları

Çok merkezli, ileriye dönük klinik deney, CTC sayısıyla hastalık ilerlemesi ve hayatta kalmanın kestirilip kestirilemeyeceğini belirlemek üzere yürütülmüştür. Ölçülebilir düzeyde (N=430) rahatsızlığı olan metastatik kolorektal kanser hastaları tedavinin başlayan yeni basamağına katılmıştır. Klinik veriler, tedavi amaçlı temelde analiz edilmiştir. Hasta demografik bilgileri **Tablo 12**'de sunulmuştur.

Başlangıç düzeyindeki CTC sayımı tedavinin yeni basamağının başlangıcından önce belirlenmiştir. Takip eden CTC sayımları tedavinin başlangıcından sonra yaklaşık 3-4 haftalık aralıklarda belirlenmiştir. Başlangıç düzeyi analizlerine yönelik İlerlemeden Hayatta Kalma (PFS), başlangıç düzeyindeki kan alma zamanından, CT taramaları ve/veya klinik işaretler ve semptomlarla konulan ilerleme tanısına kadar ölçülmüş ve Genel Hayatta Kalma (OS) başlangıç düzeyindeki kan alma zamanından ölüm zamanına kadar ölçülmüştür. Takip analizlerine yönelik PFS, takip sürecindeki kan alma zamanından ilerleme veya ölüm tanısı konana kadar ölçülmüş ve OS takip sürecindeki kan alma zamanından ölüm zamanına kadar ölçülmüştür.

Tablo 12: MCRC Hastası Demografik Verileri

Kategori		N=430 Hasta
Başlangıç Düzeyindeki Yaş (yıl olarak)	Ortalama ± Std. Sapma (Medyan)	63,0 ± 12,6 (64)
Metastaz Yılı	Ortalama ± Std. Sapma (Medyan)	0,9 ± 1,4 (0,1)
	Kategorilerin Açıklaması	Katılımcı Sayısı (toplamın %'si)
Cinsiyet	Kadın Erkek	192 (% 45) 238 (% 55)
Irk	Beyaz Siyah Diğer Bilinmiyor	305 (% 71) 44 (% 10) 12 (% 3) 69 (% 16)
Başlangıç Düzeyi ECOG Skoru	0 1 2 Bilinmiyor	196 (% 46) 187 (% 43) 31 (% 7) 16 (% 4)
Tümör Tipi: Birincil Tanı	Kolon Rektal Kolorektal Bilinmiyor	292 (% 68) 71 (% 17) 66 (% 15) 1 (% 0)
Safha: Birincil Tanı	1 2 3 4 Bilinmiyor	12 (% 3) 45 (% 11) 118 (% 27) 232 (% 54) 23 (% 5)
Karaciğer Metastazı	Hayır Evet	117 (% 27) 313 (% 73)
Tedavi Basamağı	1. Basamak 2. Basamak 3. Basamak	309 (% 72) 95 (% 22) 26 (% 6)
Tedavi Türü	Bevasizumab İrinotekan Oksaliplatin Bilinmiyor	243 (% 56) 103 (% 24) 253 (% 59) 25 (% 6)

2.1 CTC sıklıkları

Toplam 430 MCRC hastasından 9 tanesinin başlangıç düzeyindeki kan alımı yapılmış ve hiçbir takip süreci kan alımı gerçekleştirilmemiştir. Bu 9 hastanın dört tanesi takip süreci kan alımı yapılamadan ölmüş, iki tanesi tedaviye ilişkin toksisiteden dolayı çalışmadan çıkarılmış, bir tanesi ölçülebilir hastalığının giderilmesi için ameliyata alınmış, bir tanesi başka bir tedaviyi reddetmiş ve bir tanesi başka herhangi bir kan alımını reddetmiştir. Kalan hastaların 362, 342, 321 ve 211'i, tedavilerinin başlangıcından önce sırasıyla 1.–2. hafta, 3.–5. hafta, 6.–12. hafta ve 13.–20. haftada takip süreci kan alımına tabi tutulmuştur. Tüm zaman noktalarında hasta sayısındaki farklılık kan alımı yapılan ve değerlendirilebilir CTC sonucu olan hasta sayısından kaynaklanırken, tüm zaman noktalarında PFS ve OS açısından değerlendirilebilir hasta sayısındaki farklılık bazı hastalarda kan alımından önce hastalığın ilerlemesinden kaynaklanır.

Tablo 13, PFS, OS veya PFS ve OS analizlerinin dışında tutulan tüm zaman noktalarındaki hasta sayısını ve hariç tutulma sebeplerini gösterimektedir.

Tablo 13: MCRC Hastalarında İlerlemeyen ve Genel Hayatta Kalma Analizlerinden Hariç Tutmalar

Kan Alımı Zamanı	MCRC Hastalarının Analizlerden Hariç Tutulma Sebepleri:						Değerlendirilebilir MCRC Hastalarının Toplam Sayısı:	
	PFS ve OS				Yalnızca PFS	Yalnızca OS		
	Kan Alınmayanlar	Tedavi uygulamasından sonraki 1.–7. günde Kan Alınanlar	Kan Alım Tarihinden SonraTakip Edilmeyenler	Değerlendirilemeyen CTC Sonuçları	Hastalığın ilerleme tarihinden sonra kan alınanlar	Kan Alım Tarihinden Sonra Takip Edilmeyenler	PFS	OS
Başlangıç düzeyi	1	11	0	5	0	0	413	413
1.–2. Hafta	68	0	0	5	1	0	356	357
3.–5. Hafta	88	0	1	8	4	0	329	333
6.–12. Hafta	109	0	4	7	26	0	284	310
13.–20. Hafta	219	0	9	8	14	1	180	193

Takip sürecinde, tedavinin başlangıcından sonra 1.–2. hafta, 3.–5. hafta, 6.–12. hafta ve 13.–20. haftada alınan kanlardan elde edilen CTC sonuçları olumlu (<3 CTC) veya olumsuz (≥3 CTC) olarak sınıflandırılmıştır. Tasarlanan takip zaman noktalarından herhangi birinden birden fazla CTC sonucu elde edildiyse, başlangıç düzeyinde alınan kandan en uzak zamanda alınan kandaki CTC sonuçları kullanılmıştır.

Tablo 15 Tablo 14'de gösterilen İlerlemeden Hayata Kalmaya yönelik hasta sayısı ve yüzdesinden farklı olan, klinik deneyde olumsuz CTC değeri veren MCRC hastalarının toplam sayısını ve yüzdesini özetlemektedir.

2.2 MCRC Hastalarının İlerlemeden Hayatta Kalma (PFS) Analizi

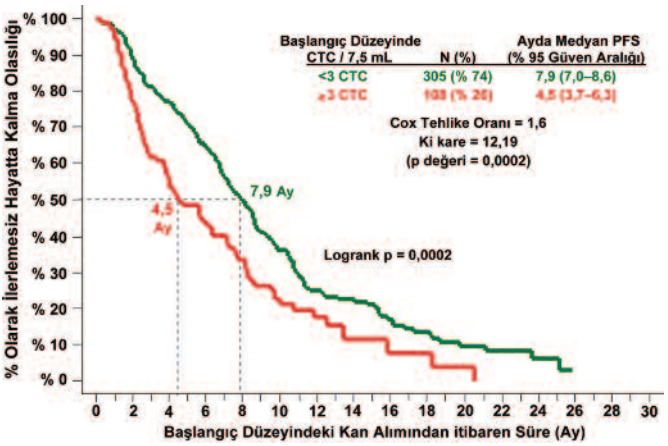
2.2.1 Başlangıç Düzeyindeki CTC Sonuçlarıyla PFS

430 MCRC hastasının dört yüz on üçünün (413) başlangıç düzeyi CTC sonucu mevcuttu. Hastalar Kaplan-Meier analizi için başlangıç düzeyindeki CTC sayımlarına göre iki gruba ayrılmıştır:

- Olumlu Grup (N=305), <3 CTC değerine sahip olan hastalardan oluşup **yeşil** renkle temsil edilmiştir.
- Olumsuz Grup (N=108) ≥3 CTC değerine sahip hastalardan oluşup **kırmızı** renkle temsil edilmiştir.

Medyan PFS Olumlu grupta, Olumsuz grupla karşılaştırılınca anlamlı şekilde daha uzundur (sırasıyla 7,9'a karşı 4,5 ay). Bu sonuçlar **Şekil 11** ve **Tablo 14**'te gösterilmiştir.

Şekil 11: Başlangıç Düzeyinde (N=413) <3 veya ≥3 CTC değerine sahip olan MCRC Hastalarının PFS'si.

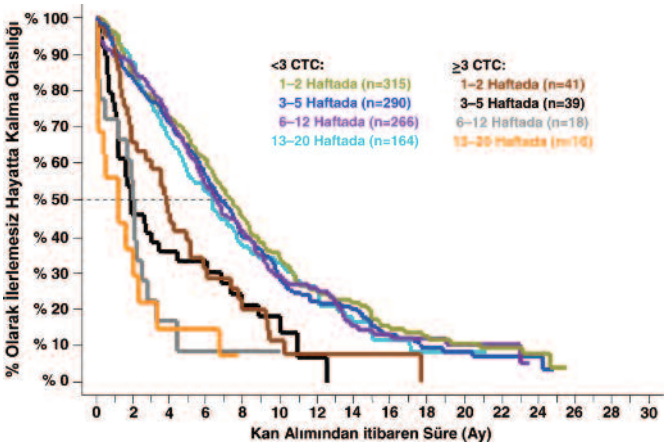


2.2.2 Takip CTC Sonuçlarıyla PFS

MCRC hastaları, Kaplan-Meier analizi için çeşitli takip süreci kan alımlarının her birindeki CTC sayımlarına dayanarak iki gruba ayrılmıştır. PFS'ye yönelik tedavinin başlangıcından sonra farklı takip süreci kan alım zamanlarının her birindeki her iki hasta grubu **Şekil 12**'de gösterilmiştir. PFS zamanları her bir kan alımı zamanına göre hesaplanmış ve belirli bir kan alımından önce ilerleme belirtisi gösteren herhangi bir hasta bu ve sonraki tüm takip süreci kan alımı analizlerinin dışında tutulmuştur. **Şekil 12**, tedavi başlangıcından sonraki 1.–2. hafta, 3.–5. hafta, 6.–12. hafta ve 13.–20. haftada <3 ve ≥3 CTC değerine sahip MCRC hastalarında PFS'yi öngörmek üzere CTC kapasitesini göstermektedir.

- Olumlu Grup <3 CTC değerine sahip hastalardan oluşup **zeytin yeşili**, **mavi**, **mor** ve **camgöbeği** renkle temsil edilmiştir.
- Olumsuz Grup ≥3 CTC'li hastalardan oluşup **kahverengi**, **siyah**, **gri** ve **turuncu**, renkle temsil edilmiştir.

Şekil 12: Farklı Takip Zamanlarında <3 veya ≥3 CTC değerine sahip MCRC Hastalarının PFS'si



Tablo 14, her bir farklı kan alımı zaman noktasında, CTC düzeylerini ve ≥3 CTC/7,5 mL'lik eşiği kullanarak PFS analizlerinin sonuçlarını özetlemektedir.

Tablo 14: Farklı zaman noktalarında <3 veya ≥3 CTC değerine sahip MCRC hastalarında İlerlemeden Hayatta Kalma (PFS)

1	2	3	4	5	6
Tedavi Başlangıcının Ardından Numune Alma Zamanı	**N**	**≥3 CTC**	**Ay Olarak Medyan PFS (% 95 Güven Aralığı)**		**Log-rank p değeri**
			<3 CTC	**≥3 CTC**	
Başlangıç düzeyi	413	108 (% 26)	7,9 (7,0–8,6)	4,5 (3,7–6,3)	0,0002
1.–2. Hafta	356	41 (% 12)	7,3 (6,5–8,1)	3,8 (1,9–5,1)	<0,0001
3.–5. Hafta	329	39 (% 12)	6,8 (6,1–7,6)	1,9 (1,2–4,4)	<0,0001
6.–12. Hafta	284	18 (% 6)	6,5 (5,8–7,7)	2,0 (0,5–2,5)	<0,0001
13.–20. Hafta	180	16 (% 9)	6,3 (4,9–7,4)	1,2 (0,1–2,3)	<0,0001

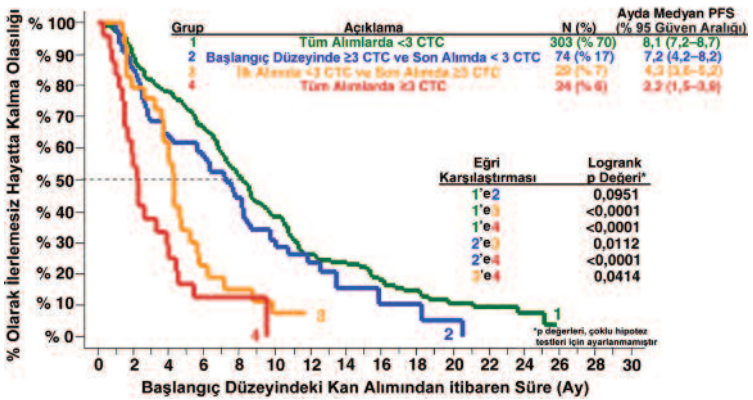
Şekil 12 ve **Tablo 14**'de gösterildiği gibi herhangi bir zaman noktasında yükselen CTC değerlerine (≥3 CTC/7,5 mL tüm kan) sahip MCRC hastalarında, hastalığın hızlı ilerleme olasılığı <3 CTC değerine sahip olanlardan çok daha fazladır. **Tablo 14**, sütun 4, 1,2–4,5 ay aralığında ≥3 CTC'li hastalardan (sütun 5) büyük ölçüde uzun, medyan PFS zamanına sahip, 6,3–7,9 ay aralığında <3 CTC'li hastaların medyan PFS zamanlarını göstermektedir.

2.2.3 CTC'deki Azalış veya Artış, Artan veya Azalan PFS Öngörür

Geçen PFS zamanları başlangıç düzeyindeki kan alımına göre hesaplanmıştır. Kaplan-Meier analizi için (**Şekil 13**), MCRC hastaları, başlangıç düzeyi, tedavinin başlamasından sonraki 1.–2. hafta, 3.–5. hafta, 6.–12. hafta ve 13.–20. haftadaki CTC sayımlarına göre dört gruba ayrılmıştır:

- Grup 1 (**yeşil** eğri), tüm zaman noktalarında <3 CTC'li 303 (% 70) hasta. Bu hastalardan sekiz tanesinin (% 3) ilk ve son kan alımı arasında ≥3 CTC değerinde tek kan alımı bulunurken, yedi tanesinin (% 2) yalnızca başlangıç düzeyi kan alımı yapılmıştır;
- Grup 2 (**mavi** eğri), tedavinin başlangıcından önce ≥3 CTC'si olan fakat son kan alımında <3 CTC'ye düşen 74 (% 17) hasta;
- Grup 3 (**turuncu** eğri), önceki kan alımlarında <3 CTC'si olan (başlangıç düzeyi, 1.–2. hafta ve/veya 3.–5. hafta) fakat son kan alımında ≥3 CTC'ye yükselen 29 (% 7) hasta;
- Grup 4 (**kırmızı** eğri), tüm zaman noktalarında ≥3 CTC'li 24 (% 6) hasta. Bu hastalardan üç tanesi (% 13) yalnızca başlangıç düzeyi kan alımına, bir tanesi (% 4) yalnızca 3.–5. hafta kan alımına ve bir tanesi (% 4) ilk ve son kan alımı arasında <3 CTC değerinde tek kan alımına sahiptir.

Şekil 13: Tedavinin Başlangıcından Sonra 3'ün Altına Düşen CTC, MCRC Hastalarında Daha Uzun PFS'yi Öngörür



Şekil 13, tüm zaman noktalarında ≥3 CTC değerine sahip hastaların (**Grup 4**), **Grup 3**, **Grup 2** ve **Grup 1**'in medyan PFS'si ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde farklı olan daha kısa medyan PFS'sini göstermektedir. Tedavi başlangıcından sonra CTC'de düşüş gösteren hastalar (**Grup 2**) arasındaki medyan PFS farkı, CTC artışı gösteren hastalarla (**Grup 3**) karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha uzundu.

2.3 MCRC Hastalarının Genel Hayatta Kalma (OS) Analizi

2.3.1 Başlangıç Düzeyi CTC Sonuçlarına Göre OS Analizi

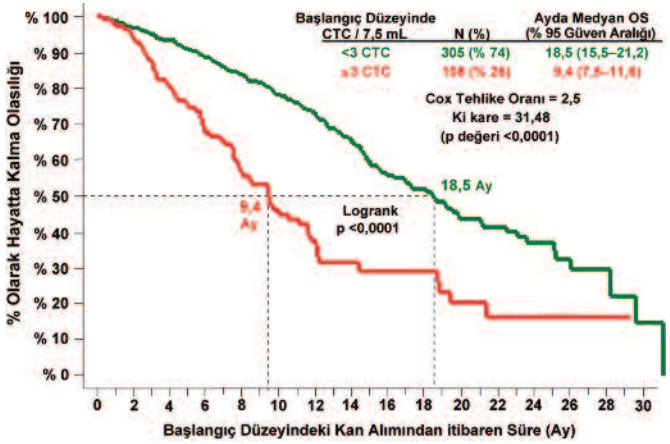
12,6±6,5 ayda (medyan = 11,0, aralık = 0,8–30,0) halen hayatta olan 228 hastaya (% 53) yönelik ortalama takip süresi ile 430 MCRC hastasının 202'sinde (% 47) ölüm gerçekleşmiştir. Bu analizlerin yapılma zamanında, Olumsuz gruptaki (başlangıç düzeyinde ≥3 CTC) 108 hastanın 68'i (% 63) ile karşılaştırıldığında Olumlu gruptaki (başlangıç düzeyinde <3 CTC) 305 hastanın 124'ü (% 41) ölmüştür.

Hastalar Kaplan-Meier analizi için başlangıç düzeyindeki CTC sayımlarına göre iki gruba ayrılmıştır:

- Olumlu Grup (N=305), <3 CTC değerine sahip hastalardan oluşup **yeşil** renkle temsil edilmiştir.
- Olumsuz Grup (N=108) ≥3 CTC değerine sahip hastalardan oluşup **kırmızı** renkle temsil edilmiştir.

Medyan OS Olumlu grupta, Olumsuz grupla karşılaştırılınca anlamlı şekilde daha uzundur (sırasıyla 18,5'a karşı 9,4 ay). Sonuçlar **Şekil 14**'te sunulmuştur.

Şekil 14: Başlangıç Düzeyinde (N=413) <3 veya ≥3 CTC değerine sahip MCRC Hastalarında OS.

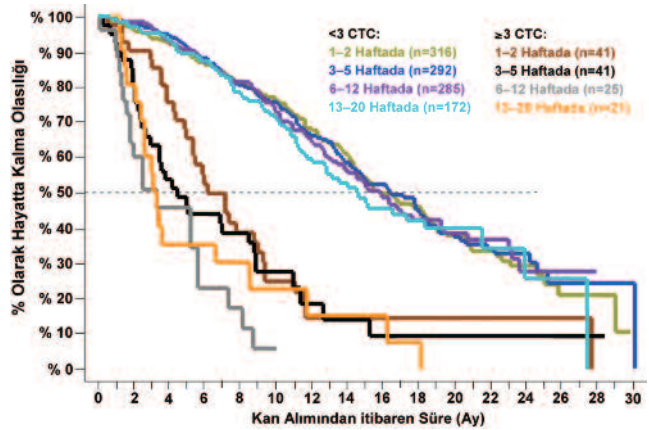


2.3.2 Takip CTC Sonuçlarıyla OS

Tedavinin başlangıcından sonra, farklı takip süreci kan alım zamanlarındaki her iki MCRC hasta grubunun Kaplan-Meier analizleri **Şekil 15**'te gösterilmiştir. Bu şekil, 421 metastatik kolorektal kanseri hastasında ölüm zamanına yönelik öngörüde bulunmak üzere tedavinin başlangıcından sonraki 1.–2. hafta, 3.–5. hafta, 6.–12. hafta ve 13.–20. haftada <3 ve ≥3 CTC değerlerine sahip MCRC hastalarının CTC kapasitesini göstermektedir. OS zamanları her bir kan alımı zamanından itibaren hesaplanmıştır.

- Olumlu Grup <3 CTC değerine sahip hastalardan oluşup **zeytin yeşili**, **mavi**, **mor** ve **camgöbeği** renkle temsil edilmiştir.
- Olumsuz Grup ≥3 CTC'li hastalardan oluşup **kahverengi**, **siyah**, **gri** ve **turuncu**, renkle temsil edilmiştir.

Şekil 15: Takibin farklı zamanlarında <3 veya ≥3 CTC değerine sahip MCRC Hastalarında OS.



Tablo 15, her bir farklı kan alımı zaman noktasında, CTC düzeylerini ve ≥3 CTC/7,5 mL'lik eşiği kullanarak OS analizlerinin sonuçlarını özetlemektedir.

Tablo 15: Farklı zaman noktalarında <3 veya ≥3 CTC değerine sahip MCRC hastalarında Genel Hayatta Kalma (OS) Değerleri

1	2	3	4	5	6
Tedavi Başlangıcının Ardından Numune Alma Zamanı	**N**	**≥3 CTC**	**Ayda Medyan OS (% 95 Güven Aralığı)**		**Log-rank p değeri**
			<3 CTC	**≥3 CTC**	
Başlangıç düzeyi	413	108 (% 26)	18,5 (15,5–21,2)	9,4 (7,5–11,6)	<0,0001
1.–2. Hafta	357	41 (% 11)	15,7 (14,3–18,4)	6,1 (4,9–8,9)	<0,0001
3.–5. Hafta	333	41 (% 12)	16,4 (14,1–18,3)	4,4 (2,6–8,7)	<0,0001
6.–12. Hafta	310	25 (% 8)	15,8 (13,8–19,2)	3,3 (1,8–5,6)	<0,0001
13.–20. Hafta	193	21 (% 11)	14,6 (12,0–21,5)	3,3 (2,4–8,5)	<0,0001

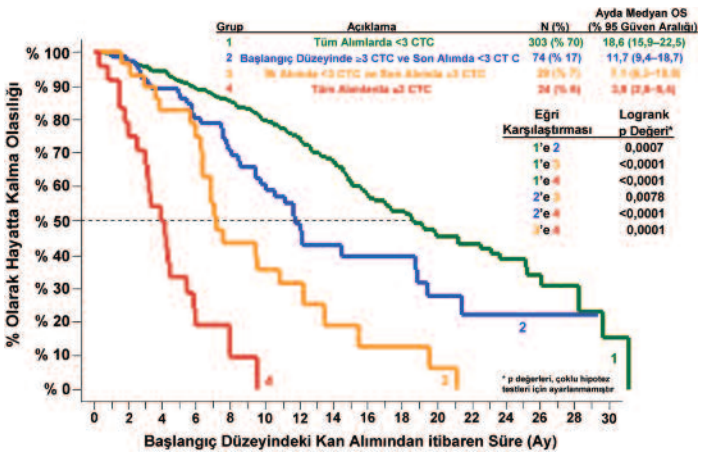
Şekil 15 ve **Tablo 15**, sütun 4 ve 5'te gösterildiği gibi herhangi bir zaman noktasında ≥3 CTC değerine sahip MCRC hastalarının kısa sürede ölme olasılığı, <3 CTC değerine sahip olanlardan çok daha fazladır. <3 CTC'li hastaların medyan OS zamanı, 14,6–18,5 ay arasında olup ≥3 CTC'li hastaların 3,3–9,4 ay arasında olan medyan OS zamanından önemli ölçüde uzundur.

2.3.3 CTC'deki Azalış veya Artış, Artan veya Azalan OS Öngörür

Geçen OS zamanları başlangıç düzeyindeki kan alımına göre hesaplanmıştır. Kaplan-Meier analizi için (**Şekil 16**), MCRC hastaları başlangıç düzeyi, tedavinin başlamasından sonraki 1.–2. hafta, 3.–5. hafta, 6.–12. hafta ve 13.–20. haftadaki CTC sayımlarına göre dört gruba ayrılmıştır:

- Grup 1 (**yeşil** eğri), tüm zaman noktalarında <3 CTC'li 303 (% 70) hasta. Bu hastalardan sekiz tanesinin (% 3) ilk ve son kan alımı arasında ≥3 CTC değerinde tek kan alımı bulunurken, yedi tanesinin (% 2) yalnızca başlangıç düzeyi kan alımı yapılmıştır.
- Grup 2 (**mavi** eğri) tedavinin başlangıcından önce ≥3 CTC'si olan fakat son kan alımında <3 CTC'ye düşen 74 (% 17) hasta;
- Grup 3 (**turuncu** eğri), önceki kan alımlarında <3 CTC'si olan (başlangıç düzeyi, 1.–2. hafta ve/veya 3.–5. hafta) fakat son kan alımında
  ≥3 CTC'ye yükselen 29 (% 7) hasta;
- Grup 4 (**kırmızı** eğri), tüm kan alımı zaman noktalarında ≥3 CTC'li 24 (% 6) hasta. Bu hastalardan üç tanesi (% 13) yalnızca başlangıç düzeyi kan alımına, bir tanesi (% 4) yalnızca 3.–5. hafta kan alımına ve bir tanesi (% 4) ilk ve son kan alımı arasında <3 CTC değerinde tek kan alımına sahiptir.

Şekil 16: MCRC Hastalarında Tedavinin Başlangıcından Sonra CTC Sayımının 3 veya Üzerine Çıkması Daha Kısa OS Öngörürken CTC'nin 3'ün Altına Düşmesi Daha Uzun OS Öngörür



Şekil 16, tedavinin başlangıcından sonra herhangi bir noktada 3 CTC'lik eşiği aşan MCRC hastalarının daha kısa bir zamanda ölme olasılığının çok daha yüksek olduğunu göstermektedir. Tüm zaman noktalarında ≥3 CTC değerine sahip olan hastalar (**Grup 4**), **Grup 3**, **Grup 2** ve **Grup 1**'in medyan OS'si ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde farklı olan en kısa medyan OS'ye sahiptir. Tüm zaman noktalarında <3 CTC değerine sahip olan hastalar (**Grup 1**), **Grup 4**, **Grup 3** ve **Grup 2**'nin medyan OS değeri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde farklı olan daha uzun medyan OS değerine sahiptir. **Şekil 16** ayrıca CTC'de düşüş gösteren hastaların (**Grup 2**), CTC'de artış gösteren hastalarla (**Grup 3**) karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde daha düşük ölüm riski bulunduğunu göstermektedir.

2.3.4 MCRC Hastalarında Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Aşağıdaki parametreler, PFS ve OS ile ilişkiyi değerlendirmek üzere Tek Değişkenli Cox regresyon analizi kullanılarak analiz edilmiştir: cinsiyet, tanıda hastalık safhası (1-4), metastaz zamanı (sürekli), hasta yaşı (≥65 veya <65), ana hastalık bölgesi (kolorektal veya rektal veya kolon), tedavinin yeni basamağının (0-2) başlangıcından önceki ECOG durumu, tedavi basamağı (1., 2. veya 3.), karaciğer metastazının varlığı (evet veya hayır), tedavi türü (bevasizumab, irinotekan ve/veya oksaliplatinin dahil olup olmaması), başlangıç düzeyi CTC sayımları (≥3 veya <3 CTC/7,5 mL) ve tedavinin başlangıcından 1.–2. hafta, 3.–5. hafta, 6.–12. hafta ve 13.–20. hafta sonraki takip süreci CTC sayımları (≥3 veya <3 CTC/7,5 mL) **Tablo 16**, bu analizin sonuçlarını göstermekte ve her bir değerlendirmede yer alan hasta sayısının yanı sıra Cox tehlike oranını (TO) ve ilgili p değerini (Z istatistiklerinin Wald testi) sunmaktadır.

Tablo 16: MCRC Hastalarında Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Parametre	Kategoriler		MCRC Hastalarının Sayısı	Başlangıç Düzeyinden İtibaren PFS Riski		Başlangıç Düzeyinden İtibaren OS Riski	
	Pozitif	Negatif		TO	p değeri	TO	p değeri
Cinsiyet	Erkek (1)	Kadın (0)	430	1,01	0,944	1,23	0,156
Birincil Tanıda Safha	4 - 3 - 2 - 1		407	0,98	0,734	1,09	0,330
Metastaz Zamanı	Yıl Olarak Zaman		428	1,00	0,901	0,92	0,121
Başlangıç Düzeyindeki Kan Alımında Yaş	≥65 Yaş	<65 Yaş	430	1,65	<0,001	1,82	<0,001
Ana Hastalık Bölgesi¨	Kolorektal (2) - Rektal (1) - Kolon (0)		429	1,03	0,733	1,02	0,866
Başlangıç Düzeyi ECOG Durumu	2 - 1 - 0		414	1,32	0.002	1.65	<0,001
Tedavi Basamağı	3 - 2 - 1		430	2,04	<0,001	1,63	<0,001
Karaciğer Metastazları	Evet	Hayır	430	0,86	0,225	1,23	0,198
Bevacizumab	Evet	Hayır	405	0,54	0,001	0,62	0,001
İrinotekan	Evet	Hayır	405	1,51	0,001	1,39	0,029
Oksaliplatin	Evet	Hayır	405	0,53	<0,001	0,69	0,008
Başlangıç Düzeyi CTC Sayısı	≥3	<3	413	1,59	<0,001	2,48	<0,001
1.–2. Haftada CTC Sayısı	≥3	<3	357	2,02	<0,001	3,23	<0,001
3.–5. Haftada CTC Sayısı	≥3	<3	334	2,19	<0,001	4,23	<0,001
6.–12. Haftada CTC Sayısı	≥3	<3	314	4,59	<0,001	10,88	<0,001
13.–20. Haftada CTC Sayısı	≥3	<3	203	5,07	<0,001	4,88	<0,001

2.3.5 MCRC Hastalarında Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı görülen, bilinen önemli klinik faktörlerin etkilerine yönelik yapılan ayarlamayla CTC sayımının bağımsız öngörüde bulunma gücünü değerlendirmek üzere MCRC hastalarında çok değişkenli Cox regresyon analizleri yürütülmüştür. CTC'nin, PFS ve OS'nin güçlü bir göstergesi olduğu bulunmuştur (**Tablo 17**).

Tablo 17: MCRC Hastalarında Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Değişken	N	Başlangıç Düzeyinden İtibaren PFS Riski		Başlangıç Düzeyinden İtibaren OS Riski	
		Tehlike Oranı	p değeri	Tehlike Oranı	p değeri
Başlangıç Düzeyi CTC (<3 - ≥3)		1,76	<0,001	2,46	<0,001
Başlangıç Düzeyinde Yaş (<65 - ≥65)		1,47	0,002	1,84	<0,001
Başlangıç Düzeyi ECOG Durumu (0 - 1 - 2)		1,16	0,107	1,48	0,001
Tedavi Basamağı (1. - 2. - 3.)	**373**	1,59	<0,001	1,41	0,009
Bevasizumab (Hayır - Evet)		0,65	0,001	0,68	0,021
İrinotekan (Hayır - Evet)		0,76	0,156	1,25	0,363
Oksaliplatin (Hayır - Evet)		0,57	0,002	1,00	0,984
1.–2. Haftada CTC (<3 - ≥3)		1,76	0,003	2,77	<0,001
Başlangıç Düzeyinde Yaş (<65 - ≥65)		1,53	0,001	1,85	<0,001
Başlangıç Düzeyi ECOG Durumu (0 - 1 - 2)		1,26	0,025	1,54	0,001
Tedavi Basamağı (1. - 2. - 3.)	**321**	1,76	<0,001	1,62	0,001
Bevasizumab (Hayır - Evet)		0,66	0,003	0,77	0,156
İrinotekan (Hayır - Evet)		0,67	0,066	1,25	0,402
Oksaliplatin (Hayır - Evet)		0,53	0,002	0,97	0,904
3.–5. Haftada CTC (<3 - ≥3)		2,35	<0,001	4,54	<0,001
Başlangıç Düzeyinde Yaş (<65 - ≥65)		1,58	0,001	2,06	<0,001
Başlangıç Düzeyi ECOG Durumu (0 - 1 - 2)		1,16	0,149	1,33	0,032
Tedavi Basamağı (1. - 2. - 3.)	302	1,74	<0,001	1,65	0,001
Bevasizumab (Hayır - Evet)		0,68	0,007	0,86	0,410
İrinotekan (Hayır - Evet)		0,58	0,012	0,99	0,966
Oksaliplatin (Hayır - Evet)		0,47	<0,001	0,88	0,594
6.–12. Haftada CTC (<3 - ≥3)		3,04	<0,001	9,43	<0,001
Başlangıç Düzeyinde Yaş (<65 - ≥65)		1,43	0,013	1,73	0,005
Başlangıç Düzeyi ECOG Durumu (0 - 1 - 2)		1,30	0,027	1,53	0,004
Tedavi Basamağı (1. - 2. - 3.)	279	1,73	<0,001	1,20	0,282
Bevasizumab (Hayır - Evet)		0,61	0,001	0,82	0,337
İrinotekan (Hayır - Evet)		0,78	0,258	1,47	0,181
Oksaliplatin (Hayır - Evet)		0,62	0,020	1,35	0,278
13.–20. Haftada CTC (<3 - ≥3)		4,50	<0,001	4,97	<0,001
Başlangıç Düzeyinde Yaş (<65 - ≥65)		1,26	0,218	1,55	0,061
Başlangıç Düzeyi ECOG Durumu (0 - 1 - 2)		1,13	0,417	1,13	0,526
Tedavi Basamağı (1. - 2. - 3.)	186	1,68	0,004	1,12	0,628
Bevasizumab (Hayır - Evet)		0,68	0,058	0,89	0,655
İrinotekan (Hayır - Evet)		0,73	0,311	1,20	0,636
Oksaliplatin (Hayır - Evet)		0,65	0,135	1,31	0,477

2.4 Metastatik Kolorektal Kanserin Klinik Durumunu İzlemek Üzere CTC'den Yararlanma

2.4.1 Hayatta kalma, CTC arasındaki ilişki ve görüntülemeyle hastalık değerlendirmesi

Radyolojik görüntüleme, metastatik kolorektal kanser hastalarında hastalık durumunun ve tedaviye cevabın belirlenmesinde kullanılan temel yöntemlerden biridir. CTC görüntülenmesiyle belirlenen klinik durumlar arasındaki ilişkiyi saptamak için CTC iki farklı zaman noktasında ölçülmüş ve görüntüleme sonuçları 1) gerçek klinik son nokta genel hayatta kalmayla ve 2) birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

2.4.2 CTC

Daha önceki veriler, tedavi başlangıcının ardından gerçekleştirilen herhangi bir takip vizitesinde 7,5 mL kanda ≥3 CTC değerine sahip olan metastatik kolorektal hastalarında, daha yüksek bir ilerleyen hastalık olasılığı olduğunu ve 7,5 mL kanda <3 CTC değerine sahip hastalarla karşılaştırıldığında genel hayatta kalma oranında düşüş olduğunu göstermiştir. Tedavi başlangıcından sonraki 3.–5. haftada alınan CTC sonuçları, görüntüleme çalışmasının ± bir ayı içinde elde edilen CTC sonuçlarında olduğu gibi Olumlu (<3 CTC) ve Olumsuz (≥3 CTC) şeklinde sınıflandırılmıştır. Görüntüleme çalışmasının ± bir ayı içinde birden fazla CTC değeri elde edilmişse görüntüleme çalışmasına en yakın tarihte alınan CTC sonucu kullanılmıştır.

2.4.3 Görüntüleme

Her bir MCRC hastasının ölçülebilir hastalığı olmalıdır, örn. minimum bir adet 2 cm değerine kadar çıkan lezyon ve maksimum 10 adet bu tarz lezyon içermelidir. Her bir hastaya yönelik görüntüleme yöntemi tedaviyi yapan onkolog tarafından mevcut standartlar takip edilerek belirlenmiştir. Göğüs, karın ve pelvisin CT veya MRI'si, başlangıç düzeyinde görülen tüm lezyonların sonraki tüm görüntüleme çalışmaları için aynı yöntem kullanılarak takip edilmesi gerekliliğiyle gerçekleştirilmiştir. Görüntü yorumlama, her bir takip süreci hastalık değerlendirmesini tam cevap (CR), kısmi cevap (PR), stabil hastalık (SD) veya ilerleyen hastalık (PD) olarak değerlendirmek üzere RECIST tek boyutlu kriterleri kullanan katılımcı tesiste sertifikalı bir radyolog tarafından gerçekleştirilmiştir.

Her bir hasta 8 farklı zaman noktasına kadar çıkan, minimum iki noktada görüntülenmiştir. Bu çalışmalar, bir başlangıç düzeyi görüntüsü, sonraki 2.–3. aylık (6.–12. hafta) aralıklarda görüntüleme ve hasta çalışmayı bıraktığı zaman yapılan bir nihai görüntülemeden oluşmuştur. Tüm hastaların görüntüleme çalışmalarının kopyaları, her bir klinik tesisteki çalışma koordinatörüne, hasta klinik verileriyle birlikte dosyalaması için gönderilmiştir.

Çalışmaya katılan toplam 430 değerlendirilebilir MCRC hastasından 28'ine (% 7) takip süreci görüntüleme çalışması uygulanmamıştır, 18'i (% 4) takip süreci görüntüleme çalışması yapılamadan ölmüştür ve 384'ü (% 89) RECIST kriterleri kullanılarak değerlendirilen bir veya daha fazla görüntüleme çalışmasına tabi tutulmuştur. Takip süreci görüntüleme çalışmasının da gerçekleştirildiği 1. takip sırasında 384 hastanın, 4 tanesi (% 1) tam cevap vermiş, 117 (% 31) tanesi kısmi cevap vermiş, 186 (% 48) tanesinin hastalığı stabil kalmış ve 77 tanesinin (% 20) hastalığı ilerlemiştir. Bu analizlerin amaçlarına göre, takip süreci görüntüleme çalışmasından önce ölen hastalar ilerleyen hastalığı olanlar şeklinde değerlendirilmiştir.

İlk takip süreci hastalık değerlendirmesinde tedaviye verilen cevaba göre Olumlu grup, RECIST kriterleriyle (ilerlemeyen hastalık, NPD) hastalığı stabil kalanlar (S), kısmi cevap (PR) veya tam cevap (CR) verenler şeklinde, Olumsuz grup hastalığı ilerleyen veya ölenler (PD) şeklinde tanımlanmıştır.

2.4.4 Görüntüleme ve CTC ile hayatta kalma arasındaki ilişki

Olumlu (<3 CTC) ve Olumsuz (≥3 CTC) gruplardaki MCRC hastalarının genel hayatta kalma oranını karşılaştırmak için iki farklı zaman noktasında alınan CTC sonuçları ve ilk takip süreci görüntüleme çalışması sonuçlarından yararlanılarak ayrı Kaplan-Meier analizleri gerçekleştirilmiştir. Tedavinin başlangıcından (örn. başlangıç düzeyi kan alımı), sonraki 9,1±2,9. (medyan = 8,6 hafta) haftalarda gerçekleştirilen ilk takip görüntüleme çalışması sonuçları kullanılarak NPD görüntüleme ile belirlenen, 307 (% 76) hastanın medyan hayatta kalma süresi 19,1 aydı (% 95 Güven Aralığı 17,0–23,1) (**Şekil 17**, **Tablo 18**). PD görüntüleme ile belirlenen, 95 (% 24) hastanın medyan hayatta kalma süresi 5,8 aydı (% 95 Güven Aralığı 4,4–7,7).

Toplam 320 MCRC hastasına tedavi başlangıcından önce ve sonra görüntüleme çalışması uygulanmış veya takip süreci görüntüleme çalışması gerçekleştirilemeden ölmüşler ve tedavi başlangıcından 3–5 hafta sonra CTC değerlendirmeleri yapılmıştır (ortalama = başlangıç düzeyi kan alım zamanından itibaren 3,8±0,7 hafta, medyan = 4,0 hafta). Olumlu CTC sonuçları (<3 CTC) veren 282 (% 88) hastanın medyan hayatta kalma süresi 17,3 aydı (% 95 Güven Aralığı = 15,0–19,5 ay) (**Şekil 18**, **Tablo 18**). Olumsuz CTC sonuçları veren 38 hastanın (% 12) (≥3 CTC) medyan hayatta kalma süresi 5,4 aydı (% 95 Güven Aralığı = 3,6–9,4 ay).

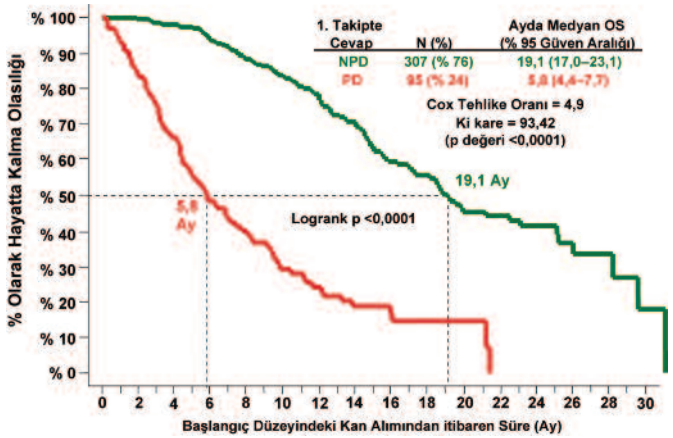
CTC değerlendirmelerinin, tedavi başlangıcından yaklaşık 4 hafta sonra yapılan CTC değerlendirmeleriyle karşılaştırıldığında benzer hayatta kalma beklentisiyle sonuçlanan görüntüleme sonuçlarına en yakın zamanda uygulanıp uygulanmadığını belirlemek üzere, yalnızca CTC değerlendirmeleri, ilk takip görüntüleme çalışmasının ± bir ayı içinde yapılan hastalarda analiz edilmiştir (**Şekil 19**, **Tablo 18**). 402 hastanın (% 91) üç yüz altmış dördüne (364) tedavi başlangıcından 9,0±2,9 hafta sonra gerçekleştirilen (medyan = 8,5 hafta) ilk takip süreci görüntüleme çalışmasının bir ayı içinde CTC değerlendirmesi yapılmıştır. Olumlu CTC sonuçlarına sahip 335 hastanın (% 92) medyan hayatta kalma süresi 17,2 aydı (% 95 Güven Aralığı 15,0–19,2 ay). Olumsuz CTC sonuçlarına sahip 29 (% 8) hastanın medyan hayatta kalma süresi 5,4 aydı (% 95 Güven Aralığı = 3,2–7,5). Bu veriler, tüm zaman noktalarındaki CTC değerlendirmelerinin, tedavi başlangıcından yaklaşık dokuz hafta sonra yürütülen görüntülemeyle benzer sonuçlar verdiğini göstermiştir.

Bu çalışmada görüntülemeyi düzenlemek için çok değişkenli Cox regresyon analizinin uygulanması, 6.–12. haftalarda hem CTC hem de görüntülemenin genel hayatta kalma süresiyle ilişkisinin bağımsız olduğunu göstermiştir, ancak CTC [ayarlanan tehlike oranı: 7,9 (4,6–13,6)] görüntülemeden daha güçlü bir öngörü aracıdır [ayarlanan tehlike oranı: 3,1 (2,1–4,6)].

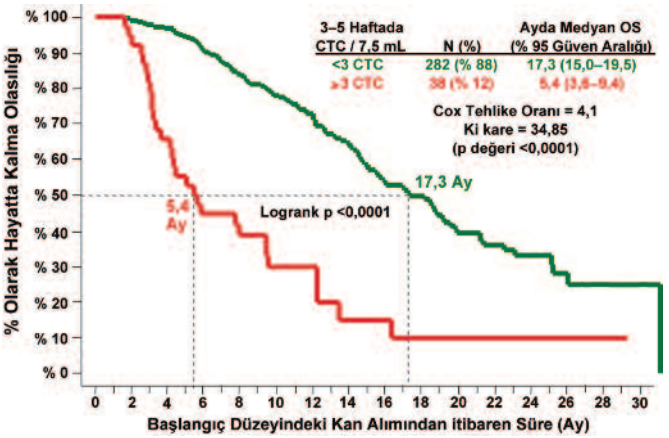
Tablo 18: Tedavi başlangıcından yaklaşık bir ay sonra ve radyolojik değerlendirmenin bir ayı içinde yapılan CTC değerlendirmesiyle MCRC Hastalarında OS

	N	Ay Olarak Medyan Hayatta Kalma Süresi ve (% 95 Güven Aralığı)
A. Görüntüleme	402	
Olumlu (NPD)	307 (% 76)	19,1 (17,0–23,1)
Olumsuz (PD)	95 (% 24)	5,8 (4,4–7,7)
B. 3.–5. hafta CTC	320	
Olumlu (<3 CTC)	282 (% 88)	17,3 (15,0–19,5)
Olumsuz (≥3 CTC)	38 (% 12)	5,4 (3,6 –9,4)
C. CTC (Görüntülemenin ±1 Ayı)	364	
Olumlu (<3 CTC)	335 (% 92)	17,2 (15,0–19,2)
Olumsuz (≥3 CTC)	29 (% 8)	5,4 (3,2–7,5)

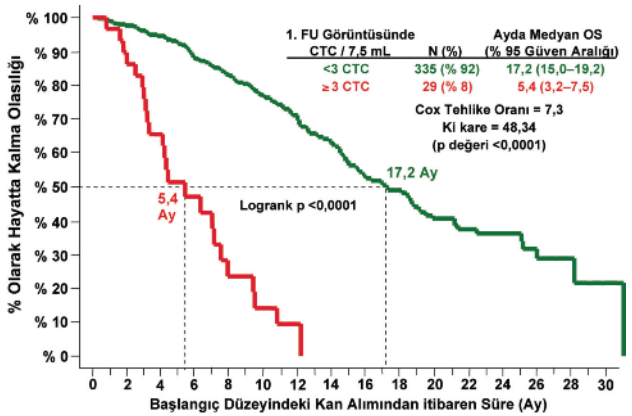
Şekil 17: Radyolojik ve CTC Değerlendirmelerinin OS ile Korelasyonu: 1. Takip Süreci Görüntüleme Çalışmasında (N=402) NPD veya PD ile MCRC Hastalarında OS



Şekil 18: Radyolojik ve CTC Değerlendirmelerinin OS ile Korelasyonu: Tedavi Başlangıcından sonra 1. Takip Sürecinde (N=320) <3 veya ≥3 CTC değerine sahip MCRC Hastalarında OS



Şekil 19: Radyolojik ve CTC Değerlendirmelerinin OS ile Korelasyonu: Birinci Takip Süreci Görüntüleme Çalışması veya Ölümün ±1 Ayı İçinde (N=364) <3 veya ≥3 CTC değerine sahip MCRC Hastalarında OS



2.4.5 MCRC Hastalarında CTC ve Radyolojik İzleme Arasındaki Uyum

Yukarıda bildirildiği üzere, görüntüleme çalışmaları, metastatik kolorektal kanserin tespitinde hastalık ilerlemesinin belirlenmesi ve tedaviye cevap bakımından mevcut standart tedavinin ana unsurlarındandır. Bu klinik değerlendirmeler yapılırken CTC etkililiğini ayrıca desteklemek için CTC ve radyolojik görüntüleme arasındaki uyum ve uyumsuzluk gözlemlerinin ikişer ikişer tabloları çizilmiştir.

Tedaviye verilen cevaba göre Olumlu grup, RECIST kriterleriyle hastalığı stabil kalanlar (S), kısmi cevap (PR) veya tam cevap (CR) verenler şeklinde (ilerlemeyen hastalık, NPD), Olumsuz grup hastalığı ilerleyenler (PD) şeklinde tanımlanmıştır. Takip süreci görüntüleme çalışması başlamadan önce ölen 18 hastadan, 10'unun ölümden önceki 30 gün içinde takip süreci kan alımı yapılmış ve bu 10 hasta bu karşılaştırmalara göre ilerleyen hastalığı (PD) olanlar şeklinde sınıflandırılmıştır.

Görüntüleme çalışmasının ± bir ayı içinde elde edilen CTC sonuçları Olumlu (<3 CTC) veya Olumsuz (≥3 CTC) şeklinde sınıflandırılmıştır. Görüntüleme çalışmasının ± bir ayı içinde birden fazla CTC değeri elde edilmişse görüntüleme çalışmasına en yakın tarihte alınan CTC sonucu kullanılmıştır. Bu analiz, CTC ile görüntüleme çalışmalarını eşlemek üzere, yukarıda 2.1'de açıklandığı gibi, belirlenen zaman noktaları için seçilenleri değil, hastalardan alınan değerlendirilebilir tüm kan numunelerini kullanmıştır.

Toplam 366 MCRC hastasının görüntüleme çalışmasının veya ölümün bir ayı içinde CTC sonuçları bulunmaktadır. CTC ve görüntüleme (veya ölüm) arasındaki bu "hasta bakımından" karşılaştırmanın sonuçları **Tablo 19**'de gösterilmiştir.

Tablo 19: CTC ve Görüntülemenin MCRC Hastaları Bakımından Karşılaştırması

1. Takip Görüntüleme Çalışmasında Cevap	Görüntüleme Çalışması veya Ölümün ±1 Ayı İçinde CTC		Toplam
	<3 CTC / 7,5 mL	≥3 CTC / 7,5 mL	
İlerlemeyen Hastalık	272	13	**285**
İlerleyen hastalık	65	16	**81**
Toplam	**337**	**29**	**366**

Ölçüm	Tahmin	Alt % 95 Güven Aralığı	Üst % 95 Güven Aralığı
Pozitif % Uyum	% 20	% 12	% 30
Negatif % Uyum	% 95	% 92	% 98
Pozitif Tahmin Değeri	% 55	% 36	% 74
Negatif Tahmin Değeri	% 81	% 76	% 85
Genel Uyum	% 79	% 74	% 83
İhtimal Oranı	5,2	2,4	11,2

Bir ya da daha fazla takip süreci görüntüleme çalışması yapılan 384 MCRC hastasına, kullanılabilir radyolojik cevap olarak açıklanan toplam 911 görüntüleme çalışması uygulanmıştır. 911 görüntüleme çalışmasının toplam 805'inin (% 88), görüntüleme çalışmasının ± bir ayı içinde elde edilen CTC sonuçları bulunmaktadır. Takip süreci görüntüleme çalışması başlamadan önce ölen 18 hastadan, 10'unun ölümden önceki 30 gün içinde takip süreci kan alımı yapılmış ve bu 10 hasta bu karşılaştırmalara göre ilerleyen hastalığı (PD) olanlar şeklinde sınıflandırılmıştır. 815 gözlemde, CTC ve görüntüleme (veya ölüm) arasındaki bu "gözlem bakımından" karşılaştırmanın sonuçları **Tablo 20**'de gösterilmiştir.

Tablo 20: CTC ve Görüntülemenin MCRC Gözlemi Bakımından Karşılaştırması

Tüm Takip Görüntüleme Çalışmalarındaki Cevap	Görüntüleme Çalışması veya Ölümün ±1 Ayı İçinde CTC		Toplam
	<3 CTC / 7.5 mL	≥3 CTC / 7.5 mL	
İlerlemeyen Hastalık	597	33	**630**
İlerleyen hastalık	147	38	**185**
Toplam	**744**	**71**	**815**

Ölçüm	Tahmin	Alt % 95 Güven Aralığı	Üst % 95 Güven Aralığı
Pozitif % Uyum	% 21	% 15	% 27
Negatif % Uyum	% 95	% 93	% 96
Pozitif Tahmin Değeri	% 54	% 41	% 65
Negatif Tahmin Değeri	% 80	% 77	% 83
Genel Uyum	% 78	% 75	% 81
İhtimal Oranı	4,7	2.8	7,7

Seri haldeki gözlemlerde, ilerleme olmayan hastalık ve ilerleyen hastalık arasındaki görüntüleme sonuçlarında yalnızca küçük bir oranda geçiş, <3 ve ≥3 CTC / 7,5 mL arasındaki CTC sayımının eşleşen geçişiyle örtüşmüştür.

Önceki zaman noktalarındaki CTC sonuçlarının prognostik değerinin, görüntüleme zamanındaki CTC sonuçlarıyla eşit olmasından dolayı (**Şekil 18** ve **Şekil 19**), yalnızca tedavi başlangıcından yaklaşık 9 hafta sonra uygulanan 1. takip görüntüleme çalışmasının sonuçlarını kullanan hasta bakımından karşılaştırma ve tedavi başlangıcından yaklaşık 4 hafta sonra elde edilen CTC sonuçları düzenlenmiştir. 402 hastanın toplam 320'sinin (% 80) tedavi başlangıcından 3–5 hafta sonraki CTC sonuçları bulunmaktadır. Daha önceki bir zaman noktasındaki CTC ve görüntüleme (veya ölüm) arasındaki "hasta bakımından" bu karşılaştırmanın sonuçları **Tablo 21**'da gösterilmiştir.

Tablo 21: CTC ve Görüntülemenin MCRC Hastaları Bakımından Karşılaştırması

1. Takip Görüntüleme Çalışmasında Cevap	3.–5. Haftada CTC Tedavi Başlangıcından Sonra		Toplam
	<3 CTC / 7,5 mL	≥3 CTC / 7,5 mL	
İlerlemeyen Hastalık	228	18	**246**
İlerleyen hastalık	54	20	**74**
Toplam	**282**	**38**	**320**

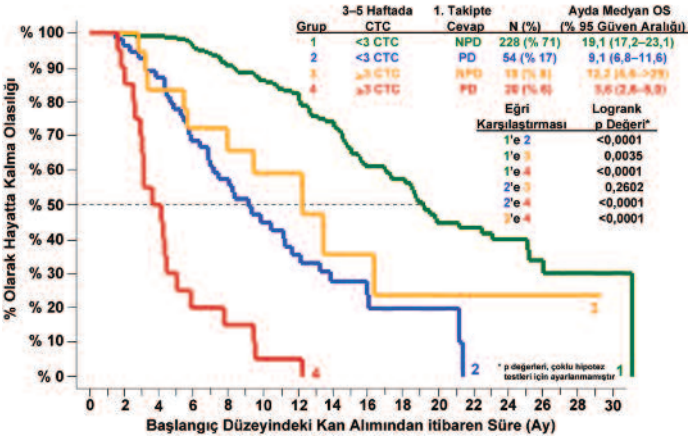
Ölçüm	Tahmin	Alt % 95 Güven Aralığı	Üst % 95 Güven Aralı
Pozitif % Uyum	% 27	% 17	% 39
Negatif % Uyum	% 93	% 89	% 96
Pozitif Tahmin Değeri	% 53	% 36	% 69
Negatif Tahmin Değeri	% 81	% 76	% 85
Genel Uyum	% 78	% 73	% 82
İhtimal Oranı	4,7	2,3	9,5

2.4.6 Görüntülemeye Yardımcı Olarak Kullanılan CTC

CTC ve görüntüleme arasındaki genel uyum iyiyken (yaklaşık % 78) MCRC hastalarının yaklaşık % 22'sinde bir uyumsuzluk görülmüştür. CTC değerlendirme bilgilerinin, tedavi kararı vermek üzere diğer tanı yöntemleriyle birlikte kullanılması amaçlandığından, tedavi başlangıcından 3–5 hafta sonra CTC değerlendirmeleri ve sonraki gruplardaki görüntüleme, hangi uyumsuz sonuçların hastanın prognozunu daha iyi yansıttığını belirlemek üzere OS ile karşılaştırılmıştır (**Şekil 20**):

- Grup 1 (**yeşil** eğri) 3.–5. haftada <3 CTC değerine sahip 228 (% 71) hasta ve NPD;
- Grup 2 (**mavi** eğri) 3.–5. haftada <3 CTC değerine sahip 54 (% 17) hasta ve PD;
- Grup 3 (**turuncu** eğri) 3.–5. haftada ≥3 CTC değerine sahip 18 (% 6) hasta ve NPD;
- Grup 4 (**kırmızı** eğri) 3.–5. haftada ≥3 CTC değerine sahip 20 (% 6) hasta ve PD.

Şekil 20: Tedavi Başlangıcından 3–5 Hafta sonraki CTC (n=320) kullanılarak Grup 1, 2, 3 ve 4'teki MCRC Hastalarında OS ve 1. Takip Görüntüleme Çalışmasında Belirlenen Hastalık Durumu



Bu çalışmada CTC belirlemesi, genel hayatta kalma oranının güçlü bir bağımsız göstergesidir. Çalışma sonuçları CTC ve radyolojik değerlendirmenin birlikte kullanılmasının prognoza dair en doğru değerlendirmelere olanak sağladığını göstermiştir.

3 Metastatik Prostat Kanseri (MPC) Hastaları

Çok merkezli, ileriye dönük klinik deney, CTC sayısıyla hastalık ilerlemesi ve hayatta kalmanın kestirilip kestirilemeyeceğini belirlemek üzere yürütülmüştür. Bu çalışmada yer alan metastatik prostat kanseri hastaları standart hormonal yönetime rağmen serum markörü prostata özgü antijende (PSA) referans seviyesinin üzerine çıkan iki ardışık artışa sahip olarak tanımlanmışlardır. Bu hastalar genelde androjenden bağımsız, hormona dirençli veya kastrasyona dirençli prostat kanseri şeklinde tanımlanmıştır. Standart hormonal tedaviye rağmen PSA ilerleme belirtisi görülen ve kemoterapinin yeni basamağı veya türüne başlayan toplam 231 metastatik prostat kanseri hastası çalışmaya katılmıştır. Klinik veriler tedavi amaçlı temelde analiz edilmiştir. Hasta demografik bilgileri **Tablo 22**'de gösterilmiştir.

Tablo 22: MPC Hastası Demografik Verileri

Kategori	Ortalama ± Std. Sapma (Medyan)	Katılımcı Sayısı
Başlangıç Düzeyindeki Yaş (yıl olarak)	70±9 (70)	**231**
Ön Tedavi:		
PSA (ng/mL)	547±1616 (144)	**231**
Hemoglobin (g/dL)	12,3±1,6 (12,4)	**221**
Alkalin Fosfataz (AlkPHOS) (IU/mL)	235±271 (144)	**223**
Laktat dehidrojenaz(LDH) (IU/mL)	293±228 (224)	**219**
Albümin (g/dL)	3,9±2,6 (3,8)	**214**
	Kategorilerin Açıklaması	**Katılımcı Sayısı (toplamın %'si)**
Irk	Beyaz Siyah Diğer	209 (% 90) 17 (% 7) 5 (% 3)
Başlangıç Düzeyi ECOG Skoru	0 1 2 Bilinmiyor	101 (% 44) 100 (% 43) 21 (% 9) 9 (% 4)
Gleason Skoru	≥5 6 7 8 ≥9 Bilinmiyor	18 (% 8) 28 (% 12) 63 (% 27) 45 (% 20) 54 (% 23) 23 (% 10)
Birincil Tanıda Safha	1 2 3 4 Bilinmiyor	14 (% 6) 30 (% 13) 58 (% 25) 19 (% 8) 110 (% 48)
Tedavi Basamağı	1. 2. ≥3.	154 (% 67) 38 (% 16) 39 (% 17)
Mevcut Tedavi Basamağında Taxotere Var mı?	Hayır Evet Bilinmiyor	67 (% 29) 162 (% 70) 2 (% 1)
Kemik Metastazı	Negatif Pozitif Bilinmiyor	20 (% 8) 207 (% 90) 4 (% 2)
Ölçülebilir Hastalık	Hayır Evet Bilinmiyor	142 (% 62) 88 (% 38) 1 (% 0)
Viseral Metastaz	Hayır Evet Bilinmiyor	141 (% 61) 89 (% 39) 1 (% 0)

Başlangıç düzeyindeki CTC sayımı kemoterapinin yeni basamağının başlangıcından önce belirlenmiştir. Değerlendirme için aşağıdaki zaman dilimleri seçilmiştir: başlangıç düzeyi (tedavi başlangıcından önce), tedavi başlangıcından sonraki 2.–5. hafta (başlangıç düzeyinden itibaren 14–41 gün), 6.–8. hafta (başlangıçtan itibaren 42–62 gün), 9.–12. hafta (başlangıç düzeyinden itibaren 63–90 gün) ve 13.–20. hafta (başlangıç düzeyinden itibaren 91–146 gün). Belirlenen zaman dilimlerinde birden fazla kan alınmışsa, her bir zaman dilimi için başlangıç düzeyindeki kan alımından en uzak olan kan alımı sonuç olarak kullanılmıştır.

3.1 CTC sıklıkları

231 değerlendirilebilir MPC hastasının tümünün başlangıç düzeyi kan alımları yapılmıştır. Bu MPC hastalarından iki yüz yirmi biri (221) tedavi başlangıcından sonra bir veya daha fazla sayıda takip süreci kan alımına tabi tutulmuştur. Yalnızca başlangıç düzeyi kan alımı yapılan on MPC hastasının üçü takip süreci kan alımı yapılamadan ölmüş, bir tanesinin hastalığı ilerlemiş ve bakımevine gönderilmiş, bir tanesi kalça kırığından dolayı kemoterapiyi bırakmış, bir hasta taşınmış, üç tanesi başka herhangi bir kan alımını reddetmiş ve bir tanesi çalışmaya verdiği onayı geri çekmiştir. Toplam 214, 171, 158 ve 149 MPC hastası tedavi başlangıcından sonra, sırasıyla 2.–5. hafta, 6.–8. hafta, 9.–12. hafta ve 13.–20. haftada takip süreci kan alımı işlemine tabi tutulmuştur.

Metastatik prostat kanserinde hastalık ilerlemesi temelde PSA'daki değişikliklere bağlı olarak belirlenir. Bu çalışmada hastalık ilerlemesi, PSA, görüntüleme ve/veya klinik işaret ve semptomları kullanan tesisler tarafından belirlenmiştir. Başlangıç düzeyi analizlerinde ilerlemeyen hayatta kalma (PFS), başlangıç düzeyindeki kan alımı zamanından, ilerleme veya ölüm tespit edilene kadar belirlenmiş ve genel hayatta kalma (OS) başlangıç düzeyindeki kan alımı zamanından ölüm tarihine veya hastayla son irtibat tarihine kadar belirlenmiştir. Takip analizlerine yönelik PFS, takip sürecindeki kan alma zamanından ilerleme veya ölüm tanısı konana kadar belirlenmiş ve OS takip sürecindeki kan alma zamanından ölüm zamanına veya hastayla son irtibat tarihine kadar belirlenmiştir. Kan alımı değerlendirme tarihinden önce hastalığında ilerleme görülenler bu zaman noktasındaki PFS analizlerinin ve sonraki tüm takip süreci kan alımlarının dışında tutulmuşlardır. Kan alımının değerlendirme tarihinin ötesinde hayatta kalmaya yönelik hiçbir ilave takip sürecinden geçmeyen hastalar bu zaman noktasının PFS ve OS analizlerinin dışında tutulmuşlardır. **Tablo 23**, PFS veya PFS ve OS analizlerinin dışında tutulan her bir zaman noktasındaki hasta sayısını ve hariç tutulma sebeplerini gösterir

Tablo 23: MPC Hastalarında PFS ve OS Analizlerinden Hariç Tutma

Kan Alımı Zamanı	Değerlendirilebilir Durumda Olmayan MPC Hastaları:					Toplam MPC Hastası Sayısı Değerlendirilebilir	
	PFS ve OS				Yalnızca PFS		
	Kan Alınmayanlar	Tedavi uygulamasından sonraki 1.–7. günde Kan Alınanlar	Kan Alım Tarihinden Sonra Takip Edilmeyenler	Alınamayan veya Değerlendirilemeyen CTC Sonuçları	Hastalığın ilerleme tarihinden sonra kan alınanlar	PFS	OS
Başlangıç düzeyi	0	6	0	6	0	219	219
2.–5. Hafta	17	0	0	11	4	199	203
6.–8. Hafta	60	0	0	8	22	141	163
9.–12. Hafta	73	1	0	8	15	134	149
13.–20. Hafta	82	0	1	5	27	116	143

Başlangıç düzeyi ve takip sürecinde, tedavinin başlangıcından sonra 2.–5. hafta, 6.–8. hafta, 9.–12. hafta ve 3.–20. haftada alınan kanlardan elde edilen CTC sonuçları olumlu (<5 CTC) veya olumsuz (≥5 CTC) olarak sınıflandırılmıştır. PSA, Alkalin Fosfataz ve LDH düzeyleri demografik veriler tablosunda özetlenmiş ve tümü CTC değerlendirmesine yönelik kan numuneleriyle aynı zamanda toplanan serum numunelerinde, bir merkez laboratuvarda ölçülerek analizlerde kullanılmıştır. Hemoglobin ve albümin düzeyleri tablolarda özetlenmiş ve değerleri tesisler tarafından sunulan ve başlangıç düzeyi CTC değerlendirmesinin ±30 günü içinde belirlenen hasta tıbbi kayıtlarından doğrulanarak analizlerde kullanılmıştır.

3.2 MPC Hastalarının İlerlemeden Hayatta Kalma (PFS) Analizi

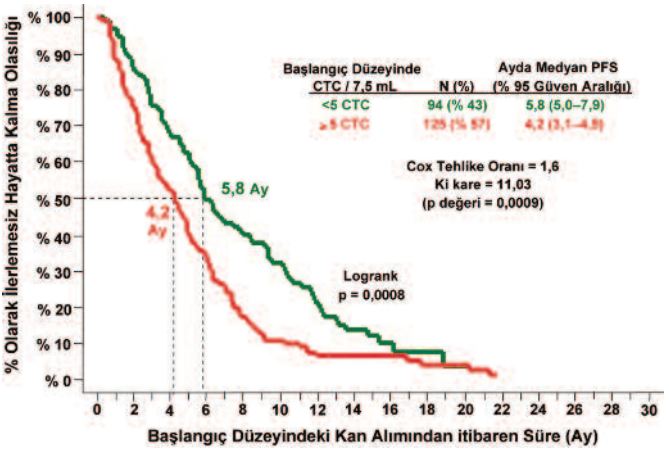
3.2.1 Başlangıç Düzeyindeki CTC Sonuçlarıyla PFS

231 değerlendirilebilir hastanın iki yüz on dokuzunun (219) başlangıç düzeyi CTC sonucu mevcuttur. Hastalar Kaplan-Meier analizi için başlangıç düzeyindeki CTC sayımlarına göre iki gruba ayrılmıştır:

- Olumlu Grup (N=94), <5 CTC değerine sahip olan hastalardan oluşup **yeşil** renkle temsil edilmiştir.
- Olumsuz Grup (N=125), ≥5 CTC değerine sahip olan hastalardan oluşup **kırmızı** renkle temsil edilmiştir.

Medyan PFS Olumlu grupta, Olumsuz grupla karşılaştırılınca daha uzundur (sırasıyla 5,8'e karşı 4,2 ay). Bu sonuçlar **Şekil 21** ve **Tablo 24**'te sunulmuştur.

Şekil 21: Başlangıç Düzeyinde (N = 219) <5 veya ≥5 CTC değerine sahip MPC Hastalarında PFS.

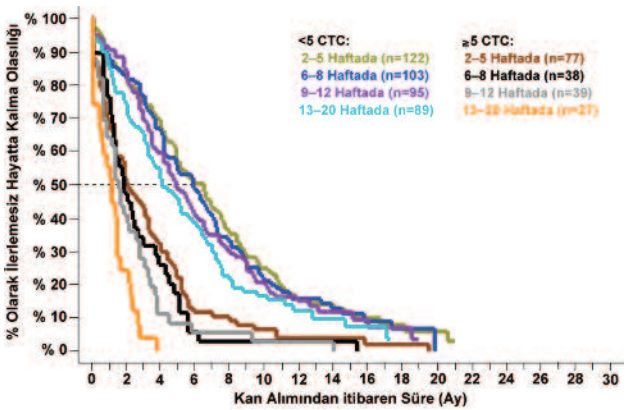


3.2.2 Takip CTC Sonuçlarıyla PFS

MPC hastaları, Kaplan-Meier analizi için çeşitli takip süreci kan alımlarının her birindeki CTC sayımlarına dayanarak iki gruba ayrılmıştır. PFS'ye yönelik tedavinin başlangıcından sonra farklı takip süreci kan alımlarının her birindeki her iki hasta grubu **Şekil 22**'de gösterilmiştir. Bu şekil, tedavi başlangıcından sonraki 2.–5. hafta (n=199), 6.–8. hafta (n=141), 9.–12. hafta (n=134) ve 13.–20. haftada (n=116) klinik ilerleme veya ölüm tarihini öngörmek üzere, <5 ve ≥5 CTC değerine sahip MPC hastalarındaki CTC kapasitesini göstermektedir.

- Olumlu grup tedavi başlangıcından sonraki 2.–5., 6.–8., 9.–12. ve 13.–20. haftalarda <5 CTC değerine sahip hastalardan oluşup **zeytin yeşili**, **mavi**, **mor** ve **açık mavi** renkle temsil edilmiştir.
- Olumsuz grup, tedavi başlangıcından sonra sırasıyla 2.–5., 6.–8., 9.–12. ve 13.–20. haftalarda ≥5 CTC değerine sahip hastalardan oluşup **kahverengi**, **siyah**, **gri** ve **turuncu** renkle temsil edilmiştir.

Şekil 22: Farklı Takip Zamanlarında <5 veya ≥5 CTC değerine sahip MPC Hastalarının PFS'si



Tablo 24, her bir farklı kan alımı zaman noktasında, CTC düzeylerini ve ≥5 CTC/7,5 mL'lik eşiği kullanarak PFS analizlerinin sonuçlarını özetlemektedir.

Tablo 24: Farklı zaman noktalarında <5 veya ≥5 CTC değerine sahip MPC hastalarında İlerlemeden Hayatta Kalma (PFS)

1	2	3	4	5	6
Tedavi Başlangıcının Ardından Numune Alma Zamanı	N	≥5 CTC	Ay Olarak Medyan PFS (% 95 Güven Aralığı)		Log-rank p değeri
			<5 CTC	≥5 CTC	
Başlangıç düzeyi	219	125 (% 57)	5,8 (5,0–7,9)	4,2 (3,1–4,9)	0,0008
2.–5. Hafta	199	77 (% 39)	6,5 (4,9–7,4)	2,1 (1,4–3,3)	<0,0001
6.–8. Hafta	141	38 (% 27)	5,9 (4,2–7,0)	1,9 (1,3–2,7)	<0,0001
9.–12. Hafta	134	39 (% 24)	4,9 (3,8–6,2)	1,6 (0,9–2,6)	<0,0001
13.–20. Hafta	116	27 (% 23)	4,1 (3,3–5,8)	1,2 (0,5–1,5)	<0,0001

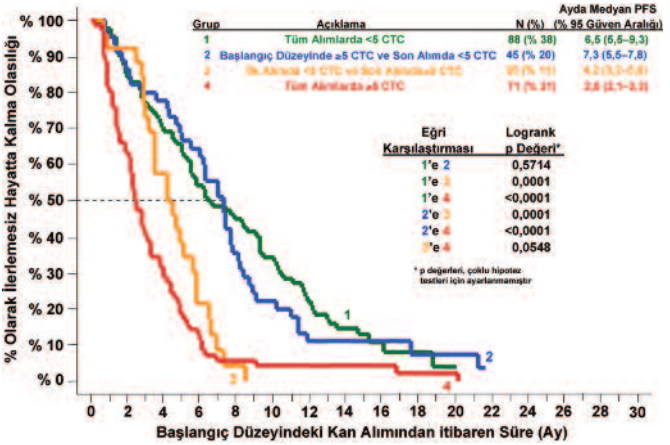
Şekil 22 ve **Tablo 24** 'de gösterildiği gibi herhangi bir zaman noktasında yükselen CTC değerlerine sahip (≥5 CTC/7,5 mL tüm kan) MPC hastalarında, hastalığın hızlı ilerleme olasılığı <5 CTC değerine sahip olanlardan çok daha fazladır **Tablo 24**, sütun 4, 1,2–4,2 ay aralığındaki ≥5 CTC'li hastalardan (sütun 5) büyük ölçüde uzun medyan PFS zamanına sahip <5 CTC'li hastaların 4,1–6,5 ay aralığındaki medyan PFS zamanlarını göstermektedir.

3.2.3 CTC'deki Azalış veya Artış, Artan veya Azalan PFS Öngörür

Geçen PFS zamanları başlangıç düzeyindeki kan alımına göre hesaplanmıştır. **Şekil 23**'te gösterilen Kaplan-Meier analizinde, MPC hastaları başlangıç düzeyi, tedavinin başlamasından sonraki 2.–5. hafta, 6.–8. hafta, 9.–12. hafta ve 13.–20. haftadaki CTC sayımlarına göre dört gruba ayrılmıştır:

- Grup 1 (**yeşil** eğri), tüm zaman noktalarında <5 CTC'li 88 (% 38) hasta. Bu hastalardan yedi tanesinin (% 8) ilk ve son kan alımı arasında ≥5 CTC değerinde tek kan alımı bulunurken, beş tanesinin (% 6) yalnızca başlangıç düzeyi kan alımı yapılmıştır.
- Grup 2 (**mavi** eğri) tedavinin başlangıcından önce ≥5 CTC'si olan fakat son kan alımında <5 CTC'ye düşen 45 (% 20) hasta;
- Grup 3 (**turuncu** eğri), önceki kan alımlarında <5 CTC'si olan (başlangıç düzeyi, 2.–5. hafta ve/veya 6.–8. hafta) fakat son kan alımında ≥5 CTC'ye yükselen 26 (% 11) hasta;
- Grup 4 (**kırmızı** eğri), tüm kan alımı zaman noktalarında ≥5 CTC'li 71 (% 31) hasta. Bu hastalardan sekiz tanesinin (% 11) yalnızca başlangıç düzeyi kan alımı bulunurken, iki tanesinin (% 3) ilk ve son kan alımı arasında <5 CTC değerinde tek kan alımı yapılmıştır.

Şekil 23: Tedavinin Başlangıcından Sonra 5'in Altına Düşen CTC, MPC Hastalarında Daha Uzun PFS'yi Öngörür



Şekil 23, tüm zaman noktalarında ≥5 CTC değerine sahip olan MPC hastaları (**Grup 4**), **Grup 3**, **Grup 2** ve **Grup 1**'in medyan PFS'si ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde farklı olan en kısa medyan PFS'ye sahiptir. Tedavi başlangıcından sonra CTC'de düşüş gösteren hastalar (**Grup 2**) arasındaki medyan PFS farkı, CTC artışı gösteren hastalarla (**Grup 3**) karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha uzundu.

3.3 MPC Hastalarının Genel Hayatta Kalma (OS) Analizi

3.3.1 Başlangıç Düzeyi CTC Sonuçlarına Göre OS Analizi

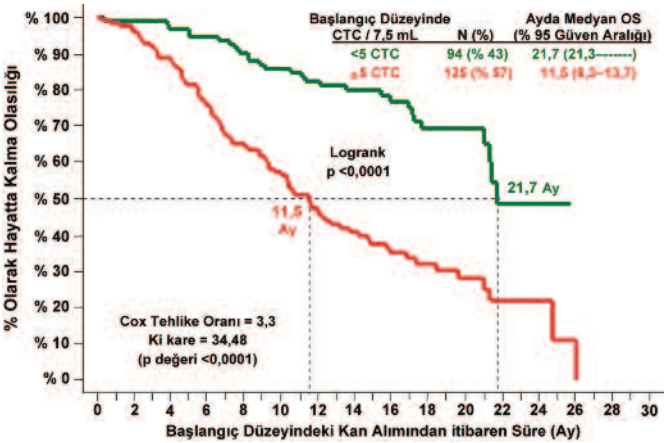
16,1±4,9 ayda (medyan = 16,5, aralık = 1,9–25,7) halen hayatta olan 112 hastaya (% 48) yönelik ortalama takip süresi ile 231 MPC hastasının 119'unda (% 52) ölüm gerçekleşmiştir. Bu analizlerin yapılma zamanında, Olumsuz gruptaki (başlangıç düzeyinde ≥5 CTC) 125 hastanın 83'ü (% 66) ile karşılaştırıldığında Olumlu gruptaki (başlangıç düzeyinde <5 CTC) 94 hastanın 28'i (% 30) ölmüştür.

Kaplan-Meier analizinde başlangıç düzeyinde sonuçları olan 231 değerlendirilebilir hastanın 219'u, başlangıç düzeyindeki CTC sayımlarına göre iki gruba ayrılmıştır:

- Olumlu Grup (N=94) <5 CTC değerine sahip hastalardan oluşup **yeşil** renkle temsil edilmiştir.
- Olumsuz Grup (N=125), ≥5 CTC değerine sahip olan hastalardan oluşup **kırmızı** renkle temsil edilmiştir.

Medyan OS Olumlu grupta, Olumsuz grupla karşılaştırılınca anlamlı şekilde daha uzundur (sırasıyla 21,7'a karşı 11,5 ay). Sonuçlar **Şekil 24**'te sunulmuştur.

Şekil 24: Başlangıç Düzeyinde (N = 219) <5 veya ≥5 CTC değerine sahip MPC hastalarında OS.

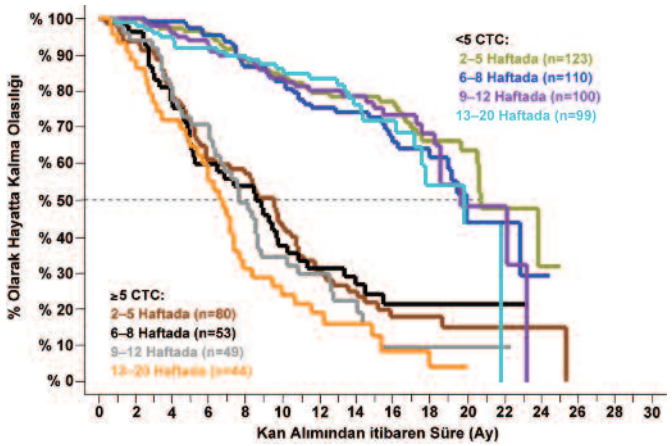


3.3.2 Takip CTC Sonuçlarıyla OS

Tedavinin başlangıcından sonra, farklı takip süreci kan alım zamanlarındaki her iki MPC hasta grubunun Kaplan Meier analizleri **Şekil 25**'te gösterilmiştir. Bu şekil, ölüm zamanını öngörmek üzere, tedavi başlangıcından sonra 2.–5. hafta (n=203), 6.–8. hafta (n=163), 9.–12. hafta (n=149) ve 13.–20. haftada (n=143) <5 ve ≥5 CTC değerlerine sahip MPC hastalarında CTC kapasitesini göstermektedir. OS zamanları her bir kan alımı zamanından itibaren hesaplanmıştır.

- Olumlu Grup <5 CTC değerine sahip hastalardan oluşup **zeytin yeşili**, **mavi**, **mor** ve **camgöbeği** renkle temsil edilmiştir.
- Olumsuz Grup ≥5 CTC'li hastalardan oluşup **kahverengi**, **siyah**, **gri** ve **turuncu**, renkle temsil edilmiştir.

Şekil 25: Takip Sürecinin farklı zamanlarında <5 veya ≥5 CTC değerlerine sahip MPC Hastalarında OS.



Tablo 25, her bir farklı kan alımı zaman noktasında, CTC düzeylerini ve ≥5 CTC/7,5 mL'lik eşiği kullanarak OS analizlerinin sonuçlarını özetlemektedir.

Tablo 25: Farklı zaman noktalarında <5 veya ≥5 CTC değerine sahip MPC hastalarında Genel Hayatta Kalma (OS)

1	2	3	4	5	6
Tedavi Başlangıcının Ardından Numune Alma Zamanı	**N**	**≥5 CTC**	**Ayda Medyan OS (% 95 Güven Aralığı)**		**Log-rank p değeri**
			<5 CTC	**≥5 CTC**	
Başlangıç düzeyi	219	125 (% 57)	21,7 (21,3–NR)	11,5 (9.3–13,7)	<0,0001
2.–5. Hafta	203	80 (% 39)	20,7 (20,5–NR)	9,5 (5.8–10,7)	<0,0001
6.–8. Hafta	163	53 (% 33)	19,9 (17,9–NR)	8,5 (5.0–10,2)	<0,0001
9.–12. Hafta	149	49 (% 33)	19,6 (18,5–NR)	7,6 (6.2–8,6)	<0,0001
13.–20. Hafta	143	44 (% 31)	19,8 (17,1–NR)	6,7 (4.9–7,6)	<0,0001

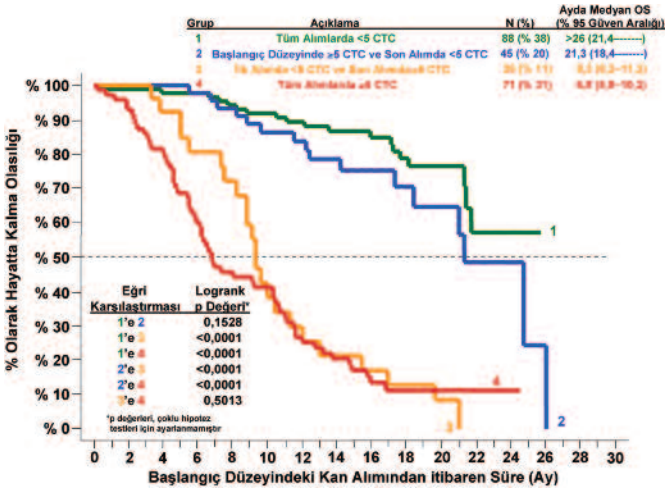
Şekil 25 ve **Tablo 25**, sütun 4 ve 5'te gösterildiği gibi herhangi bir zaman noktasında ≥5 CTC değerine sahip MPC hastalarının kısa sürede ölme olasılığı, <5 CTC değerine sahip olanlardan çok daha fazladır. <5 CTC'li hastaların medyan OS zamanı, 19,6–21,7 ay arasında olup ≥5 CTC'li hastaların 6,7–11,5 ay arasında olan medyan OS zamanından önemli ölçüde uzundur.

3.3.3 CTC'deki Azalış veya Artış, Artan veya Azalan OS Öngörür

Geçen OS zamanları başlangıç düzeyindeki kan alımına göre hesaplanmıştır. Kaplan-Meier analizi için (**Şekil 26**), hastalar başlangıç düzeyi, tedavinin başlamasından sonraki 2.–5. hafta, 6.–8. hafta, 9.–12. hafta ve 13.–20. haftadaki CTC sayımlarına göre dört gruba ayrılmıştır:

- Grup 1 (**yeşil** eğri), tüm zaman noktalarında <5 CTC'li 88 (% 38) hasta. Bu hastalardan yedi tanesinin (% 8) ilk ve son kan alımı arasında ≥5 CTC değerinde tek kan alımı bulunurken, beş tanesinin (% 6) yalnızca başlangıç düzeyi kan alımı yapılmıştır.
- Grup 2 (**mavi**eğri) tedavinin başlangıcından önce ≥5 CTC'si olan fakat son kan alımında <5 CTC'ye düşen 45 (% 20) hasta;
- Grup 3 (**turuncu** eğri), önceki kan alımlarında <5 CTC'si olan fakat son kan alımında ≥5 CTC'ye yükselen 26 (% 11) hasta;
- Grup 4 (**kırmızı** eğri), tüm kan alımı zaman noktalarında ≥5 CTC'li 71 (% 31) hasta. Bu hastalardan sekiz tanesinin (% 11) yalnızca başlangıç düzeyi kan alımı bulunurken, iki tanesinin (% 3) ilk ve son kan alımı arasında <5 CTC değerinde tek kan alımı yapılmıştır.

Şekil 26: MPC Hastalarında Tedavinin Başlangıcından Sonra CTC Sayımının 5 veya Üzerine Çıkması Daha Kısa OS Öngörürken CTC'nin 5'in Altına Düşmesi Daha Uzun OS Öngörür.



Şekil 26, tedavinin başlangıcından sonra herhangi bir noktada ≥5 CTC değerine sahip hastaların daha kısa bir zamanda ölme olasılığının çok daha yüksek olduğunu göstermektedir. Tüm zaman noktalarında ≥5 CTC değerine sahip hastalar (**Grup 4**), **Grup 2** ve **Group 1**'in medyan OS'si ile karşılaştırıldığında (**Grup 3** ile değil) anlamlı bir şekilde farklı olan, en kısa medyan OS'ye sahip olmuştur. Tüm zaman noktalarında <5 CTC değerine sahip hastalar (**Grup 1**), **Grup 4** ve **Grup 3**'ün (**Grup 2** değil) medyan OS'si karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde farklı olan, en uzun medyan OS'ye sahip olmuştur. **Şekil 26**, ayrıca CTC'de azalma gösteren hastaların (**Grup 2**) hayatta kalma şanslarını yükselttiğini ve tüm kan alımlarında olumlu CTC değerleri veren hastalarla (**Grup 1**) benzer medyan OS değerlerine sahip olduklarını göstermektedir. Şekil, ayrıca tedavi başlangıcından sonra görülen olumsuz CTC düzeylerinin, genel hayatta kalma süresini anlamlı ölçüde azalttığını gösterir (**Grup 3** ve **Grup 4**).

3.3.4 MPC Hastalarında Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Tek değişkenli Cox orantısal tehlike regresyon analizi aşağıdaki ön tedavi parametrelerinin PFS ve OS ile ilişkisini değerlendirmek üzere kullanılmıştır: tanıda hastalık safhası (1–4), hasta yaşı (≥70 veya <70 yaş), tedavinin yeni basamağının başlangıcından önce ECOG durumu, (0–2), Gleason skoru (2–10), başlangıç düzeyi kan alımının ±30 günü içinde hemoglobin düzeyi (g/dL, sürekli), başlangıç düzeyi kan alımının ±30 günü içinde albumin düzeyi, (g/dL, sürekli), başlangıç düzeyi kan alımı zamanındaki testosteron düzeyi (ng/mL, sürekli), başlangıç düzeyi kan alımı zamanındaki LDH düzeyi (IU/mL, sürekli), başlangıç düzeyi kan alımı zamanındaki alkalin fosfataz düzeyi (IU/mL, sürekli), başlangıç düzeyi kan alımı zamanındaki PSA düzeyi (ng/mL, sürekli), ön tedavi PSA'yı ikiye katlama süresi (ay, sürekli), ön tedavi PSA hızı (ng/mL/ay, sürekli), tedavi basamağı (1., 2., 3., 4., 5., veya 6.), tedavi türü (taxotere içeren veya içermeyen), ölçülebilir hastalığın varlığı (evet veya hayır), kemik metastazının varlığı (evet veya hayır), viseral metastazın varlığı (evet veya hayır) ve başlangıç CTC düzeyi (≥5 CTC/7,5 mL veya <5 CTC/7,5 mL) ve 2.–5., 6.–8., 9.–12. ve 13.–20. haftalardaki takip süreci CTC sayımları.

Bu analizlerde hem PFS hem de OS'nin geçen zamanları başlangıç düzeyi kan alımı zamanından itibaren hesaplanmıştır. PFS ve OS'nin bağımsız tahminlerine yönelik parametrelerin kapasitesi açısından Cox regresyon sonuçları (örn. tehlike oranı ve ilgili % 95 güven aralığı, ki kare değeri ve ilgili p değerleri), her bir değerlendirmede yer alan hasta sayısıyla birlikte **Tablo 26**'da sunulmuştur.

Tablo 26: MPC Hastalarında Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Parametre	Kategoriler		MPC Hastası Sayısı	Başlangıç Düzeyinden İtibaren PFS Riski		Başlangıç Düzeyinden İtibaren OS Riski	
	Pozitif	Negatif		TO	p değeri[2]	TO	p değeri[2]
Birincil Tanıda Safha	4 vs. 3 vs. 2 vs. 1		121	0,88	0,206	0,83	0,174
Başlangıç Düzeyindeki Kan Alımında Yaş	≥70	<70	231	0,96	0,746	1,28	0,178
Çalışmaya Girişte ECOG Durumu	2 vs. 1 vs. 0		222	1,34	0,011	2,36	<0,001
Gleason Skoru	10 to 2		208	1,01	0,919	1,02	0,717
Ön Tedavi PSA İkiye Katlama Süresi (Ay olarak)	Sürekli		230	0,97	0,542	0,97	0,664
Ön Tedavi PSA Hızı (ng/mL/Ay)	Sürekli		230	1,00	0,200	1,00	0,544
Başlangıç Düzeyindeki Hemoglobin (g/dL)	Sürekli		221	0,87	0,002	0,71	<0,001
Başlangıç Düzeyindeki Albümin (g/dL)	Sürekli		214	0,99	0,748	1,02	0,557
Başlangıç Düzeyindeki Testosteron (ng/mL)1	Sürekli		223	1,07	0,900	2,71	0,060
Başlangıç Düzeyindeki LDH (IU/mL)[1]	Sürekli		219	1,001	<0,001	1,002	<0,001
Başlangıç Düzeyindeki Alkalin Fosfataz (IU/mL)[1]	Sürekli		223	1,00	0,158	1,0008	0,001
Tedavi Basamağı	Sürekli (1–6)		231	1,23	0,003	1,28	0,003
Tedavi Türü (Taxotere: Evet/Hayır)	Evet	Hayır	229	0,57	<0,001	0,59	0,006
Ölçülebilir Hastalık mı?	Evet	Hayır	230	1,00	0,933	1,28	0,181
Kemik Metastazı Var mı?	Evet	Hayır	227	1,02	0,933	2,22	0,057
Viseral Metastaz Var mı?	Evet	Hayır	230	1,01	0,918	1,26	0,216
Başlangıç Düzeyindeki PSA (ng/mL)[1]	Sürekli		231	1,00	0746	1,00	0,907
2.–5. Haftadaki PSA (ng/mL)[1]	Sürekli		207	1,00	0,819	1,00	0,794
6.–8. Haftadaki PSA (ng/mL)[1]	Sürekli		167	1,00	0,426	1,00	0,654
9.–12. Haftadaki PSA (ng/mL)[1]	Sürekli		155	1,00	0,684	1,00	0,324
13.–20. Haftadaki PSA (ng/mL)[1]	Sürekli		143	1,00	0,639	1,00	0,205
2.–5. Haftada BL'ye (Başlangıç Düzeyi) göre PSA Azalması (%)[1]	<30%	≥30%	207	1,56	0,006	1,24	0,318
6.–8. Haftada BL'ye (Başlangıç Düzeyi) göre PSA Azalması (%)[1]	<30%	≥30%	167	2,21	<0,001	2,27	0,001
9.–12. Haftada BL'ye (Başlangıç Düzeyi) göre PSA Azalması (%)[1]	<30%	≥30%	155	2,76	<0,001	2,30	<0,001
13.–20. Haftada BL'ye (Başlangıç Düzeyi) göre PSA Azalması (%)[1]	<30%	≥30%	143	2,69	<0,001	3,19	<0,001
Başlangıç Düzeyi CTC Sayısı	≥5	<5	219	1,62	0,001	3,33	<0,001
2.–5. Haftada CTC Sayısı	≥5	<5	203	2,34	<0,001	4,46	<0,001
6.–8. Haftada CTC Sayısı	≥5	<5	163	3,29	<0,001	3,66	<0,001
9.–12. Haftada CTC Sayısı	≥5	<5	149	3,23	<0,001	5,82	<0,001
13.–20. Haftada CTC Sayısı	≥5	<5	144	4,82	<0,001	7,18	<0,001

[1] CTC için Kan Alımıyla Aynı Tarihte Serum Alımıyla Belirlenmiştir
[2] Z istatistiğin Wald testiyle p değeri

3.3.5 MPC Hastalarında Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı görülen, bilinen önemli klinik faktörlerin etkilerine yönelik yapılan ayarlamayla CTC sayımının bağımsız öngörüde bulunma gücünü değerlendirmek üzere MCRC hastalarında çok değişkenli Cox regresyon analizleri yürütülmüştür. PFS ve OS'nin çoğu zaman noktasında CTC en güçlü gösterge olarak bulunmuştur **(Tablo 27).**

Tablo 27: MPC Hastalarında Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

Parametre	Hasta Sayısı	Başlangıç Düzeyinden İtibaren PFS Riski		Başlangıç Düzeyinden İtibaren OS Riski	
		TO	p değeri[2]	TO	p değeri[2]
Başlangıç Düzeyi CTC (<5 - ≥5)	188	1,14	0,455	1,92	0,009
Başlangıç Düzeyi ECOG Durumu (0 - 1 - 2)		1,00	0,982	1,46	0,032
Başlangıç Düzeyindeki Hemoglobin (g/dL)[3]		0,88	0,027	0,81	0,007
Başlangıç Düzeyindeki LDH (IU/mL)[1, 3]		1,0007	0,018	1,002	<0,001
Başlangıç Düzeyindeki Alkalin Fosfataz (IU/mL)[1, 3]		---	---	1,00	0,410
Tedavi Basamağı (1.–6.)		1,14	0,145	1,07	0,547
Tedavi Türü (Taxotere: Evet/Hayır)		0,63	0,009	0,70	0,139
2.–5. Haftada CTC (<5 - ≥5)	173	1,48	0,041	2,91	<0,001
Başlangıç Düzeyinden 2.–5. Haftaya PSA'daki Düşüş (≥% 30 - <% 30)[1]		1,40	0,077	1,13	0,637
Başlangıç Düzeyi ECOG Durumu (0 - 1 - 2)		0,97	0,836	1,46	0,054
Başlangıç Düzeyindeki Hemoglobin (g/dL)[3]		0,93	0,246	0,89	0,141
Başlangıç Düzeyindeki LDH (IU/mL)[1, 3]		1,002	0,002	1,003	<0,001
Başlangıç Düzeyindeki Alkalin Fosfataz (IU/mL)[1, 3]		---	---	1,00	0,622
Tedavi Basamağı (1.–6.)		1,11	0,274	1,11	0,399
Tedavi Türü (Taxotere: Evet/Hayır)		0,75	0,133	0,80	0,397
6.–8. Haftada CTC (<5 - ≥5)	139	2,14	<0,001	2,13	0,009
Başlangıç Düzeyinden 6.–8. Haftaya PSA'daki Düşüş (≥% 30 - <% 30)[1]		1,88	0,002	2,38	0,007
Başlangıç Düzeyi ECOG Durumu (0 - 1 - 2)		1,04	0,810	1,52	0,088
Başlangıç Düzeyindeki Hemoglobin (g/dL)[3]		0,97	0,695	0,79	0,013
Başlangıç Düzeyindeki LDH (IU/mL)[1, 3]		1,002	0,003	1,004	<0,001
Başlangıç Düzeyindeki Alkalin Fosfataz (IU/mL)[1, 3]		---	---	1,00	0,780
Tedavi Basamağı (1.–6.)		1,37	0,001	1,35	0,035
Tedavi Türü (Taxotere: Evet/Hayır)		0,80	0,278	1,45	0,276

Parametre	Hasta Sayısı	Başlangıç Düzeyinden İtibaren PFS Riski		Başlangıç Düzeyinden İtibaren OS Riski	
		TO	p değeri[2]	TO	p değeri[2]
9.–12. Haftada CTC (<5 - ≥5)	125	1,74	0,015	3,94	<0,001
Başlangıç Düzeyinden 9.–12. Haftaya PSA'daki Düşüş (≥% 30 - <% 30)[1]		2,23	<0,001	1,46	0,221
Başlangıç Düzeyi ECOG Durumu (0 - 1 - 2)		1,21	0,307	1,89	0,004
Başlangıç Düzeyindeki Hemoglobin (g/dL)[3]		0,93	0,322	0,97	0,758
Başlangıç Düzeyindeki LDH (IU/mL)[1, 3]		1,00	0,190	1,003	<0,001
Başlangıç Düzeyindeki Alkalin Fosfataz (IU/mL)[1, 3]		---	---	1,00	0,989
Tedavi Basamağı (1.–6.)		1,25	0,052	1,11	0,499
Tedavi Türü (Taxotere: Evet/Hayır)		0,97	0,903	1,26	0,486
13.–20. Haftada CTC (<5 - ≥5)	123	2,95	<0,001	3.75	0,001
Başlangıç Düzeyinden 13.–20. Haftaya PSA'daki Düşüş (≥% 30 - <% 30)[1]		1,97	0,002	1,52	0,275
Başlangıç Düzeyi ECOG Durumu (0 - 1 - 2)		0,98	0,919	1,98	0,002
Başlangıç Düzeyindeki Hemoglobin (g/dL)[3]		1,03	0,723	0,87	0,232
Başlangıç Düzeyindeki LDH (IU/mL)[1, 3]		1,00	0,380	1,003	<0,001
Başlangıç Düzeyindeki Alkalin Fosfataz (IU/mL)[1, 3]		---	---	1,00	0,078
Tedavi Basamağı (1.–6.)		1,25	0,050	1,06	0,751
Tedavi Türü (Taxotere: Evet/Hayır)		1,04	0,882	0,90	0,770

[1] CTC için Kan Alımıyla Aynı Tarihte Serum Alımıyla Belirlenmiştir

[2] Z istatistiğin Wald testiyle p değeri

[3] Sürekli bir parametre olarak değerlendirilmiştir

3.4 Metastatik Kolorektal Kanser Hastalarının Klinik Durumunu İzlemek Üzere CTC'den Yararlanma

3.4.1 Hayatta kalma, CTC arasındaki ilişki ve PSA ile hastalık değerlendirmesi

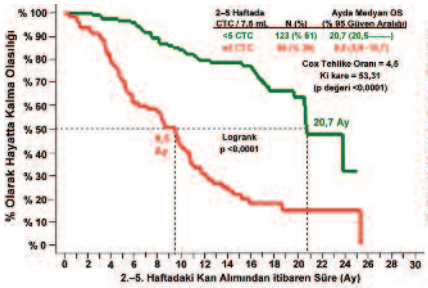
Şu anda PSA'daki düşüş, MPC hastalarında tedaviye verilen cevabı belirlemek açısından temel araçlardan biridir. CTC PSA'sıyla belirlenen klinik durumlar arasındaki ilişkiyi saptamak için, PSA ve CTA'daki ≥% 30 veya ≥% 50'lik düşüş, tedavi başlangıcından sonraki 2.–5. hafta, 6.–8. hafta, 9.–12. hafta ve 13.–20. haftada ölçülmüş ve genel hayatta kalma ile karşılaştırılmıştır.

Kaplan-Meier analizinde, geçen OS zamanı kan alımı zamanından itibaren hesaplanmıştır. Hastalar, değerlendirme zamanındaki CTC değerlerinin <5 olmasına ve başlangıç düzeyinden, değerlendirme zamanına kadar PSA düzeylerinde ≥% 30 düşüş görülmesine dayanarak Olumlu gruplara ayrılmıştır. Hastalar, CTC değerlerinin ≥5 olmasına ve başlangıç düzeyinden, değerlendirme zamanına kadar PSA düzeylerinde <% 30 düşüş görülmesine dayanarak Olumsuz gruplara ayrılmıştır.

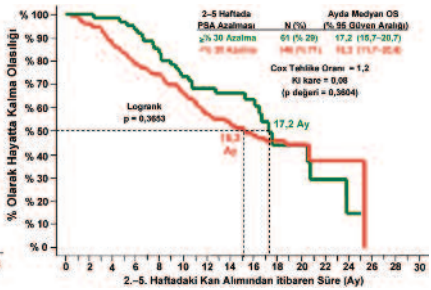
Şekil 27 tedavi başlangıcından 2.–5. hafta sonraki analiz, **Şekil 28** tedavi başlangıcından 6.–8. hafta sonraki analiz, **Şekil 29** tedavi başlangıcından 9.–12. hafta sonraki analiz ve **Şekil 30** tedavi başlangıcından 13.–20. hafta sonraki analiz sonuçlarını göstermektedir.

Şekil 27: Tedavi Başlangıcından 2.–5. hafta sonra MPC Hastalarında OS

A. 2.–5. Haftada CTC

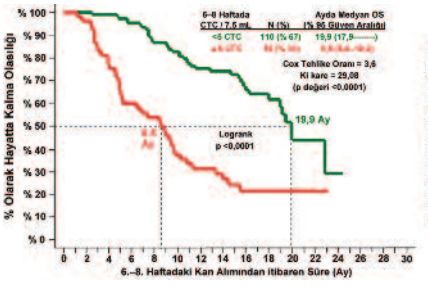


B. 2.–5. Haftada ≥% 30 PSA Düşüşü

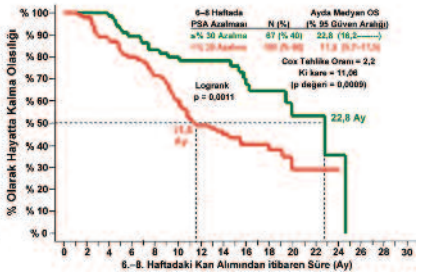


Şekil 28: Tedavi Başlangıcından 6.–8. hafta sonra MPC Hastalarında OS

A. 6.–8. Haftada CTC

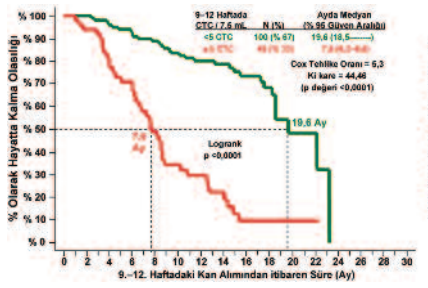


B. 6.–8. Haftada ≥% 30 PSA Düşüşü

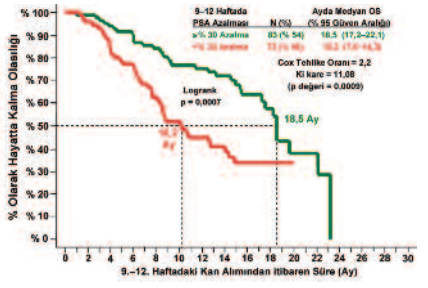


Şekil 29: Tedavi Başlangıcından 9.–12. hafta sonra MPC Hastalarında OS

A. 9.–12. Haftada CTC

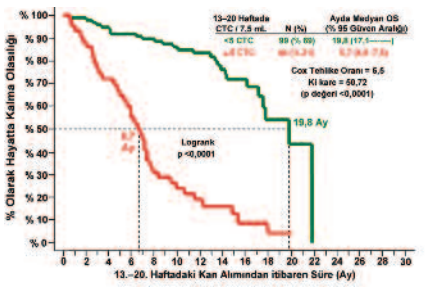


B. 9.–12. Haftada ≥% 30 PSA Düşüşü

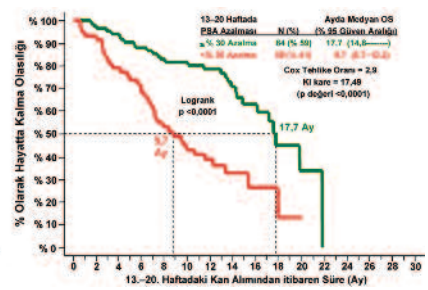


Şekil 30: Tedavi Başlangıcından 13.–20. hafta sonra MPC Hastalarında OS

A. 13.–20. Haftada CTC



B. 13.–20. Haftada ≥% 30 PSA Düşüşü



Tablo 28, CTC, % 30 PSA düşüşü ve % 50 PSA düşüşüyle tedaviden sonra farklı zaman noktalarındaki medyan hayatta kalma süresine ilişkin karşılaştırmayı göstermektedir.

Tablo 28: Olumlu ve Olumsuz CTC ve PSA Düşüşlü Gruplar arasında Medyan OS Karşılaştırması.

Süre Nokta	CTC / 7.5 mL						Başlangıç Düzeyinden İtibaren % 30 PSA Düşüşü						Başlangıç Düzeyinden İtibaren % 50 PSA Düşüşü					
	N	≥5 (%)	Medyan OS		logrank p değeri	TO	N	<% 30 (%)	Medyan OS		logrank p değeri	TO	N	<% 50 (%)	Medyan OS		logrank p değeri	TO
			<5	≥5					≥% 30	<% 30					≥% 50	<% 50		
2.–5. Hafta	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. Hafta	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. Hafta	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. Hafta	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

Şekil 27 ila **Şekil 30** ve **Tablo 28**'deki veriler, PSA değerlendirmeleri tedavi başlangıcından sonra 6.–8. haftaya kadar anlamlı değilken, Olumsuz CTC ve Olumlu CTC değerlerine sahip hastalar arasında, test edilen tüm zaman noktalarında genel hayatta kalmaya ilişkin yüksek düzeyde anlamlı farklılıkları göstermektedir. Her ne kadar Olumlu (başlangıç düzeyinden itibaren ≥% 30 veya ≥% 50 PSA düşüşü) ve Olumsuz (başlangıç düzeyinden itibaren <% 30 veya <% 50 PSA düşüşü) PSA düşüşü gösteren gruplar arasındaki medyan OS farklılıkları anlamlı olsa da, Olumlu (<5 CTC) ve Olumsuz (≥5 CTC) CTC grupları arasındaki ayrım daha fazladır ve tedavi başlangıcından sonraki tüm zaman noktalarında anlamlıdır.

3.4.2 MPC Hastalarında CTC ile PSA Değişiklikleri Arasındaki Uyum

Şu an, PSA'daki ≥% 30 veya ≥% 50'lik düşüş genellikle metastatik prostat kanseri hastalarında hastalık ilerlemesini değerlendirmek üzere kullanılır. Bu nedenle, CTC ve PSA'daki değişiklikler arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere, tedavi başlangıcından sonraki her bir zaman noktasında CTC ve PSA değişiklikleri arasındaki uyumluluk ve uyumsuzluk gözlemlerine ilişkin ikişer ikişer tablolar çizilmiştir. CTC ve PSA değişikliklerinin tüm boyutlardaki karşılaştırma değerleri hesaplanmış olsa da yalnızca CTC - ≥% 30 PSA değişikliğinden alınan veriler bildirilmiştir. Bu karar, 3 aylık % 30 PSA düşüşünün, PSA'daki % 50 azalmaya göre ölüm riskini azaltmayla daha güçlü bir ilişkisi olduğunu gösteren son yayıma (*J Nat Ca Inst*. 98 (8):p.516-521, 2006) dayanarak alınmıştır. Ayrıca % 30 ve % 50 PSA düşüşü - CTC analizlerinde hasta bakımından ve gözlem bakımından yapılan karşılaştırma sonuçları, gözlenen herhangi bir zaman noktasında Pozitif % Uyum, Negatif % Uyum ve Genel Uyuma dair çok önemli farklılıklar göstermemiştir.

Toplam 197, 159, 146 ve 138 hastanın merkez laboratuvar tarafından yapılan serum numune analizi ve tedavi başlangıcından sonra sırasıyla 2.–5. hafta, 6.–8. hafta, 9.–12. hafta ve 13.–20. hafta değerlendirilebilir CTC sonuçları bulunmaktadır. Hastanın tedaviye cevabını belirlemek için başlangıç düzeyi değerinden itibaren yüzde olarak PSA değişiklikleri tedavi başlangıcından sonraki her bir zaman noktasına yönelik hesaplanmıştır. Her bir zaman noktasındaki PSA değişikliklerine göre, Olumlu grup PSA'da ≥% 30 düşüş gösteren hastalar olarak ve Olumsuz grup PSA'da <% 30 düşüş gösteren hastalar olarak tanımlanmıştır. Her bir zaman noktasındaki CTC'ye göre, Olumlu grup 7,5 mL kan başına <5 CTC değerine sahip hastalar ve Olumsuz grup ≥5 CTC değerine sahip hastalar olarak tanımlanmıştır.

Çünkü CTC ve ≥% 30'luk PSA düşüşü arasındaki hasta bakımından karşılaştırmanın CTC ve PSA sonuçları en anlamlı uyumsuzluk ve uyumu tedavi başlangıcından sonra sırasıyla 2.–5. hafta ve 13.–20. haftada göstermiştir, bu veriler sırasıyla **Tablo 29** ve **Tablo 30**'da sunulmuştur.

Tablo 29: 2.–5. Haftada CTC ile % 30 PSA Düşüşünün MPC Hastaları Bakımından Karşılaştırması

Tedavi Başlangıcından 2-5 Hafta Sonra PSA'da Başlangıç Düzeyine Göre % Düşüş	Tedavi Başlangıcından 2.–5. Hafta Sonra CTC		Toplam
	<5 CTC / 7,5 mL	≥5 CTC / 7,5 mL	
PSA'da ≥% 30 Düşüş	50	11	**61**
PSA'da <% 30 Düşüş	69	67	**136**
Toplam	**119**	**78**	**197**

Ölçüm	Tahmin	Alt % 95 Güven Aralığı	Üst % 95 Güven Aralı
Pozitif % Uyum	% 49	% 41	% 58
Negatif % Uyum	% 82	% 70	% 91
Pozitif Tahmin Değeri	% 86	% 76	% 93
Negatif Tahmin Değeri	% 42	% 33	% 51
Genel Uyum	% 59	% 52	% 66
İhtimal Oranı	4,4	2,1	9,2

Tablo 30: 13.–20. Haftada CTC ile % 30 PSA Düşüşünün MPC Hastaları Bakımından Karşılaştırması.

Tedavi Başlangıcından 13-20 Hafta Sonra PSA'da Başlangıç Düzeyine Göre % Düşüş	Tedavi Başlangıcından 13.–20. Hafta Sonra CTC		Toplam
	<5 CTC	≥5 CTC	
PSA'da ≥% 30 Düşüş	72	9	**81**
PSA'da <% 30 Düşüş	23	34	**57**
Toplam	**95**	**43**	**138**

Ölçüm	Tahmin	Alt % 95 Güven Aralığı	Üst % 95 Güven Aralı
Pozitif % Uyum	% 60	% 46	% 72
Negatif % Uyum	% 89	% 80	% 95
Pozitif Tahmin Değeri	% 79	% 64	% 90
Negatif Tahmin Değeri	% 76	% 66	% 84
Genel Uyum	% 77	% 69	% 84
İhtimal Oranı	11,8	4,9	28,3

Tedavi başlangıcından sonraki 2.–5. hafta, 6.–8. hafta, 9.–12. hafta ve 13.–20. haftada, ≥% 30 düşüş eşiği kullanılarak CTC ve PSA değişikliklerinin "gözlem bakımından" karşılaştırma sonuçları **Tablo 31**'de birlikte gösterilmiştir.

Tablo 31: CTC ve % 30 PSA Düşüşünün MPC Gözlemi Bakımından Karşılaştırması.

Tedavi Başlangıcından Sonra PSA'da Başlangıç Düzeyine Göre % Düşüş	Tedavi Başlangıcından Sonra CTC		Toplam
	<5 CTC	≥5 CTC	
PSA'da ≥% 30 Düşüş	243	41	**284**
PSA'da <% 30 Düşüş	175	181	**356**
Toplam	**418**	**222**	**640**

Ölçüm	Tahmin	Alt % 95 Güven Aralığı	Üst % 95 Güven Aralı
Pozitif % Uyum	% 51	% 46	% 56
Negatif % Uyum	% 86	% 81	% 89
Pozitif Tahmin Değeri	% 82	% 76	% 86
Negatif Tahmin Değeri	% 58	% 53	% 63
Genel Uyum	% 66	% 62	% 70
İhtimal Oranı	6,1	4,1	9,1

Tedavi başlangıcından sonra değişik zaman noktalarında CTC ve PSA değişiklikleri arasındaki genel uyum, ≥% 30 PSA düşüşüyle karşılaştırınca % 59–% 77 aralığındadır ve ≥% 50 PSA düşüşüyle karşılaştırınca % 52–% 75 aralığındadır, bu da hastaların ~% 25–% 40'ında CTC ile PSA değişiklikleri arasında uyumsuzluk olduğunu gösterir.

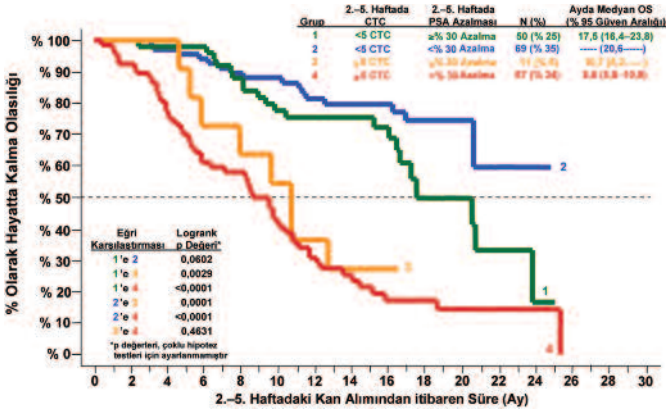
3.4.3 MPC Hastalarında OS Öngörüsü için CTC Düzeyleri ile PSA Düşüşünün Birlikte Kullanımı

Hangi uyumsuz sonucun hasta prognozunu daha iyi yansıtacağını belirlemek için tedavi başlangıcından sonraki 2.–5. hafta, 6.–8. hafta, 9.–12. hafta ve 13.–20. hafta CTC değerlendirmesi ve PSA değişiklikleri genel hayatta kalma değerleriyle karşılaştırılmıştır. Geçen OS zamanları kan alımının değerlendirilmeye başlandığı zamandan itibaren hesaplanmıştır. Kaplan-Meier analizinde, -**Şekil 31 (Panel A, B, C ve D)**- hastalar başlangıç düzeyi, tedavinin başlangıcından sonra sırasıyla 2.–5. hafta, 6.–8. hafta, 9.–12. hafta ve 13.–20. haftadaki CTC sayımları ve PSA düşüşlerine göre dört gruba ayrılmıştır:

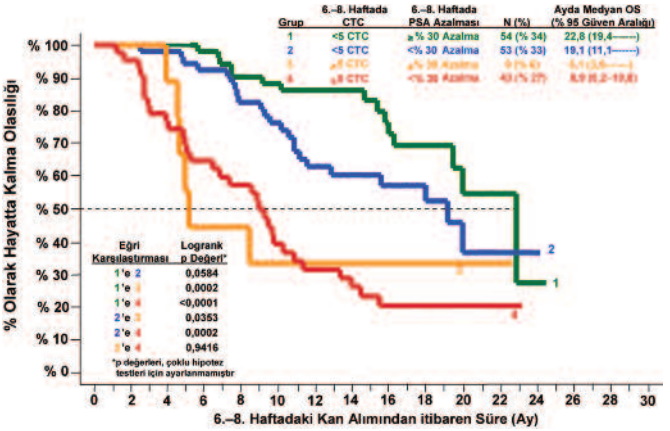
- Grup 1 (**yeşil** eğri), değerlendirme zamanında <5 CTC değerine sahip ve başlangıç düzeyinden değerlendirme zamanına ≥% 30 PSA düşüşü gösteren hastalar;
- Grup 2 (**mavi** eğri), değerlendirme zamanında <5 CTC değerine sahip ve başlangıç düzeyinden değerlendirme zamanına <% 30 PSA düşüşü gösteren hastalar;
- Grup 3 (**turuncu** eğri), değerlendirme zamanında ≥5 CTC değerine sahip ve başlangıç düzeyinden değerlendirme zamanına ≥% 30 PSA düşüşü gösteren hastalar;
- Grup 4 (**kırmızı** eğri), değerlendirme zamanında ≥5 CTC değerine sahip ve başlangıç düzeyinden değerlendirme zamanına <% 30 PSA düşüşü gösteren hastalar.

Şekil 31: Tedavi Başlangıcından Sonraki 2.–5. Hafta (Panel A), 6.–8. Hafta (Panel B), 9.–12. Hafta (Panel C) ve 13.–20. Haftada (Panel D) OS Öngörüsünde Bulunmak Üzere CTC Düzeylerinin ve PSA Değişikliklerinin Birlikte Kullanımı

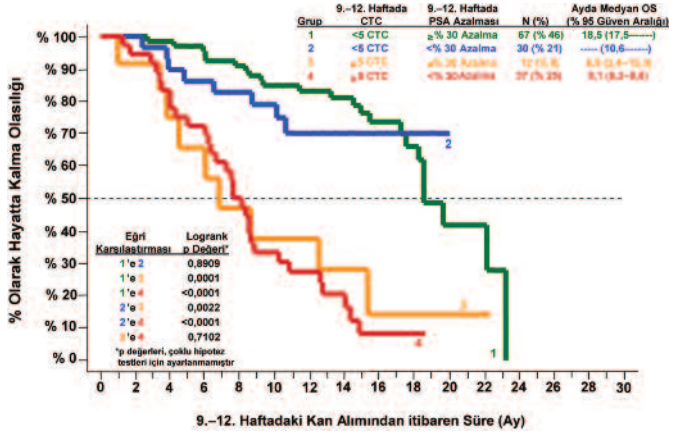
A. 2.–5. Hafta



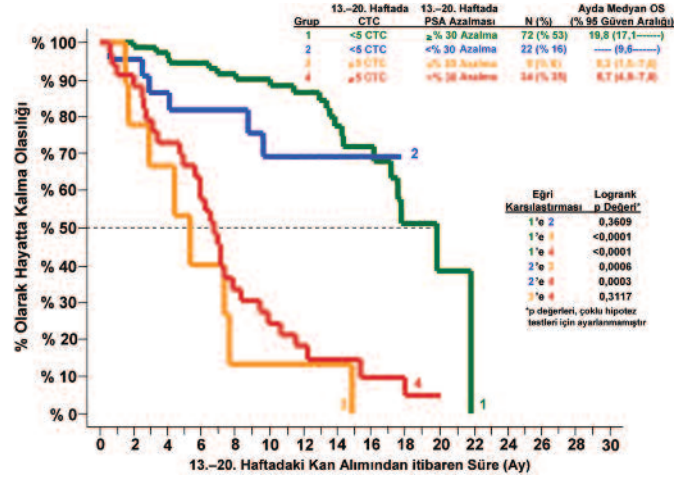
B. 6.–8. Hafta



C. 9.–12. Hafta



D. 13.–20. Hafta



Şekil 31, tedavi başlangıcından sonra herhangi bir noktada ≥5 CTC değerine sahip hastaların, başlangıç düzeyinden itibaren oluşan PSA düzeylerine bakılmaksızın, daha kısa bir zamanda ölme olasılığının çok daha yüksek olduğunu gösterir. Tüm zaman noktalarında ≥5 CTC değerine sahip hastalar (**Grup 3** ve **Grup 4**), anlamlı bir şekilde farklı olmayan, daha kısa medyan genel hayatta kalma süresine sahiptir. Ancak bu iki grubun medyan OS değerleri, tüm zaman noktalarında <5 CTC değerine sahip hastaların (**Grup 1** ve **Grup 2**) medyan OS değerleriyle karşılaştırınca anlamlı şekilde farklıdır. Bu iki grup (**Grup 1** ve **Grup 2**) anlamlı şekilde farklı olmayan, daha uzun medyan genel hayatta kalma süresine sahiptir. **Şekil 31**'de gösterilen önemli bulgu, tedavi başlangıcından sonra bazı noktalardaki PSA düşüşünün hayatta kalma süresini öngörme açısından anlamlı olabileceğini gösterse de herhangi bir zaman noktasındaki Olumlu CTC, PSA değerlendirmesinden daha doğru sonuçlar verir. Pratik uygulama, MPC hastalarının hayatta kalma olasılığının değerlendirilmesi için CTC analizi kullanımıdır. CTC ve PSA değişikliğinin uyumsuz olduğu durumlarda CTC, prognozun en doğru değerlendirmesini sağlar.

REVİZYON GEÇMİŞİ

Revizyon Tarihi	Bileşen Kodu	Teknik Değişikliklerin Açıklaması
2017-01-04	e631600004_TR	• Kuyruk kodu e631600004_TR olarak değiştirildi • Güncellenmiş patent bilgisi • Revizyon Tarihi güncellenmiştir
2016-04-20	e631600003_TR	• Kuyruk kodu e631600003_TR olarak değiştirildi • MAGNEST markasının tüm tescil işaretleri kaldırıldı • "SINIRLAMALAR" bölümü güncellendi: – ABD Federal yasalarının satış sınırlamalarıyla ilgili dikkat ifadesi eklendi • "SEMBOLLERİN AÇIKLAMALARI" bölümü güncellendi: – İngilizce dışındaki diğer diller kaldırıldı • BVBA şirket adı "JANSSEN DIAGNOSTICS, JANSSEN PHARMACEUTICA NV'nin bir divizyonu" olarak güncellendi
2015-05-22	e631600003_TR	• Parça numarası altına DS-SPE-25106 eklendi • Kuyruk kodu e631600003_TR olarak değiştirildi • UYARILAR VE ÖNLEMLER bölümü güncellendi: – Sodyum azid adım 7, "Uyarı"dan "Dikkat"e güncellendi – R22 ve S28 Risk ve Güvenlik ibareleri kaldırıldı • "TEHLİKELER ve ÖNLEMLER" bölümü ve ibareleri eklendi: • ProClin® 300 aşırı maruz kalma belirtileri ibaresi kaldırıldı • SEMBOLLERİN AÇIKLAMALARI bölümü: – Zararlı piktogramı Tehlike Uyarısı piktogramıyla değiştirildi – Biyolojik Risk piktogramı güncellendi • Adres güncellendi
2013-08-29	e631600001_TR	Aşağıdaki değişikliklerle teknik olarak e631500023_TR'e eşdeğer: • Yeni bir parça numarası atanmıştır • Aşağıdakiler dahil, Janssen iş öznitelikleri güncellenmiştir: – Janssen logosu – Üretim adresi – EC/REP adresi – Telefon numaraları – Web sitesi • Tüm CELLSPOTTER® Analyzer örnekleri çıkarılmıştır • Tüm CELLSEARCH® Konik Tüp ifadeleri CELLSEARCH® Konik Santrifüj Tüpleri (15 ml) olarak değiştirilmiştir • Tüm CELLSEARCH® Kit ifadeleri CELLSEARCH® CTC Kit olarak değiştirilmiştir • **SONUÇLARIN YORUMLANMASI** Bölümünde: – Hücre taşıma bilgili '5000 veya daha fazla' olarak güncellenmiştir • **Janssen Technical & Customer Support** Bölümünde: – Tüm Veridex, LLC ifadeleri Janssen Diagnostics, LLC olarak güncellemiştir – ABD Patent Beyanı güncellenmiştir • **SEMBOLLERİN AÇIKLAMALARI** Bölümünde: – Üretim Tarihi sembolü ve 'Üretim Tarihi' ifadesi eklenmiştir • Revizyon Tarihi güncellenmiştir

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 (EU)

CELLSEARCH®, CELLTRACKS®, CELLTRACKS ANALYZER II® ve AUTOPREP®, Janssen Diagnostics, LLC'nin tescilli ticari markalarıdır. Mitomycin®, Bristol Meyers Oncology'nin tescilli ticari markasıdır. Armidex®, AstraZeneca'nın tescilli ticari markasıdır. Aredia®, Novartis'in tescilli ticari markasıdır. Herceptin®, Genentech'in tescilli ticari markasıdır. Proclin® Supelco'nun tescilli ticari markasıdır.
İlgili ürünleri ve bileşenleri içeren bu teknoloji ile burada açıklanan prosedürler ve ekipman sistemleri, Amerika Birleşik Devletleri patentleri, ilgili uluslararası patentler ve beklemekte olan patent başvuruları tarafından korunmaktadır ve aşağıdakilerden birini veya 6,136,182; 6,551,843; 6,623,982; 6,790,366; 7,011,794 ve 7,332,288.

SEMBOLLERİN AÇIKLAMALARI

Aşağıdaki semboller bu kullanım talimatında veya ilgili etiketlerde kullanılmış olabilir.

Son kullanma tarihi
YYYY-AA-GG veya YYYY-AA

Parti kodu

Seri numarası

Dikkat, birlikte verilen belgelere bakın

Üretim Tarihi

Üretici

<n> test için yeterli miktarı içerir

Uyarı

Katalog numarası

Avrupa Topluluğu'nda Yetkili Temsilci Kullanım talimatlarına başvurun

Sıcaklık sınırı

Biyolojik riskler

Kullanım Talimatları Bakın

In vitro tanı amaçlı tıbbi cihaz

EC REP

JANSSEN DIAGNOSTICS, JANSSEN
PHARMACEUTICA NV'nin bir divizyonu
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgium

CE

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