

## Κεφάλαιο 41

# Γενικές παράμετροι τελικού ελέγχου αξιολόγησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία

Χ. Κουρούσης

Λ. Χέλης

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εκτίμηση της ανταπόκρισης στην αντινεοπλασματική θεραπεία αποτελεί συστατικό στοιχείο της καθημερινής πρακτικής κάθε ογκολόγου. Η απόφαση της διακοπής, της συνέχισης ή της αλλαγής μιας θεραπείας στηρίζεται στην εκτίμηση της ανταπόκρισης σ' αυτήν.

Η ίδια διαδικασία ακολουθείται και στις κλινικές μελέτες για την εκτίμηση της αντινεοπλασματικής δραστηριότητας των νέων αντικαρκινικών φαρμάκων. Στην περίπτωση όμως αυτή, το ποσοστό της αντικειμενικής ανταπόκρισης χρησιμοποιείται για να προσδιορισθεί εάν ένα φάρμακο ή ένας συνδυασμός φαρμάκων αξίζει να μελετηθεί περαιτέρω. Οι μελέτες αυτές είναι τυπικά οι μελέτες φάσης II, για την πραγματοποίηση των οποίων απαιτούνται συγκεκριμένα κριτήρια ανταπόκρισης. Βέβαια, η επίτευξη αντικειμενικής ανταπόκρισης, που είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την περαιτέρω μελέτη ενός φαρμάκου/συνδυασμού, μπορεί να αποδειχθεί σε επακόλουθες τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης III ότι δεν αντιπροσωπεύει και δραστική θεραπεία για τη μελετηθείσα νόσο.

Οι διαφορές στα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης ανάμεσα στις μελέτες φάσης II και III μπορεί να οφείλονται σε μία σειρά λόγων, όπως στα κριτήρια

επιλογής των ασθενών, τον αριθμό των συμμετεχόντων ασθενών κ.α.

Η κλινική εκτίμηση επίσης της ανταπόκρισης στη θεραπεία, παρά το γεγονός ότι είναι μία άμεση και εύκολη μέθοδος, είναι αμφίβολο εάν αποτελεί και δείκτη του απώτερου κλινικού οφέλους για τον ασθενή. Άλλες παράμετροι, όπως το ποσοστό πλήρους κλινικής ανταπόκρισης, η διάρκεια ανταπόκρισης, η επιβίωση χωρίς υποτροπή, η συνολική επιβίωση και ο έλεγχος των συμπτωμάτων της νόσου που σχετίζεται με την ποιότητα της ζωής φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη κλινική χρησιμότητα.

### ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΚΑΤΑ WHO

Η μεθοδολογία και τα κριτήρια για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία που είναι γενικώς αποδεκτά σήμερα έχουν ήδη θεσπιστεί από το τέλος της δεκαετίας του 1970 από τη Διεθνή Ένωση κατά του Καρκίνου (UICC) και από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO)<sup>1,2</sup>. Οι αρχές της εκτίμησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία μπορούν να συνοψισθούν στα ακόλουθα:

➤ Το συνολικό καρκινικό φορτίο εκτιμάται από την ποσοτική εκτίμηση των νεοπλασματικών βλαβών που είναι μετρήσιμες, καθώς και από την ποιοτική εκτίμηση εκείνων των νεοπλασματικών

βλαβών που δεν είναι μετρήσιμες.

➤ Ο συνδυασμός της ποσοτικής και ποιοτικής εκτίμησης δίνει τη συνολική εκτίμηση της ανταπόκρισης, που μπορεί να είναι πλήρης ανταπόκριση, μερική ανταπόκριση, σταθεροποίηση ή επιδείνωση της νόσου.

Σύμφωνα με τα κριτήρια αυτά οι μετρητές βλάβες χαρακτηρίζονται είτε από την επιφάνεια αυτών (σε βλάβες με δύο διαστάσεις, το γινόμενο της μέγιστης διαμέτρου x τη μεγαλύτερη κάθετη διάμετρο) είτε από την εκτίμηση της μέγιστης διαμέτρου, όταν μόνο μία διάσταση μπορεί να μετρηθεί με ακρίβεια. Μία βλάβη θεωρείται μετρητή, μόνο εάν η μεγαλύτερή της διάμετρος είναι  $\geq 10\text{mm}$ . Σε περίπτωση ύπαρξης πολλαπλών μεταστάσεων σε ένα όργανο εκτιμώνται μόνο οι 10 μεγαλύτερες βλάβες.

Το καρκινικό φορτίο εκτιμάται για κάθε όργανο ξεχωριστά και η συνολική ανταπόκριση προκύπτει από τον συνδυασμό των επιμέρους ανταποκρίσεων σε κάθε όργανο. Σαν πλήρης ανταπόκριση ορίζεται η πλήρης εξαφάνιση όλης της γνωστής νόσου ενώ σαν μερική ανταπόκριση η μείωση  $\geq 50\%$  του συνολικού φορτίου (είτε αντικειμενικά για τις μετρητές βλάβες είτε υποκειμενικά για τις μη-μετρητές βλάβες όπως π.χ. η επανασβέστωση μίας οστεολυτικής βλάβης). Σαν επιδείνωση νόσου ορίζεται κάθε αύξηση  $\geq 25\%$  είτε του συνολικού φορτίου είτε μίας μεμονωμένης βλάβης ή η εμφάνιση τουλάχιστον μίας νέας βλάβης. Σαν σταθερή νόσος ορίζεται η μείωση  $< 50\%$  ή  $< 25\%$  αύξηση των διαστάσεων μίας ή περισσότερων των μετρητών βλαβών.

#### **RECIST ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ**

Η μεγάλη ανάπτυξη νέων αντινεοπλασματικών παραγόντων μετά το τέ-

λος της δεκαετίας του 1970 οδήγησε σε μία έκρηξη νέων κλινικών μελετών, οι οποίες απαιτούσαν λεπτομερέστερα κριτήρια ανταπόκρισης. Η ανάγκη αυτή οδήγησε τρία μεγάλα ερευνητικά κέντρα τον EORTC (European Organization for Research and Treatment), το NCI US (National Cancer Institute of the United States) και το NCIC CTG (National Cancer Institute Canada – Clinical Trials Group) σε αναθεώρηση των αρχικών κριτηρίων της WHO. Η αναθεωρημένη εκδοχή των κριτηρίων ανταπόκρισης της WHO δημοσιεύτηκε τον Φεβρουάριο του 2000 με το ακρωνύμιο RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)<sup>3</sup>. Τα κριτήρια αυτά γρήγορα υιοθετήθηκαν από τις περισσότερες ερευνητικές ομάδες, την φαρμακευτική βιομηχανία και τους κρατικούς οργανισμούς ελέγχου.

Η εκτίμηση της ανταπόκρισης με βάση τα κριτήρια RECIST βασίζεται στην παρακολούθηση ενός συνόλου μετρήσιμων βλαβών που αναγνωρίζονται κατά την έναρξη της θεραπείας σαν βλάβες στόχος. Τα χαρακτηριστικά αυτών των βλαβών συνοψίζονται στα ακόλουθα:

➤ Οι μετρήσεις των νεοπλασματικών βλαβών βασίζονται μόνο στη μεγαλύτερή τους διάσταση.

➤ Μετρήσιμες θεωρούνται οι βλάβες εκείνες που μπορούν να μετρηθούν με ακρίβεια σε μία τουλάχιστον διάσταση με μεγαλύτερη διάμετρο  $\geq 20\text{ mm}$  με συμβατικές μεθόδους ή  $\geq 10\text{ mm}$  σε μέτρηση με ελικοειδή υπολογιστική τομογραφία.

➤ Μη μετρήσιμες θεωρούνται οι βλάβες με μεγαλύτερη διάμετρο  $< 20\text{mm}$  με τις συμβατικές μεθόδους ή  $< 10\text{ mm}$  με την ελικοειδή υπολογιστική τομογραφία καθώς και μία σειρά άλλων μη μετρήσιμων καταστάσεων, όπως οι οστικές μετα-

στάσεις, η λεπτομηνιγγική νόσος, ο ασκίτης, η υπεζωκοτική και περικαρδιακή συλλογή, η φλεγμονώδης νόσος του μαστού, η λεμφαγγειακή διασπορά των πνευμόνων, οι κοιλιακές μάζες που δεν έχουν επιβεβαιωθεί με τεχνικές απεικόνισης και οι κυστικές βλάβες.

➤ Το συνολικό φορτίο της νόσου αντιπροσωπεύεται από τις επιλεγμένες βλάβες στόχους. Προκειμένου για τις μη μετρήσιμες βλάβες απλά σημειώνεται η παρουσία ή απουσία τους κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

➤ Η αντικειμενική ανταπόκριση υπολογίζεται από το άθροισμα των μεγαλύτερων διαστάσεων των βλαβών στόχος. Σαν πλήρης ανταπόκριση ορίζεται η πλήρης εξαφάνιση όλων των βλαβών στόχων ενώ η μείωση κατά  $\geq 30\%$  του αθροίσματος των μεγαλύτερων διαστάσεων σαν μερική ανταπόκριση. Αντίθετα, σαν πρόοδος νόσου ορίζεται η αύξηση κατά  $\geq 20\%$  του αθροίσματος των μεγαλύτερων διαστάσεων των βλαβών στό-

χων ή η εμφάνιση μίας ή περισσότερων νέων βλαβών. Τέλος, σαν σταθερή νόσος ορίζεται είτε η μη επαρκής μείωση για να υπάρχει μερική ανταπόκριση είτε η μη επαρκής αύξηση για να υπάρχει πρόοδος νόσου.

➤ Προκειμένου για τις μη μετρητές βλάβες η πλήρης ανταπόκριση προϋποθέτει την πλήρη εξαφάνισή τους καθώς και την επάνοδο των καρκινικών δεικτών σε φυσιολογικά επίπεδα. Η παραμονή μίας ή περισσότερων βλαβών, όπως και η διατήρηση των καρκινικών δεικτών πάνω από τα φυσιολογικά όρια, χαρακτηρίζεται σαν ατελής ανταπόκριση/σταθερή νόσος ενώ η εμφάνιση μίας ή περισσότερων νέων βλαβών, όπως και η σαφής επιδείνωση κάθε προϋπάρχουσας μη μετρητής βλάβης, σαν πρόοδος νόσου.

➤ Η συνολική ανταπόκριση προσδιορίζεται από τον συνδυασμό των ανταποκρίσεων στις μετρητές και μη μετρητές βλάβες (πίνακας 1).

Πίνακας 1. Συνολική ανταπόκριση με όλους τους πιθανούς συνδυασμούς ανταπόκρισης σε μετρητές και μη μετρητές βλάβες

| Μετρητές βλάβες | Μη μετρητές βλάβες    | Νέες βλάβες | Συνολική ανταπόκριση |
|-----------------|-----------------------|-------------|----------------------|
| ΠΑ              | ΠΑ                    | ΟΧΙ         | ΠΑ                   |
| ΠΑ              | Ατελής ανταπόκριση/ΣΝ | ΟΧΙ         | ΜΑ                   |
| ΜΑ              | Χωρίς-ΠΝ              | ΟΧΙ         | ΜΑ                   |
| ΣΝ              | Χωρίς-ΠΝ              | ΟΧΙ         | ΣΝ                   |
| ΠΝ              | Οποιαδήποτε           | ΝΑΙ ή ΟΧΙ   | ΠΝ                   |
| Οποιαδήποτε     | ΠΝ                    | ΝΑΙ ή ΟΧΙ   | ΠΝ                   |
| Οποιαδήποτε     | Οποιαδήποτε           | ΠΝ          | ΠΝ                   |

ΠΑ= πλήρης ανταπόκριση, ΜΑ= μερική ανταπόκριση, ΣΝ= σταθερή νόσος, ΠΝ= πρόοδος νόσου

➤ Σαν καλύτερη ανταπόκριση αναφέρεται η καλύτερη ανταπόκριση από την αρχή της θεραπείας μέχρι την πρόοδο/υποτροπή της νόσου.

➤ Η αντικειμενική ανταπόκριση είναι αναγκαίο να επιβεβαιώνεται σε μεσοδιάστημα όχι λιγότερο των 4 εβδομάδων,

ιδιαίτερα σε μη τυχαιοποιημένες μελέτες στις οποίες η αντικειμενική ανταπόκριση είναι ο πρωταρχικός στόχος.

➤ Ο δείκτης CA 125 μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν μοναδικός δείκτης προόδου της νόσου μετά την πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένο

καρκίνου των ωοθηκών.

➤ Η διάρκεια της σταθερής νόσου υπολογίζεται από την έναρξη της θεραπείας μέχρι την εμφάνιση προόδου της νόσου. Η κλινική σημασία της διάρκειας της σταθεροποίησης της νόσου εξαρτάται από τον βαθμό διαφοροποίησης όπως και από τον τύπο του νεοπλάσματος. Είναι φανερό ότι η διάρκεια της ανταπόκρισης ή της σταθεροποίησης της νόσου όπως και το ελεύθερο υποτροπής διά-

στημα εξαρτάται από τη συχνότητα επανάληψης του ελέγχου εκτίμησης της νόσου.

Οι κλινικές παράμετροι ανταπόκρισης με βάση τα κριτήρια RECIST βασίζονται, σε αντίθεση με τα κριτήρια κατά WHO όπου υπολογίζεται το γινόμενο της μεγίστης διαμέτρου επί την μέγιστη κάθετη διάμετρο ενός όγκου, στην εκτίμηση μίας μόνο διαμέτρου, της μεγίστης (πίνακας 2).

Πίνακας 2. Διαφορές κατά WHO και RECIST κριτηρίων ανταπόκρισης στη θεραπεία

|                         | WHO  | RECIST  |
|-------------------------|--|---|
| Μεθοδολογία μέτρησης    | Δύο διαστάσεις (το γινόμενο της μέγιστης διαμέτρου μίας βλάβης και της μέγιστης κάθετης αυτής) | Μία διάσταση (η μέγιστη διάμετρος μίας βλάβης)                            |
| Αριθμός μετρητών βλαβών | Δεν καθορίζεται  | Έως 5/όργανο, και μέχρι 10 συνολικά                                       |
| Πλήρης ανταπόκριση      | Εξαφάνιση όλων των βλαβών  | Εξαφάνιση όλων των βλαβών και επάνοδος των δεικτών σε φυσιολογικά επίπεδα |
| Μερική ανταπόκριση      | ≥50% του συνολικού φορτίου   | ≥30% του αθροίσματος των μεγαλύτερων διαστάσεων                           |
| Σταθερή νόσος           | Μείωση <50% ή <25% αύξηση του συνολικού φορτίου  | Ούτε ανταπόκριση ούτε πρόοδος   |
| Πρόοδος νόσου           | ≥25% είτε του συνολικού φορτίου ή η εμφάνιση νέας βλάβης                                       | ≥20% του αθροίσματος των μεγαλύτερων διαστάσεων ή η εμφάνιση νέας βλάβης  |

Η χρήση της μίας μόνο διαμέτρου για την εκτίμηση των νεοπλασματικών βλαβών στηρίζεται στη θεωρητική υπόθεση, ότι το απλό άθροισμα των μεγίστων διαμέτρων εμφανίζει μεγαλύτερη γραμμική συσχέτιση με τον θάνατο των καρκινικών κυττάρων από ότι το άθροισμα των γινομένων δύο διαστάσεων. Ως εκ τούτου θεωρείται ότι δεν είναι αναγκαίος ο υπολογισμός του γινομένου δύο διαστάσεων και η μείωση κατά 30% του αθροίσματος των μεγίστων διαμέτρων των νεοπλασματικών βλαβών είναι ισοδύναμη με τη μείωση κατά 50% του αθροίσματος των γινομένων των δύο διαστάσεων.

Σε μία εργασία που περιλάμβανε 569 ασθενείς με διαφορετικούς όγκους από οκτώ μελέτες υπήρχε ικανοποιητική συμφωνία μεταξύ των δύο διαφορετικών κριτηρίων ανταπόκρισης ( $\kappa$  test = 0,95)<sup>4</sup>. Σε μία άλλη αναδρομική μελέτη που διεξήγαγε το Τμήμα Επιδημιολογίας και Στατιστικής του Memorial Sloan-Kettering Cancer Center και που περιλάμβανε 130 ασθενείς, το συνολικό ποσοστό ασυμφωνίας μεταξύ των δύο μεθόδων εκτίμησης της ανταπόκρισης ήταν μεταξύ του 14-20%<sup>5</sup>.

Με βάση τα κριτήρια RECIST τα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν σχετικά μεγαλύτερα ενώ τα ποσοστά

προόδου της νόσου μικρότερα. Οι διαφορές αυτές ενώ δεν έχουν σημασία στη καθημερινή πρακτική απαιτούν προσοχή όταν γίνεται σύγκριση μεταξύ μη τυχαιοποιημένων μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί πριν και μετά τη δημοσίευση των κριτηρίων RECIST.

Ικανοποιητική συμφωνία τόσο στην εκτίμηση της συνολικής ανταπόκρισης ( $\kappa$  test = 0,75) όσο και της προόδου νόσου ( $\kappa$  test = 0,91) υπήρχε και με τους δύο τρόπους εκτίμησης και σε μία προοπτική μελέτη που περιλάμβανε 91 ασθενείς με μεταστατικό κολορθικό καρκίνο. Πιο συγκεκριμένα, τα ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης και της προόδου νόσου με βάση τα κριτήρια κατά WHO ήταν 22% και 47% ενώ με τη χρήση των κριτηρίων RECIST τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 28% και 41%<sup>6</sup>.

Βέβαια, ο κολορθικός καρκίνος είναι ένα πολύ απλό μοντέλο, όπου οι βλάβες για το μεγαλύτερο διάστημα της νόσου περιορίζονται στο ήπαρ ή και στους πνεύμονες και που είναι ορατές και συνήθως εκτιμήσιμες με τον έλεγχο με υπολογιστική τομογραφία. Προκειμένου όμως για πιο σύνθετες καταστάσεις, όπως οι οστικές μεταστάσεις, οι όγκοι του κεντρικού νευρικού συστήματος κ.λ.π. χρειάζεται περαιτέρω αξιολόγηση των κριτηρίων RECIST.

## **ΆΛΛΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ**

Εκτός των κριτηρίων RECIST που εφαρμόζονται στους περισσότερους συμπαγείς όγκους, standard κριτήρια έχουν δημιουργηθεί για την εκτίμηση της ανταπόκρισης και σε ειδικές καταστάσεις, όπως στον καρκίνο του προστάτη<sup>7</sup> και στα μη-Hodgkin λεμφώματα<sup>8</sup>.

### **Καρκίνος Προστάτη**

Η πλειοψηφία των ασθενών με μετα-

στατικό καρκίνο του προστάτη και ιδιαίτερα αυτοί που δεν έχουν υποβληθεί σε ορμονική θεραπεία δεν εμφανίζουν μετρητές βλάβες >2 cm<sup>9</sup>. Το γεγονός αυτό τους αποκλείει από τη συμμετοχή τους σε κλινικές μελέτες με βάση τα ήδη αναφερθέντα κριτήρια ανταπόκρισης. Η ανάγκη αυτή οδήγησε στη αναζήτηση άλλων αξιόπιστων κριτηρίων ανταπόκρισης. Ένα τέτοιο κριτήριο θεωρείται το PSA, που σε πολλές μελέτες έχει δείχθει ότι η >50% μείωσή του μετά από θεραπεία συνδυάζεται με αύξηση της επιβίωσης<sup>10,11</sup>.

Οι ασθενείς με καρκίνο του προστάτη μπορεί να διακριθούν σε τέσσερις ομάδες:

➤ *Ασθενείς με πρόοδο της νόσου και με μετρητές βλάβες.* Η εκτίμηση της ανταπόκρισης των ασθενών αυτών συμπεριλαμβάνει εκτός των κριτηρίων του PSA και τα συνήθη κριτήρια ανταπόκρισης.

➤ *Ασθενείς με πρόοδο της νόσου μόνο στα οστά.* Η επιδείνωση του σπινθηρογράφηματος των οστών, με εξαίρεση του φαινομένου «flare» που παρατηρείται κατά την έναρξη της ορμονικής θεραπείας αλλά ακόμη και της χημειοθεραπείας<sup>12</sup>, θεωρείται από τους περισσότερους ερευνητές σαν ένας επαρκής δείκτης επιδείνωσης της νόσου. Η αύξηση των διαστάσεων προϋπαρχουσών βλαβών ή εμφάνιση νέων βλαβών θεωρείται πρόοδος νόσου. Σε περίπτωση που υπάρχει μόνο αλλαγή της σύστασης μίας οστικής βλάβης ή δεν μπορεί να εκτιμηθεί το μέγεθος αυτής, μπορεί να χρησιμοποιηθούν τα κριτήρια του PSA. Το PSA στην περίπτωση αυτή πρέπει κατά την έναρξη της θεραπείας να είναι  $\geq 5$  ng/mL.

➤ *Ασθενείς με σταθερή μεταστατική νόσο και με αυξανόμενη τιμή PSA.* Μία αυξα-

νόμενη τιμή του PSA μπορεί να είναι και ο μοναδικός δείκτης προόδου της νόσου. Στους ασθενείς που η τιμή του PSA δεν έχει μειωθεί, για να τεκμηριωθεί η επιδείνωση της νόσου, απαιτείται αφενός αύξηση της τιμής αυτού τουλάχιστον κατά 25% από την αρχική τιμή αναφοράς και αφετέρου αύξηση τουλάχιστον κατά 5ng/mL. Απαιτείται επίσης μία δεύτερη επιβεβαιωτική αυξημένη τιμή. Σε ασθενείς που η μείωση του PSA δεν ικανοποιεί τα κριτήρια ανταπόκρισης, η τεκμηρίωση της επιδείνωσης απαιτεί την αύξηση του PSA τουλάχιστον κατά 25% από το ναδίρ αυτού και με την προϋπόθεση να είναι τουλάχιστον 5ng/mL και να υπάρχει και μία δεύτερη επιβεβαιωτική τιμή.

➤ *Ασθενείς με αύξηση του PSA και χωρίς καμία άλλη ένδειξη μεταστατικής νόσου.* Και οι ασθενείς της κατηγορίας αυτής μπορεί να εισέλθουν σε κλινικές μελέτες με την προϋπόθεση ότι αφενός η τιμή του PSA είναι τουλάχιστον 5ng/mL και ότι αφετέρου υπάρχει αύξηση της τιμής του PSA σε δύο διαδοχικές μετρήσεις (η πρώτη αυξημένη τιμή πρέπει να απέχει χρονικά τουλάχιστον κατά μία εβδομάδα από την τιμή αναφοράς).

Στις περιπτώσεις που το μοναδικό μετρητό στοιχείο είναι το PSA, ως ανταπόκριση στη θεραπεία θεωρείται κάθε μείωση της τιμής αυτού τουλάχιστον κατά 50%, με την προϋπόθεση ότι υπάρχει και μία δεύτερη επιβεβαιωτική τιμή μετά από τέσσερις ή περισσότερες εβδομάδες. Σε περίπτωση που το PSA κατέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα συνιστάται αποφυγή του όρου πλήρης ανταπόκριση του PSA, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδηλώνουν ότι αυτοί που επιτυγχάνουν πλήρη φυσιολογικοποίησή του έχουν καλύτερη έκβαση από

εκείνους που επιτυγχάνουν μόνο μείωση >50%.

Εκτός της ανταπόκρισης άλλες σημαντικές παράμετροι είναι η διάρκεια της ανταπόκρισης και ο χρόνος μέχρι την αύξηση του PSA. Μία μικρής διάρκειας δραματική μείωση του PSA μπορεί να μην είναι τόσο σημαντική όσο είναι μία παρατεταμένη μείωση έστω και μικρότερου εύρους. Ο χρόνος προόδου του PSA υπολογίζεται από την έναρξη της θεραπείας μέχρι την αύξησή του είτε κατά 50% από το ναδίρ του για τους ασθενείς που έχουν πετύχει  $\geq 50\%$  μείωση αυτού είτε κατά 25% για τους ασθενείς με μικρότερη ή καθόλου μείωση. Σε κάθε περίπτωση το PSA πρέπει να είναι τουλάχιστον 5ng/mL,

#### ***Μη-Hodgkin Λεμφώματα***

Τα κριτήρια ανταπόκρισης που διεθνώς ακολουθούνται από το 1999 (International Workshop Criteria-IWC)<sup>8</sup> συνοψίζονται στα ακόλουθα (πίνακας 3):

Η πλήρης ανταπόκριση απαιτεί:

1. Πλήρη εξαφάνιση όλης της νόσου, κλινικά και ακτινολογικά, όπως και πλήρη υποχώρηση των τυχόν συμπτωμάτων που υπήρχαν πριν την έναρξη της θεραπείας. Απαιτείται επίσης πλήρης επάνοδος σε φυσιολογικά επίπεδα κάθε βιοχημικής διαταραχής σχετιζόμενης με το NHL (όπως της γαλακτικής διϋδρογενάσης-LDH).
2. Όλοι οι λεμφαδένες και οι λεμφαδενικές μάζες πρέπει να έχουν επανέλθει σε φυσιολογικό μέγεθος ( $\leq 1,5$  cm η μεγαλύτερη εγκάρσια διάμετρος για αδένες  $>1,5$  cm πριν την έναρξη της θεραπείας). Οι προσβεβλημένοι λεμφαδένες με μεγαλύτερη εγκάρσια διάμετρο 1,1 έως 1,5 cm πρέπει να έχουν μετά τη θεραπεία με-

γαλύτερη εγκάρσια διάμετρο  $\leq 1\text{cm}$  ή να έχει γίνει μείωση  $\geq 75\%$  του αθροίσματος

των μεγαλύτερων διαστάσεων των προσβεβλημένων λεμφαδένων.

Πίνακας 3. Κριτήρια ανταπόκρισης για τα NHL λεμφώματα

| Ανταπόκριση          | Αντικειμενική εξέταση                      | Λεμφαδένες         | Λεμφαδενικές μάζες | Μυελός των οστών      |
|----------------------|--|--------------------|--------------------|-----------------------|
| ΠΑ                   | κ.φ.                                       | κ.φ.               | κ.φ.               | κ.φ.                  |
| ΠΑαν                 | κ.φ.                                       | κ.φ.               | κ.φ.               | Αδιευκρίνιστος        |
|                      | κ.φ.                                       | κ.φ.               | $>75\%$ μείωση     | κ.φ. ή αδιευκρίνιστος |
| ΜΑ                   | κ.φ.                                       | κ.φ.               | κ.φ.               | Θετικός               |
|                      | κ.φ.                                       | $\geq 50\%$ μείωση | $\geq 50\%$ μείωση | Οτιδήποτε             |
|                      | Μείωση ήπατος/<br>σπληνός                  | $\geq 50\%$ μείωση | $\geq 50\%$ μείωση | Οτιδήποτε             |
| Πρόοδος/<br>Υποτροπή | Αύξηση ήπατος/<br>Σπληνός<br>Η νέες βλάβες | Νέοι ή αύξηση      | Νέες ή αύξηση      | Θετικοποίηση          |

ΠΑ= πλήρης ανταπόκριση, ΠΑαν= μη επιβεβαιωθείσα πλήρης ανταπόκριση, ΜΑ= μερική ανταπόκριση, κ.φ.= κατά φύση

3. Ο σπλήνας εφ' όσον ήταν αυξημένων διαστάσεων επί τη βάση των ερμημάτων του ελέγχου με υπολογιστική τομογραφία πρέπει να έχει μειωθεί σε μέγεθος και να μην είναι ψηλαφητός κατά την αντικειμενική εξέταση. Η ακριβής εκτίμηση πάντως του φυσιολογικού μεγέθους τόσο του σπληνός όσο και του ήπατος παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες. Ένας φυσιολογικός σε μέγεθος σπλήνας μπορεί να περιέχει στοιχεία λεμφώματος, όπως επίσης να μην υπάρχει λέμφωμα σε ένα διογκωμένο σπλήνα και η διόγκωση να οφείλεται σε άλλους παράγοντες, όπως ανατομικοί λόγοι, χρήση αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων κ.α. Ο προσδιορισμός των διαστάσεων του σπλήνα με υπολογιστική τομογραφία παρουσιάζει δυσκολίες και γενικά δεν χρησιμοποιείται. Οιαδήποτε μακροσκοπικά οζίδια ορατά με οποιαδήποτε απεικονιστική μέθοδο πρέπει να έχουν υποχωρήσει πλήρως. Επίσης, άλλα όργανα, όπως το ήπαρ και οι νεφροί εφόσον ήταν διογκωμένα πριν τη

θεραπεία λόγω του λεμφώματος πρέπει να εμφανίζουν μείωση των διαστάσεών τους.

4. Σε διήθηση του μυελού των οστών απαιτείται πλήρης εξαφάνιση της διήθησης σε επαναληπτική βιοψία από το ίδιο σημείο. Το δείγμα πρέπει να είναι επαρκές (core biopsy  $\geq 20\text{ mm}$ ). Η κυτταρομετρία ροής, όπως και μοριακές ή κυτταρογενετικές τεχνικές δεν χρησιμοποιούνται επί του παρόντος σαν εξετάσεις ρουτίνας για την εκτίμηση τυχόν υπολειπόμενης νόσου.

Η μη-επιβεβαιωμένη πλήρης ανταπόκριση περιλαμβάνει εκείνους τους ασθενείς που πληρούν τα προηγούμενα κριτήρια 1 και 3 και ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

1. Παρουσία υπολειμματικής λεμφαδενικής μάζας με εγκάρσια διάμετρο  $>1,5\text{ cm}$  αλλά που έχει εμφανίσει  $>75\%$  μείωση της συνολικής εγκάρσιας διαμέτρου της. Μεμονωμένοι συρρέοντες λεμφαδένες πρέπει να εμφανίζουν  $>75\%$  μείωση της συνολικής εγκάρσιας διαμέτρου αυ-

τών σε σύγκριση με την αρχή της θεραπείας.

2. Μυελός μη-διαγνωστικός (αυξημένος αριθμός λεμφοκυττάρων ή λεμφοκυτταρικές αθροίσεις με κυτταρολογική ή αρχιτεκτονική ατυπία).

Η μερική ανταπόκριση απαιτεί τα ακόλουθα:

1.  $\geq 50\%$  μείωση της συνολικής εγκάρσιας διαμέτρου των έξι μεγαλύτερων λεμφαδένων ή λεμφαδενικών μαζών. Η επιλογή αυτών γίνεται επί τη βάση των εξής χαρακτηριστικών: (α) πρέπει να έχουν δύο μετρητές διαστάσεις, (β) να είναι από διαφορετικές περιοχές, και (γ) να περιλαμβάνουν τους μεσοθωρακικούς και οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες εφόσον υπάρχει προσβολή των περιοχών αυτών.

2. Καμία αύξηση του μεγέθους άλλων λεμφαδένων, του ήπατος ή του σπλήνα.

3. Τυχόν οζίδια του ήπατος ή του σπλήνα πρέπει να εμφανίζουν μείωση τουλάχιστον κατά 50% της συνολικής εγκάρσιας διαμέτρου αυτών.

4. Με εξαίρεση τα σπληνικά και ηπατικά οζίδια, η προσβολή άλλων οργάνων θεωρείται σαν εκτιμήσιμη και όχι σαν μετρητή νόσος.

5. Δεν απαιτείται η εκτίμηση του μυελού για τον προσδιορισμό της μερικής ανταπόκρισης δεδομένου ότι η προσβολή αυτού αποτελεί μόνο εκτιμήσιμη και όχι μετρητή νόσο. Σε περίπτωση που η εξέταση είναι θετική απαιτείται ο χαρακτηρισμός των κυττάρων π.χ. λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα ή χαμηλού βαθμού κακοήθειας λέμφωμα κ.λ.π.

6. Όχι νέες εστίες της νόσου.

Σαν σταθερή νόσος ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία δεν υπάρχει μερική ανταπόκριση αλλά ούτε και πρόοδος νόσου.

Σαν πρόοδος νόσου ορίζεται η αύξηση  $\geq 50\%$  από το ναδίρ της συνολικής εγκάρσιας διαμέτρου προηγούμενα παθολογικών λεμφαδένων σε ασθενείς με μερική ή καθόλου ανταπόκριση όπως και η εμφάνιση οποιασδήποτε νέας βλάβης κατά τη διάρκεια ή το τέλος της θεραπείας.

Η υποτροπή νόσου (πλήρους ή μη-επιβεβαιωμένης ανταπόκρισης) περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

1. Εμφάνιση οποιασδήποτε νέας βλάβης ή αύξηση  $\geq 50\%$  του μεγέθους των ήδη γνωστών προσβεβλημένων περιοχών.

2.  $\geq 50\%$  αύξηση της μεγαλύτερης διαμέτρου οποιουδήποτε λεμφαδένα μεγαλύτερου από 1 cm στον βραχύ του άξονα ή της συνολικής εγκάρσιας διαμέτρου επί προσβολής περισσότερων του ενός λεμφαδένων.

Η εκτίμηση της ανταπόκρισης γίνεται με κλινικά, ακτινολογικά και παθολογοανατομικά (εκτίμηση του μυελού των οστών) κριτήρια. Η υπολογιστική τομογραφία αποτελεί την standard μέθοδο εκτίμησης της λεμφαδενικής νόσου. Ο έλεγχος με υπολογιστική τομογραφία του θώρακα, της κοιλιάς και της πύελου απαιτείται και επί μη προσβολής των περιοχών αυτών, δεδομένου του απρόβλεπτου τρόπου υποτροπής των μη-Hodgkin λεμφωμάτων. Οι επαναληπτικές εξετάσεις για εκτίμηση της ανταπόκρισης πρέπει να γίνονται εντός δύο μηνών από το τέλος της θεραπείας. Το διάστημα αυτό ποικίλει ανάλογα με το είδος της θεραπείας. Η θεραπεία π.χ. με βιολογικούς παράγοντες απαιτεί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, δεδομένου ότι ο προβλεπόμενος χρόνος για ανταπόκριση είναι μεγαλύτερος. Τέλος, εκτίμηση του μυελού απαιτείται μόνο για επιβεβαίωση μιας πλήρους ύφεσης εφόσον



υπήρχε εξαρχής προσβολή αυτού ή εάν αυτό ενδείκνυται από ευρήματα του περιφερικού αίματος.

Ο ρόλος άλλων εργαστηριακών εξετάσεων για την εκτίμηση της ανταπόκρισης όπως το σπινθηρογράφημα γαλλίου, ο έλεγχος της διήθησης του μυελού με μαγνητική τομογραφία (MRI), ή το PET Scan είναι υπό διερεύνηση. Ενδεχόμενα, η συμβολή τους να είναι μεγαλύτερη σε περίπτωση υπολειμματικής νόσου.

Άλλοι σημαντικοί στόχοι των κλινικών μελετών με ασθενείς με NHL είναι η επιβίωση χωρίς επιδείνωση της νόσου όπως και η συνολική επιβίωση. Οι στόχοι αυτοί έχουν μεγαλύτερη κλινική σημασία από ότι τα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης. Η επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου σαν θεραπευτικός στόχος είναι επίσης πιο σημαντικός σε επιθετικά NHL από ότι σε θυλακιώδη λεμφώματα ενώ η διάρκεια της ανταπόκρισης, ένας από τους δευτερεύοντες στόχους μίας μελέτης, έχει μικρότερη σημασία, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αργά εξελισσόμενο λέμφωμα.

## **ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ**

### ***Χημειοθεραπεία μεταστατικής νόσου***

Στην προχωρημένη νόσο, όπου οι ασθενείς εμφανίζουν συνήθως μετρητές βλάβες, ο χρόνος προόδου της νόσου και το ποσοστό της αντικειμενικής ανταπόκρισης συχνά είναι πρωταρχικοί στόχοι μίας μελέτης.

Ολοένα και περισσότερες ενδείξεις υποδηλώνουν ότι οι δείκτες της ποιότητας ζωής των ασθενών με αντικειμενική ανταπόκριση στη θεραπεία, έστω και ελάχιστη, είναι καλύτεροι σε σύγκριση με εκείνους που υποβάλλονται μόνο σε

υποστηρικτική αγωγή, ακόμη και όταν δεν υπάρχει βελτίωση της συνολικής επιβίωσης. Στο ερώτημα, εάν η κλινική ανταπόκριση σχετίζεται και με την συνολική επιβίωση, η απάντηση είναι αρνητική. Είναι γνωστό λάθος, η συσχέτιση της κλινικής ανταπόκρισης και της επιβίωσης<sup>13</sup>. Έτσι, η ανάλυση και η σύγκριση της επιβίωσης της υποομάδας των ανταποκριθέντων σε μία μελέτη με εκείνη των μη ανταποκριθέντων ισοδυναμεί με την επιλογή μίας ομάδας ασθενών με ειδικά χαρακτηριστικά που περιλαμβάνουν γνωστούς και άγνωστους παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την έκβαση της θεραπείας και αναφορικά με την αντικειμενική ανταπόκριση και αναφορικά με την επιβίωση για αυτήν την συγκεκριμένη ομάδα των ασθενών<sup>14</sup>.

Μία συγκεκριμένη παράμετρος έκβασης θεραπείας (όπως π.χ. η κλινική ανταπόκριση) μπορεί να είναι αληθής υποκατάστατος δείκτης μίας άλλης παραμέτρου θεραπευτικής έκβασης (όπως είναι η επιβίωση) μόνο όταν το αποτέλεσμα της θεραπείας στον υποκατάστατο δείκτη μπορεί με αξιοπιστία να προβλέψει την τελική έκβαση<sup>15</sup>. Τέτοια συσχέτιση σπάνια έχει δειχθεί στην ιατρική στο σύνολό της. Η απόδειξη της συσχέτισης αυτής απαιτεί αφενός ένα μεγάλο αριθμό κλινικών δεδομένων από ασθενείς που θεραπεύονται κάτω από σχετικά όμοιες συνθήκες και αφετέρου μία εξαιρετικά πολύπλοκη στατιστική μεθοδολογία για να αποκλεισθούν οι δυνητικά συγχρητικοί παράγοντες.

Σε μία μετανάλυση 25 τυχαιοποιημένων μελετών που περιλάμβανε 3.791 ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου φάνηκε ότι το ποσοστό της αντικειμενικής ανταπόκρισης θα μπορούσε να είναι

ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της συνολικής επιβίωσης<sup>16</sup>. Παρόμοια συσχέτιση μεταξύ κλινικής ανταπόκρισης και επιβίωσης δεν έχει βρεθεί σε άλλους συμπαγείς όγκους<sup>17-19</sup>. Δύο ενδιαφέροντα επίσης ευρήματα της μετανάλυσης αυτής ήταν:

1. Η σχέση μεταξύ ανταπόκρισης και επιβίωσης μπορεί να εξαρτάται από το είδος του φαρμάκου, τον τρόπο χορήγησης και τη δόση αυτού για την συγκεκριμένη νόσο.

2. Η επίτευξη αξιόλογης βελτίωσης στην συνολική επιβίωση απαιτεί μεγάλη βελτίωση στις αντικειμενικές ανταποκρίσεις. Στον μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου για να επιτευχθεί 12% αύξηση της πιθανότητας επιβίωσης απαιτείται διπλάσια αύξηση της κλινικής ανταπόκρισης. Η σχέση κλινικής ανταπόκρισης και επιβίωσης επηρεάζεται κυρίως από το ποσοστό των πλήρων υφέσεων και ακόμη περισσότερο από το ποσοστό των παθολογοανατομικών πλήρων υφέσεων, όπως επίσης και από τη δραστηριότητα της δεύτερης γραμμής χημειοθεραπείας.

Το κύριο πάντως συμπέρασμα της μετανάλυσης αυτής ήταν ότι για κάθε ξεχωριστή μελέτη το ποσοστό της αντικειμενικής ανταπόκρισης δεν μπορούσε να προβλέψει το όφελος στην συνολική επιβίωση. Παρά ταύτα, η επίτευξη μίας καλής αντικειμενικής ανταπόκρισης μπορεί να οδηγήσει στη διενέργεια κλινικών μελετών φάσης III με πιο συγκεκριμένους θεραπευτικούς στόχους ή και να ενθαρρύνει στην χρησιμοποίηση του συγκεκριμένου φαρμάκου ή συνδυασμού φαρμάκων σαν επικουρική θεραπεία και ας μην έχει δειχθεί ότι υπάρχει όφελος στην επιβίωση στην μεταστατική νόσο με τη συγκεκριμένη θεραπεία.

### **Εισαγωγική (neoadjuvant) χημειοθεραπεία**

Μία καλή αντικειμενική ανταπόκριση προσδιορίζει εκείνους τους ασθενείς που έχουν να ωφεληθούν από τη συνέχιση της ίδιας θεραπείας. Αντίθετα, σε περίπτωση πτωχής αντικειμενικής ανταπόκρισης είναι ευνόητο ότι επιβάλλεται αλλαγή θεραπευτικών χειρισμών.

Ένα ιδιαίτερα σημαντικό ζήτημα είναι και η προγνωστική σημασία της παθολογοανατομικής πλήρους ύφεσης αναφορικά με το ελεύθερο-νόσου διάστημα, όπως και με τη συνολική επιβίωση.

Σε μία μελέτη από το M.D.Anderson που περιλάμβανε 372 ασθενείς με τοπικά εκτεταμένο καρκίνο του μαστού, η πενταετής συνολική και ελεύθερη νόσου επιβίωση ήταν, προκειμένου για την ομάδα των ασθενών που είχαν πετύχει πλήρη παθολογοανατομική ύφεση, 89% και 87% αντίστοιχα, ενώ για την ομάδα που δεν είχε παθολογοανατομική πλήρη ύφεση τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 64% και 58%,  $p \leq 0,01$ <sup>20</sup>.

Σε μία άλλη μελέτη από το Royal Marsden Hospital, η παθολογοανατομική πλήρης ύφεση είχε προγνωστική σημασία μόνο για τις ασθενείς με αρνητικούς οιστρογονικούς υποδοχείς (πενταετής επιβίωση 90% έναντι 52%,  $p=0,005$ )<sup>21</sup>. Παρά ταύτα, σε άλλες μελέτες δεν επιβεβαιώθηκε αυτή η προγνωστική σημασία της πλήρους παθολογοανατομικής ύφεσης<sup>22-23</sup>.

### **Επικουρική χημειοθεραπεία**

Στην επικουρική θεραπεία οι κύριοι πρωταρχικοί στόχοι είναι η ελεύθερη-νόσου επιβίωση και η συνολική επιβίωση.

Η σημασία της συνολικής επιβίωσης, αν και είναι προφανής για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας μίας επικουρικής θεραπείας, συνοδεύεται από μία

σειρά μειονεκτήματα. Σε αυτά περιλαμβάνονται 1) η αύξηση της χρονικής διάρκειας της μελέτης, 2) η αύξηση του κόστους της μελέτης, 3) η μείωση της συμμόρφωσης των ασθενών με την αύξηση της διάρκειας της μελέτης, και 4) η καθυστέρηση της έγκρισης και της διάθεσης μίας δραστικής θεραπείας ή αντίθετα η καθυστέρηση απόρριψης μίας αναποτελεσματικής θεραπείας και της αναζήτησης άλλων εναλλακτικών θεραπειών.

Για τους λόγους αυτούς είναι επιτακτική η ανάγκη αναζήτησης υποκατάστατων πρωταρχικών στόχων θεραπείας που απαιτούν λιγότερο χρόνο και κόστος. Στην περίπτωση αυτή, ο υποκατάστατος πρωταρχικός στόχος πρέπει να εμφανίζει ισχυρή συνάφεια με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και βέβαια αυτή η συνάφεια να επιβεβαιωθεί. Προκειμένου να είναι η ελεύθερη-νόσου επιβίωση κατάλληλος υποκατάστατος πρωταρχικός στόχος, δεν πρέπει να υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία μετά την υποτροπή που να επιμηκύνει την συνολική επιβίωση. Διαφορετικά, η σχέση μεταξύ της ελεύθερης-νόσου επιβίωσης και της συνολικής επιβίωσης εξασθενεί.

Σε μία πρόσφατη μελέτη που περιλάμβανε σχεδόν 21.000 ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου από 18 διαφορετικές τυχαιοποιημένες μελέτες επικουρικής χημειοθεραπείας διαπιστώθηκε ότι υπάρχει σταθερή και ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της ελεύθερης-νόσου επιβίωσης στα 3 χρόνια με την συνολική επιβίωση στα 5 χρόνια<sup>24</sup>. Σε διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 8 χρόνων το 80% των υποτροπών είχε επισυμβεί στα τρία πρώτα χρόνια, γεγονός που αποδεικνύει ότι τα 3 χρόνια είναι αρκετά για

να προβλέψουν τα αποτελέσματα μίας κλινικής μελέτης. Σε περίπτωση, όμως, που οι νέες θεραπείες στον μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου θα επιμηκύνουν την διάμεση επιβίωση πέραν των 24 μηνών, η ελεύθερη-νόσου επιβίωση στα 3 χρόνια θα παύσει να είναι κατάλληλος δείκτης της τελικής έκβασης της νόσου.

### **Μελλοντικές προοπτικές**

Η κριτική έναντι των RECIST κριτηρίων που βασίζονται μόνο σε διαστάσεις εστιάζεται στο γεγονός ότι δεν μπορούν να προσδιορίζουν τις βιολογικές αλλαγές που προκαλούνται από τις νέες στοχευμένες θεραπείες και κατά αυτόν τον τρόπο είναι εν πολλοίς παραπλανητικά.

Οι νέοι μοριακοί παράγοντες έχουν ανασταλτική δράση στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και ως εκ τούτου προκαλούν καθυστέρηση στην ανάπτυξη ενός όγκου, γεγονός που δεν μπορεί να εκτιμηθεί με τα υπάρχοντα κριτήρια. Για τους παράγοντες αυτούς μεγαλύτερη σημασία έχει η επίτευξη σταθερής νόσου και η αύξηση του χρόνου προόδου της νόσου παρά το ποσοστό της αντικειμενικής ανταπόκρισης αυτό καθαυτό. Το πρόβλημα αυτό είναι ιδιαίτερα φανερό κατά τη θεραπεία των σρωματικών όγκων του γαστρεντερικού (GIST) με τον αναστολέα της τυροσινικής κινάσης imatinib.

Σε αντίθεση με τη συμβατική χημειοθεραπεία, λόγω της μοναδικής του δράσης δεν υπάρχει ταχεία μείωση των διαστάσεων του όγκου. Συχνά συνυπάρχει κυστική εκφύλιση του όγκου ή αιμορραγία εντός των μετρητών βλαβών της νόσου με επακόλουθο την αύξηση των διαστάσεων αυτών γεγονός που θα μπορούσε εσφαλμένα να θεωρηθεί σαν πρόοδος νόσου, ενώ στην πραγματικό-

τητα υπάρχει σημαντική ανταπόκριση στην θεραπεία<sup>25</sup>. Στη περίπτωση αυτή ιδιαίτερα χρήσιμες για την εκτίμηση της ανταπόκρισης είναι οι λειτουργικές απεικονιστικές τεχνικές όπως η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET Scanning), η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (MRS) και η MRI με ενισχυμένη χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας<sup>26,27</sup>. Το PET Scan μάλιστα μπορεί να προβλέψει με επιτυχία την ανταπόκριση στη θεραπεία 24 έως 48 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας<sup>28</sup>.

Η ενσωμάτωση επίσης του PET Scan στα IWC κριτήρια αυξάνει την ακρίβεια στην εκτίμηση της ανταπόκρισης σε επιθετικά non-Hodgkin λεμφώματα. Έτσι, σε μία μελέτη που περιλάμβανε 44 ασθενείς με επιθετικό non-Hodgkin λέμφωμα και που υποβλήθηκαν σε έλεγχο με PET Scan και υπολογιστική τομογραφία 1 έως 16 εβδομάδες μετά από 4 έως 8 κύκλους χημειοθεραπείας, 17 ασθενείς είχαν πλήρη ύφεση, 7 ανεπιβεβαίωτη πλήρη ύφεση, 19 μερική ανταπόκριση, 9 σταθερή νόσο και 2 πρόοδο νόσου με τα κριτήρια IWC ενώ με την ενσωμάτωση του PET Scan 35 ασθενείς είχαν πλήρη ύφεση, 12 μερική ανταπόκριση, 6 σταθερή νόσο και ένας πρόοδο νόσου<sup>29</sup>.

Τέλος, σημαντικός διαγράφεται ο ρόλος του PET Scan στην ακριβέστερη και συντομότερη εκτίμηση της ανταπόκρισης και σε συμπαγείς όγκους όπως το μη-μικροκυτταρικό καρκίνωμα<sup>30</sup>, το καρκίνωμα του οισοφάγου<sup>31</sup>, του μαστού<sup>32</sup> κ.α.

*Συμπερασματικά, παρά τις σημαντικές προόδους στις νέες τεχνικές απεικόνισης, παραμένει η αξία των κλασικών μεθόδων εκτίμησης της ανταπόκρισης, όπως έχουν απλοποιηθεί με τα standard*

RECIST κριτήρια. Προκειμένου να αποδειχθεί η θετική σχέση του κόστους-οφέλους των νέων τεχνικών ανταπόκρισης και να υιοθετηθούν στην καθημερινή πρακτική απαιτούνται μεγάλες συνεργατικές μελέτες.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hayward JL, Carbone PP, Heuson JC, et al. Assessment of response to therapy in advanced breast cancer: a project of the Programme on Clinical Oncology of the International Union Against Cancer, Geneva, Switzerland. *Cancer* 1977;39:1289-1294.
2. Miller AB, Hogestraeten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981, 47, 207-214.
3. Therasse P, Arbutk SG, Eisenhauer EA, Wanders J, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-216.
4. James K, Eisenhauer E, Christian M, et al. Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement. *J Natl Inst* 1999, 7, 523-528.
5. Mazumdar M, Smith A, Schwartz LH. A statistical simulation study finds discordance between WHO criteria and RECIST guideline. *J Clin Epidemiol* 2004; 57(4):358-365.
6. Trillet-Lenoir V, Freyer G, Kaemmerlen P, Fond A, et al. Assessment of tumour response to chemotherapy for metastatic colorectal cancer: accuracy of the RECIST criteria. *British Journal of Radiology* 2002, 75, 903-908.
7. Bublely GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the prostate-specific antigen working group. *J Clin Oncol* 1999, 91, 523-

- 528.
8. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1999,17, 1244-1253.
  9. Scher HI, Morris MJ, Kelly WK, Schwartz LH, Heller G. Prostate cancer clinical trial end points: "RECIST"ing a step backwards. *Clin Cancer Res* 2005, 11(14): 5223-5232.
  10. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, et al. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993, 11:607-615.
  11. Scher HI, Kelly WK, Zhang ZF, et al. Post-therapy serum prostate-specific antigen level and survival in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Natl Inst* 1999, 91:244-251.
  12. Pollen JJ, Witztum KF, Ashburn WL, et al. The flare phenomenon on radionuclide bone scan in metastatic prostate cancer. *Am J Roentgenol* 1984, 142: 773-776.
  13. Weiss GB, Bunce H III, Hokanson JA. Comparing survival of responders and nonresponders after treatment: a potential source of confusion in interpreting cancer clinical trials. *Controlled Clin Trials* 1983, 4, 43-52.
  14. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we misled? *Ann Intern Med* 1966, 125, 606-613.
  15. Buyse M. On the relationship between response to treatment and survival time. *Stat Med* 1996, 15, 2797-2812.
  16. Buyse M, Thirion P, Carlson RW, Burzykowski T, et al. Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Meta-Analysis Group in Cancer. Lancet* 2000, 356, 373-378.
  17. A'Hern RP, Ebbs SR, Baum MB. Does chemotherapy improve survival in advanced breast cancer? A statistical overview. *Br J Cancer* 1988, 57, 615-618.
  18. Torri V, Simon R, Russek-Cohen E, Midthune D, Friedman M. Statistical model to determine the relationship of response and survival in patients
  19. Chen TT, Chutte JP, Feigal E, Johnson BE, Simon R. A model to select chemotherapy regimens for phase III trials for extensive-stage small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92, 1601-1607.
  20. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999, 17:460-469.
  21. Ring AE, Smith IE, Ashley S, Fulford LG, Lakhani SR. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2004, 19:2012-2017.
  22. Gajdos C, Tartter PI, Estabrook A, Gistrak MA, Jaffer S, Bleiweiss IJ. Relationship of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol* 2002,80:4-11.
  23. Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, Remijnse PL, et al. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *Br J Cancer* 2003, 88:406-412.
  24. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, Gray R, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: Individual patient data from 20898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2005, 23:8664-8670.
  25. Reichardt P, Schneider U, Stroszczyński C, Pink D, Hohenberger P. Molecular response of gastrointestinal stromal tumour after treatment with tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate. *J Clin Pathol* 2004, 57:215-217.
  26. Kettelhack C, von Wickede M, Vogl TJ, et al. Histological tumor response predicted by 31P-magnetic resonance spectroscopy

- (31P-MRS) following isolated limb perfusion for soft tissue sarcoma. *Cancer* 2002, 94:1557-1564.
27. Hasegawa S, Semelka RC, Noone TC, et al. Gastric stromal sarcomas: correlation of MR imaging and histopathologic findings in nine patients. *Radiology* 1998, 208: 591-595.
  28. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, et al. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol* 2002, 3: 655-664.
  29. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2005, 23: 4652-4661.
  30. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, McKenzie A, et al. Positron emission tomography is superior to computed tomography scanning for response-assessment after radical radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003,21:1285-1292.
  31. Hong D, Lunagomez S, Kim EE, Lee JH, et al. Value of baseline positron emission tomography for predicting overall survival in patients with nonmetastatic esophageal or gastroesophageal junction carcinoma. *Cancer* 2005, 104:1620-1626.
  32. Pao BS, Park CK, Pietras R, Hsueh WA, et al. Usefulness of 3'-[F-18] fluoro-3'-deoxythymidine with positron emission tomography in predicting breast cancer response to therapy. *Mol Imaging Biol* 2005, 1-7.