

# Κριτήρια αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας της αντινεοπλασματικής θεραπείας

Μαρία Μάνη

Πνευμονολόγος, MD, MSc, Επιστημονικός Συνεργάτης ΕΚΠΑ

Τμήμα κλινικών μελετών

Ογκολογική Μονάδα Γ' Παθολογικής Κλινικής και Ομώνυμου  
Εργαστηρίου Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Η Σωτηρία»

## Κριτήρια προόδου νόσου

- Εμφάνιση νέων ακτινολογικών ευρημάτων
- Αυξηση του μεγέθους και αριθμού των υπαρκτών μετρήσιμων ακτινολογικών ευρημάτων
- Ξεκάθαρη ακτινολογική επιδείνωση των μη μετρήσιμων ακτινολογικών ευρημάτων
- Επιδείνωση της κλινικής συμπτωματολογίας και σημειολογίας με ή χωρίς ακτινολογική επιδείνωση
- Ποσοτική αύξηση ή ανεύρεση βιοδεικτών σε συνδυασμό με τα παραπάνω, σε κάποιες μορφές συμπαγών όγκων

## Πρόοδος νόσου- Ορισμοί

- Recurrence : υποτροπή μετά από πλήρη εξαφάνιση του όγκου
- Relapse : υποτροπή μετά από μερική ανταπόκριση ή σταθερή νόσο

## Survival rates

- Overall survival (OS): ο χρόνος από την έναρξη της θεραπείας έως το θάνατο
- Progression free survival (PFS) ή Time to progression (TTP) : ο χρόνος από την έναρξη της θεραπείας έως την πρώτη πρόοδο νόσου (για προχωρημένη ή μεταστατική νόσο)
- Disease free survival (DFS) ή Duration of response (DOR) : ο χρόνος από την έναρξη της θεραπείας έως την πρώτη πρόοδο νόσου (για επικουρική θεραπεία)

# Αποτελεσματικότητα αντινεοπλασματικής Θεραπείας

- **Ακτινολογικά κριτήρια**
- Κλινικά κριτήρια
- Βιοδείκτες

# Ακτινολογικά κριτήρια

## Ανάγκη για θέσπιση κριτηρίων

- Οι πρώτες προσπάθειες καθορισμού αντικειμενικής ανταπόκρισης της αντινεοπλασματικής θεραπείας στη συρρίκνωση του όγκου τοποθετούνται στις αρχές του 1960
- Ανάγκη για χρήση ευρέως αποδεκτών και κοινών για όλους ορισμών για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας
- Στα μέσα προς τέλος της δεκαετίας του 1970 υιοθετήθηκαν οι ορισμοί της αντικειμενικής ακτινολογικής ανταπόκρισης

# Ακτινολογικά κριτήρια για την αντικειμενική ανταπόκριση των συμπαγών όγκων

- Η θέσπιση των κριτηρίων αντικειμενικής ακτινολογικής ανταπόκρισης των συμπαγών όγκων πραγματοποιήθηκε το 2000 και ήταν αποτέλεσμα διεθνούς συνεργασίας  
RECIST
- Το 2008 θεσπίστηκαν τα ανανεωμένα κριτήρια  
Revised RECIST (version 1.1)
- **Η αλλαγή του φορτίου της νόσου (έκταση της κακοήθειας) είναι σημαντικό χαρακτηριστικό στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας ενός φαρμάκου**

# RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS (RECIST)

Χρησιμοποιούνται

- Στις κλινικές μελέτες που πραγματοποιούνται σε ακαδημαϊκά ινστιτούτα
- Στις κλινικές μελέτες που σχεδιάζονται από φαρμακευτικές εταιρείες
- Στην καθημερινή κλινική πρακτική



# RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS (RECIST)

- Δεδομένου ότι πρόκειται για αντικειμενικά κριτήρια που εκφράζουν την έκταση της κακοήθειας (φορτίο νόσου) καθοδηγούν τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων
- **Με βάση τα κριτήρια RECIST αποφασίζεται η διακοπή της θεραπείας και η αλλαγή θεραπευτικού παράγοντα (γραμμή θεραπείας)**

# RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS (RECIST) GUIDELINES

- Η αρχική εκτίμηση και η μετέπειτα παρακολούθηση γίνεται με
- **αξονικές τομογραφίες με τη χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μέσου**
- **μαγνητικές τομογραφίες με χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μέσου**
- Επιπλέον απεικονιστικές εξετάσεις όπως PET CT, scanning οστών συμβάλλουν στην αρχική εκτίμηση και διευκρίνιση ασαφών ευρημάτων.

# RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS (RECIST) GUIDELINES

- ✓ **Υπολογισμός του συνολικού φορτίου της νόσου** στην αρχική μέτρηση και πριν την έναρξη θεραπείας, που θα χρησιμοποιηθεί για σύγκριση στις επόμενες μετρήσεις
- ✓ **Υπολογισμός του αθροίσματος των διαμέτρων όλων των μετρήσιμων βλαβών** (η μεγαλύτερη διάμετρος για βλάβες σε όργανα, η μικρότερη διάμετρος για λεμφαδένες)
- ✓ **Οι διάμετροι των μη μετρήσιμων βλαβών δεν συνυπολογίζονται στο άθροισμα**
- ✓ **Το baseline άθροισμα χρησιμοποιείται για σύγκριση** και εκτίμηση ανταπόκρισης (μείωση) ή επιδείνωσης (αύξηση) στη θεραπεία



# RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS (RECIST) GUIDELINES

- **Target lesions (βλάβες στόχοι, μετρήσιμες βλάβες)**
  - ✓ μετρήσιμες βλάβες στην αξονική τομογραφία
  - ✓ 2 βλάβες ανά όργανο
  - ✓ εως 5 βλάβες συνολικά
  - ✓ αντιπροσωπευτικές στο σύνολο της νόσου εφόσον είναι μεταστατική



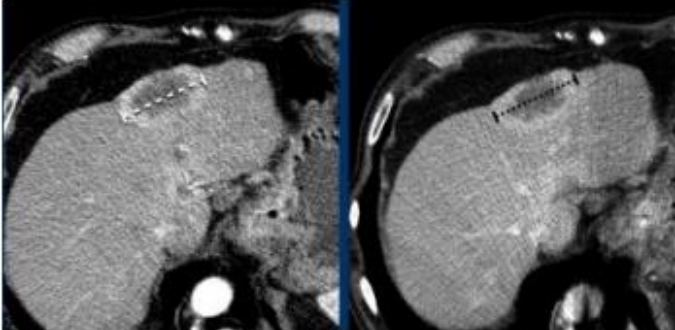
# Target lesions (βλάβες στόχοι, μετρήσιμες βλάβες)

**Criteria for target lesions**

<b>Tumours</b>	<b>Malignant lymph nodes</b>
CT scan: long axis $\geq$ 10mm Chest X-ray: long axis $\geq$ 20mm	Short axis diameter $\geq$ 15mm
	

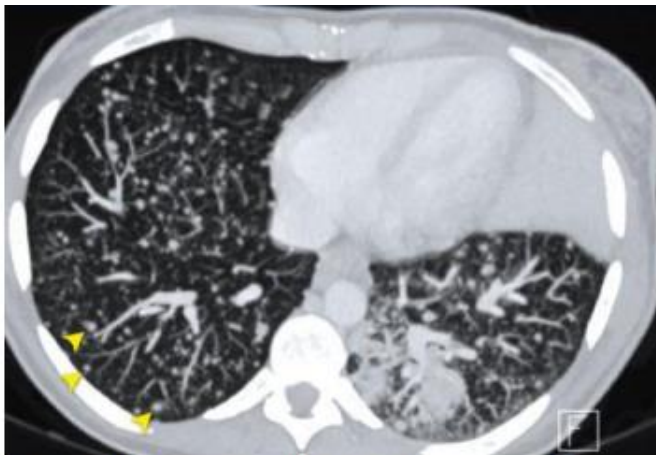
**Selection of lesions**

Choose 1 to 5 target lesions, equally distributed over affected organs (with a maximum of 2 per organ)  
Preferably choose largest lesions  
Preferably choose well-described lesions that are easy to measure



# RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS (RECIST) GUIDELINES

- **Non target lesions (μη μετρήσιμες βλάβες)**
  - ✓ βλάβες που δεν μπορούν να μετρηθούν με κριτήρια αξονικής τομογραφίας
  - ✓ εως 10 βλάβες συνολικά

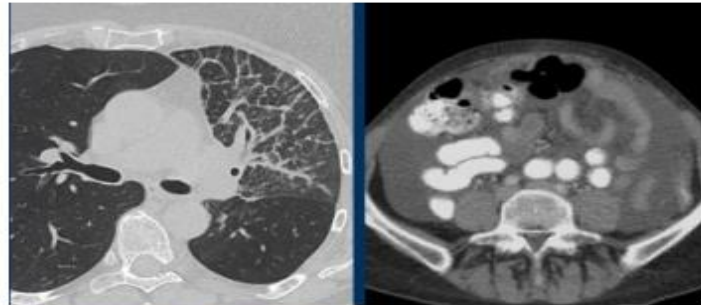


Non-target lesions: miliary lung metastases of ovarian cancer.

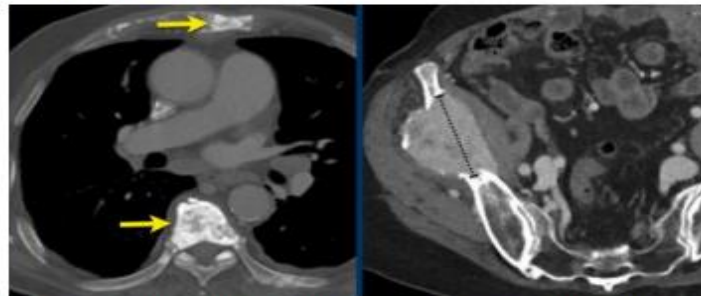
# Non target lesions (μη μετρήσιμες βλάβες)

## **Not eligible for target lesions**

- Small tumours < 10mm
- Lymph nodes with short-axis of 10 - 15 mm
- Unmeasurable lesions - e.g. leptomeningeal disease, ascites, effusions, inflammatory breast disease, lymphangitic involvement
- Bone lesions - blastic lesions, only seen on bone scan or PET
- Simple cystic lesions
- Malignant brain tumors
- Tumors with other criteria: Lymphoma, GIST during Glivec therapy, HCC during molecular targeted growth inhibitor therapy



Non-measurable lesions



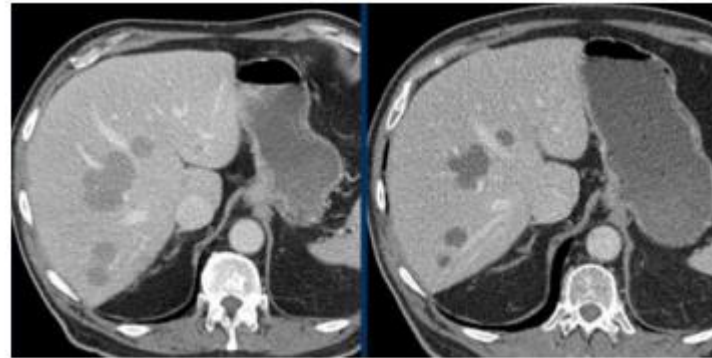
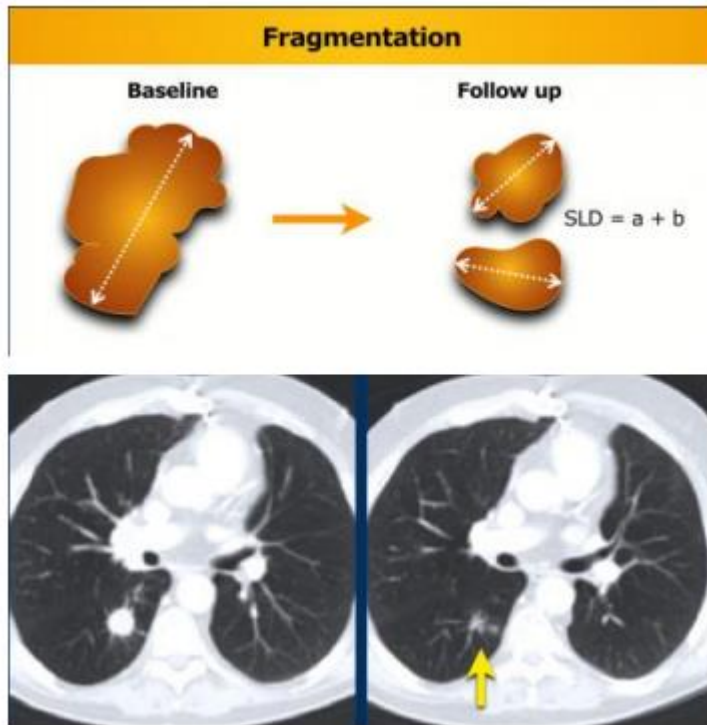
Left: non-measurable metastasis. Right: measurable metastasis.

# RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS (RECIST) GUIDELINES

- **Complete response (πλήρης ανταπόκριση)**
  - ✓ Εξαφάνιση όλων των μετρήσιμων και μη μετρήσιμων βλαβών
  - ✓ Μικρότερη διάμετρος λεμφαδένων κάτω από 10 χιλιοστά
  
- **Partial response (μερική ανταπόκριση)**
  - ✓ >30% μείωση του αθροίσματος των μετρήσιμων βλαβών με ή χωρίς υποχώρηση των μη μετρήσιμων βλαβών

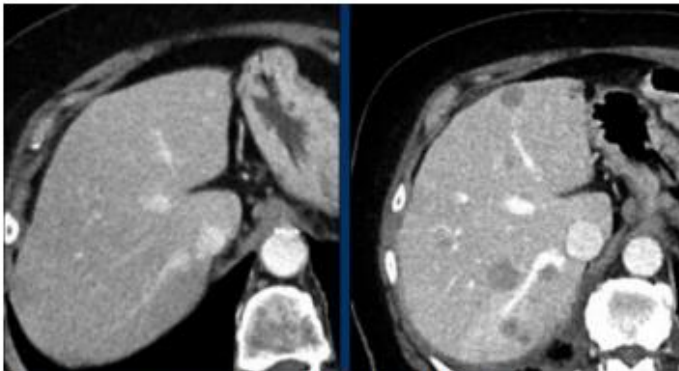


# RESPONSE

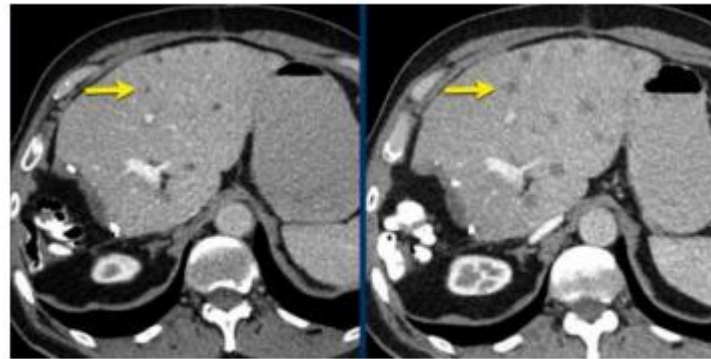


# RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS (RECIST) GUIDELINES

- **Progressive disease (πρόοδος νόσου)**
  - ✓ >20% αύξηση του αθροίσματος των μετρήσιμων βλαβών
  - ✓ Ξεκάθαρη επιδείνωση των μη μετρήσιμων βλαβών
  - ✓ Νέες βλάβες



New lesions means progressive disease



Progressive disease of non-target lesions

# RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS (RECIST) GUIDELINES

- **Stable disease (σταθερή νόσος)**
  - ✓ Χωρίς επαρκή συρρίκνωση του όγκου που να στοιχειοθετεί αναταπόκριση
  - ✓ Χωρίς σαφή επιδείνωση που να στοιχειοθετεί πρόοδο νόσου

# Αποτελεσματικότητα αντινεοπλασματικής Θεραπείας

- Ακτινολογικά κριτήρια
- **Κλινικά κριτήρια**
- Βιοδείκτες

## Κλινικά κριτήρια

- **Εκτίμηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας**
- Δεδομένου ότι η αντινεοπλασματική θεραπεία πιθανά να έχει πολλαπλές επιδράσεις στον ασθενή, είναι χρήσιμο να χρησιμοποιηθούν παλλαπλά κλινικά εργαλεία έτσι ώστε να εκτιμηθούν οι αλλαγές που επιφέρει η θεραπεία στην κλινική κατάσταση του ασθενούς

# Κλινικά εργαλεία

## ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΑ - ΚΛΙΜΑΚΕΣ

- ✓ την εκτίμηση της λειτουργικότητας του ογκολογικού ασθενούς
- ✓ την εκτίμηση της συναισθηματικής κατάστασης του
- ✓ τη μείωση των συμπτωμάτων του καρκίνου
- ✓ την εμφάνιση παρενεργειών της θεραπείας

# Κλινικά εργαλεία

## Εκτίμηση κλινικής κατάστασης- Κλίμακα ECOG

**Table 25: ECOG Performance Status Grading**

Description	Grade
Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction	0
Restricted in physically strenuous activity, but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature (ie, light house work, office work).	1
Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours.	2
Capable of only limited self-care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours.	3
Completely disabled. Cannot carry on any self-care. Totally confined to bed or chair.	4
Dead	5

Source: (Oken, 1982)

Abbreviation: ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group.

# Κλινικά εργαλεία

## Εκτίμηση κλινικής κατάστασης- Κλίμακα Karnofsky

Karnofsky Status	Karnofsky Grade	ECOG Grade	ECOG Status
Normal, no complaints	100	0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
Able to carry on normal activities. Minor signs or symptoms of disease	90	1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
Normal activity with effort	80	1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
Care for self. Unable to carry on normal activity or to do active work	70	2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
Requires occasional assistance, but able to care for most of his needs	60	2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
Requires considerable assistance and frequent medical care	50	3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
Disabled. Requires special care and assistance	40	3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
Severely disabled. Hospitalization indicated though death no imminent	30	4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
Very sick. Hospitalization necessary. Active supportive treatment necessary	20	4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
Moribund	10	4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
Dead	0	5	Dead





# Κλινικά εργαλεία ποιότητας ζωής- Ερωτηματολόγιο QLQ-LC13

ENGLISH



## EORTC QOL - LC13

Patients sometimes report that they have the following symptoms or problems. Please indicate the extent to which you have experienced these symptoms or problems during the past week. Please answer by circling the number that best applies to you.

### During the past week :

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
31. How much did you cough?	1	2	3	4
32. Did you cough up blood?	1	2	3	4
33. Were you short of breath when you rested?	1	2	3	4
34. Were you short of breath when you walked?	1	2	3	4
35. Were you short of breath when you climbed stairs?	1	2	3	4
36. Have you had a sore mouth or tongue?	1	2	3	4
37. Have you had trouble swallowing?	1	2	3	4
38. Have you had tingling hands or feet?	1	2	3	4
39. Have you had hair loss?	1	2	3	4
40. Have you had pain in your chest?	1	2	3	4
41. Have you had pain in your arm or shoulder?	1	2	3	4
42. Have you had pain in other parts of your body?	1	2	3	4
If yes, where _____				
43. Did you take any medicine for pain?				
	<b>1</b>	<b>No</b>	<b>2</b>	<b>Yes</b>
If yes, how much did it help?	1	2	3	4

# Κλινικά εργαλεία ποιότητας ζωής- Ερωτηματολόγιο QLQ-LC30

ENGLISH



## EORTC QLQ-C30 (version 3)

We are interested in some things about you and your health. Please answer all of the questions yourself by circling the number that best applies to you. There are no "right" or "wrong" answers. The information that you provide will remain strictly confidential.

Please fill in your initials:

Your birthdate (Day, Month, Year):

Today's date (Day, Month, Year):

31																						

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
1. Do you have any trouble doing strenuous activities, like carrying a heavy shopping bag or a suitcase?	1	2	3	4
2. Do you have any trouble taking a <u>long</u> walk?	1	2	3	4
3. Do you have any trouble taking a <u>short</u> walk outside of the house?	1	2	3	4
4. Do you need to stay in bed or a chair during the day?	1	2	3	4
5. Do you need help with eating, dressing, washing yourself or using the toilet?	1	2	3	4
<b>During the past week:</b>				
	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
6. Were you limited in doing either your work or other daily activities?	1	2	3	4
7. Were you limited in pursuing your hobbies or other leisure time activities?	1	2	3	4
8. Were you short of breath?	1	2	3	4
9. Have you had pain?	1	2	3	4
10. Did you need to rest?	1	2	3	4
11. Have you had trouble sleeping?	1	2	3	4
12. Have you felt weak?	1	2	3	4
13. Have you lacked appetite?	1	2	3	4
14. Have you felt nauseated?	1	2	3	4
15. Have you vomited?	1	2	3	4
16. Have you been constipated?	1	2	3	4

Please go on to the next page

ENGLISH

## During the past week:

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
17. Have you had diarrhea?	1	2	3	4
18. Were you tired?	1	2	3	4
19. Did pain interfere with your daily activities?	1	2	3	4
20. Have you had difficulty in concentrating on things, like reading a newspaper or watching television?	1	2	3	4
21. Did you feel tense?	1	2	3	4
22. Did you worry?	1	2	3	4
23. Did you feel irritable?	1	2	3	4
24. Did you feel depressed?	1	2	3	4
25. Have you had difficulty remembering things?	1	2	3	4
26. Has your physical condition or medical treatment interfered with your <u>family</u> life?	1	2	3	4
27. Has your physical condition or medical treatment interfered with your <u>social</u> activities?	1	2	3	4
28. Has your physical condition or medical treatment caused you financial difficulties?	1	2	3	4

## For the following questions please circle the number between 1 and 7 that best applies to you

29. How would you rate your overall <u>health</u> during the past week?	1	2	3	4	5	6	7
Very poor							Excellent
30. How would you rate your overall <u>quality of life</u> during the past week?	1	2	3	4	5	6	7
Very poor							Excellent

# Κλινικά εργαλεία- Ερωτηματολόγιο PRO CTCAE

## Εκτίμηση συμπτωμάτων και παρενεργειών αναλυτικά

### NCI- PRO-CTCAE® ITEMS-ENGLISH

Item Library Version 1.0

**As individuals go through treatment for their cancer they sometimes experience different symptoms and side effects. For each question, please select the one response that best describes your experiences over the past 7 days...**

<b>1. PRO-CTCAE® Symptom Term: Dry mouth</b>				
a. In the last 7 days, what was the SEVERITY of your DRY MOUTH at its WORST?				
<input type="radio"/> None	<input type="radio"/> Mild	<input type="radio"/> Moderate	<input type="radio"/> Severe	<input type="radio"/> Very severe

<b>2. PRO-CTCAE® Symptom Term: Difficulty swallowing</b>				
a. In the last 7 days, what was the SEVERITY of your DIFFICULTY SWALLOWING at its WORST?				
<input type="radio"/> None	<input type="radio"/> Mild	<input type="radio"/> Moderate	<input type="radio"/> Severe	<input type="radio"/> Very severe

<b>3. PRO-CTCAE® Symptom Term: Mouth/throat sores</b>				
a. In the last 7 days, what was the SEVERITY of your MOUTH OR THROAT SORES at their WORST?				
<input type="radio"/> None	<input type="radio"/> Mild	<input type="radio"/> Moderate	<input type="radio"/> Severe	<input type="radio"/> Very severe
b. In the last 7 days, how much did MOUTH OR THROAT SORES INTERFERE with your usual or daily activities?				
<input type="radio"/> Not at all	<input type="radio"/> A little bit	<input type="radio"/> Somewhat	<input type="radio"/> Quite a bit	<input type="radio"/> Very much

<b>4. PRO-CTCAE® Symptom Term: Cracking at the corners of the mouth (cheilosis/cheilitis)</b>				
a. In the last 7 days, what was the SEVERITY of SKIN CRACKING AT THE CORNERS OF YOUR MOUTH at its WORST?				
<input type="radio"/> None	<input type="radio"/> Mild	<input type="radio"/> Moderate	<input type="radio"/> Severe	<input type="radio"/> Very severe

<b>5. PRO-CTCAE® Symptom Term: Voice quality changes</b>				
a. In the last 7 days, did you have any VOICE CHANGES?				
<input type="radio"/> Yes			<input type="radio"/> No	

The PRO-CTCAE® items and information herein were developed by the Division of Cancer Control and Population Sciences in the NATIONAL CANCER INSTITUTE at the NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, in Bethesda, Maryland, U.S.A. Use of the PRO-CTCAE® is subject to NCI's Terms of Use.

Version date: 3/25/2022

# Αποτελεσματικότητα αντινεοπλασματικής Θεραπείας

- Ακτινολογικά κριτήρια
- Κλινικά κριτήρια
- **Βιοδείκτες**

## Βιοδείκτες

- Ο όρος βιοδείκτης αναφέρεται σε ένα καθορισμένο χαρακτηριστικό που μπορεί να μετρηθεί, να καταγραφεί και να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης φυσιολογικών βιολογικών διαδικασιών, παθολογικών διαδικασιών ή σαν απάντηση σε μια θεραπευτική παρέμβαση.
- Επομένως είναι ένα **μεταβλητός δείκτης που σχετίζεται με την έκβαση της νόσου**

## Βιοδείκτες

- Πρέπει να πληρούν τα εξής κριτήρια
  - ✓ Εξέταση ρουτίνας
  - ✓ Απλή εξέταση
  - ✓ Γρήγορα αποτελέσματα
  - ✓ Αναπαραγωγίμη (επαναληπτικότητα)
  - ✓ Ποσοτικά μετρήσιμη
  - ✓ Τυποποιημένη
  - ✓ Χαμηλό κόστος

# Βιοδείκτες

- **Διάγνωση**

- ✓ Διαφορική διάγνωση
- ✓ Πρόγνωση

- **Θεραπεία**

- ✓ Ανταπόκριση στη θεραπεία

- **Παρακολούθηση**

- ✓ Πρόοδος νόσου
- ✓ Υποτροπή

# Βιοδείκτες

- Υπάρχουν τριών ειδών βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική και στην έρευνα
  - Προγνωστικοί βιοδείκτες
  - Προβλεπτικοί βιοδείκτες
  - Φαρμακοδυναμικοί βιοδείκτες



## Προγνωστικοί Βιοδείκτες

- Παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την νόσο και την έκβαση, όπως την πιθανότητα προόδου νόσου, υποτροπής ή θανάτου, **ανεξάρτητα από το είδος θεραπείας.**
- Αντανακλούν το βιολογικό υπόβαθρο της νόσου και τη φυσική της πορεία, **ανεξάρτητα από το είδος θεραπείας.**

Γυναίκες με καρκίνο μαστού HER2 positive που δεν έχουν λάβει θεραπεία έχουν χειρότερη επιβίωση από HER2 negative

## Προβλεπτικοί Βιοδείκτες

- Παρέχουν πληροφορίες για το αποτέλεσμα της θεραπείας και για την **πιθανότητα ανταπόκρισης στην θεραπεία εκλογής.**

Ασθενείς με αρχικό στάδιο καρκίνου μαστού HER2 positive ωφελούνται από τη HER2 στοχευμένη θεραπεία

Ασθενείς με EGFR ή ALK ή ROS 1 καρκίνο πνεύμονα ωφελούνται από τη στοχευμένη θεραπεία

# Φαρμακοδυναμικοί Βιοδείκτες

- Παρέχουν πληροφορίες για
  - ✓ τα φαρμακολογικά αποτελέσματα της θεραπείας,
  - ✓ την αποφυγή τοξικότητας,
  - ✓ την κατανόηση του μηχανισμού αντίστασης ή ανταπόκρισης στη θεραπεία
- **Μπορούν να προβλέψουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με τη θεραπεία**

## Βιοδείκτες

- Μπορούν να χρησιμοποιηθούν για
  - ✓ την πρώιμη ανίχνευση υποτροπής της νόσου, πριν την εκδήλωση συμπτωμάτων
  - ✓ την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία

Σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου, η παρακολούθηση των επιπέδων του καρκινοεμβρικού αντιγόνου (CEA) για την πρώιμη ανίχνευση ηπατικών μεταστάσεων μετά από επικουρική θεραπεία