

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby nie jest wiarygodnym kryterium oceny wartości przeciwnowotworowego leczenia systemowego

Piotr Rutkowski

W pracy przedstawiono, jakie zagrożenia związane są z wyborem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby jako kryterium oceny wartości przeciwnowotworowego leczenia systemowego i dlaczego wciąż przeżycie całkowite jest istotnym punktem końcowym dla badań klinicznych w onkologii.

Progression-free survival as a reliable criterion for assessment of the value of systemic anticancer therapy

Hazards related with the choice of progression-free survival as a criterion for assessment of the value of systemic anticancer therapy are presented in this study. The arguments for overall survival as reliable end-point in clinical trials in oncology are discussed.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2016; 66, 1: 68–69

Słowa kluczowe: przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite, zastępczy punkt końcowy, badanie kliniczne

Key words: progression-free survival, overall survival, surrogate end-point, clinical trial

Przeżycie całkowite (OS — *overall survival*) przez wiele lat było uważane za „złoty standard” dla oceny skuteczności przeciwnowotworowych terapii systemowych, ale w ostatnich latach przeżycie wolne od progresji (PFS — *progression-free survival*) jest coraz częściej stosowane jako punkt końcowy badań klinicznych służących rejestracji nowych leków stosowanych w zaawansowanych nowotworach złośliwych [1]. W niniejszej pracy podjąłem próbę przedstawienia zagrożeń związanych z wyborem PFS jako kryterium oceny wartości przeciwnowotworowego leczenia systemowego oraz odpowiedzi na pytanie, dlaczego wciąż OS jest istotnym punktem końcowym dla badań klinicznych w onkologii.

Dla oceny wartości punktu końcowego badania klinicznego konieczne są następujące elementy:

- 1) jak wiarygodna jest ocena punktu końcowego?
- 2) jaki jest wpływ leczenia po progresji na punkt końcowy?
- 3) czy punkt końcowy odzwierciedla korzyść kliniczną?

Uwzględniając te pytania, zgon chorego to jednoznaczny punkt końcowy przeżycia całkowitego i w związku z tym nadal OS jest uznawane za najbardziej wiarygodny punkt

oceny skuteczności terapii. PFS pozostaje jedynie zastępczym punktem końcowym dla OS, gdyż ocena PFS jest szybsza do uzyskania w badaniach klinicznych (więc stosowanie PFS jest związane często z presją ekonomiczną) oraz dla wykazania poprawy (uzyskanie istotnych statystycznie różnic) PFS konieczna jest znacznie mniejsza liczba chorych niż dla wykazania poprawy OS [1]. Argumentuje się, że poprawa PFS powoduje korzyści kliniczne w postaci zmniejszenia lęku u chorych, zmniejszenia objawów związanych z chorobą, poprawy jakości życia i wydłużenia czasu bez leczenia. Jednak 3 pierwsze punkty nigdy nie zostały potwierdzone w badaniach klinicznych, a ostatni punkt wykazano jedynie w badaniu prowadzącym do zarejestrowania gemcytabiny z karboplatiną, gdzie wymagano zaprzestania leczenia po 6 cyklach, co nie ma miejsca w rutynowej praktyce.

Podstawowym założeniem zastosowania PFS do oceny wartości leczenia systemowego przeciwnowotworowego jest twierdzenie, że jeżeli leczenie opóźnia progresję choroby, to chory żyje dłużej. Jednakże jak dotąd jedynie w kilku nowotworach wykazano, że wyniki PFS korelują

Tabela I. Argumenty za i przeciw dla zastosowania PFS w ocenie skuteczności terapii przeciwnowotworowej

Przeżycia od randomizacji do daty ostatniej oceny radiologicznej progresji nowotworu	
Za	<ul style="list-style-type: none"> — konieczność mniejszej liczby próby i mniejsze koszty badania — szybsze wyniki badania — krótszy okres obserwacji — na PFS nie ma wpływu <i>cross-over</i> lub kolejne linie leczenia — opiera się na obiektywnej i ilościowej ocenie
Przeciw	<ul style="list-style-type: none"> — sposób pomiaru może być subiektywny lub niewłaściwy — generalizuje wyniki do całej populacji chorych — wyniki ulegają zmianie przy wprowadzeniu nowych terapii — nie mierzy późnej toksyczności leczenia — wymaga częstej oceny radiologicznej (np. co 6 tygodni) i w tych samych odstępach czasu w różnych ramionach badania — w niektórych przypadkach może być trudny do potwierdzenia — potwierdzono bezwzględnie jedynie w zaawansowanym raku jelita grubego i raku jajnika
Cenzura	Data ostatniej oceny radiologicznej nowotworu lub zgon chorego

z OS i w nich PFS może stanowić istotny punkt zastępczy dla OS — dotyczy to zaawansowanego raka jelita grubego, raka żołądka, raka nerki i raka jajnika [2–5]. Co więcej, w 3 badaniach klinicznych III fazy z losowym doбором chorych do zastosowania immunoterapii stwierdzono, nieco wbrew intuicji, że pomimo braku poprawy PFS wykazano wydłużenie OS (badanie z sipuleucelem T w zaawansowanym raku gruczołu krokowego i 2 badania z ipilimumabem u chorych na zaawansowane czerniaki) [6–8].

Z drugiej strony — dlaczego część metod leczenia, które wydłużają PFS, nie poprawia OS? Może to dotyczyć sytuacji niewłaściwej oceny PFS (np. różne długości cykli leczenia w obu ramionach, niewłaściwe metody oceny), zbyt małych lub zbyt dużych wyjściowo zmian nowotworowych (co nie znajduje pełnego odzwierciedlenia w stosowanych kryteriach odpowiedzi na leczenie) (tab. I), zastosowania aktywnego leczenia po progresji w jednym z ramion oraz toksyczności późnej leczenia, wpływającej negatywnie na początkowo korzystne wyniki terapii.

Generalnie z zastosowaniem PFS związanych jest wiele zagrożeń. Przede wszystkim dla wiarygodności PFS konieczna jest obiektywna ocena progresji choroby poprzez zaślepienie ramion badawczych, ocena odpowiedzi na leczenie w dokładnie tych samych punktach czasowych (gdyż inaczej prowadzi to do *assessment time bias*, jeżeli czas oceny ulega wahaniom lub jest niewłaściwy), niezależna ocena (np. radiologiczna), wyeliminowanie subiektywnej oceny progresji w badaniach obrazowych czy przy zastosowaniu markerów i właściwa ocena progresji (*vide* kryteria Choi *versus* RECIST w ocenie odpowiedzi na leczenie imatynibem w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego — GIST czy kryteria odpowiedzi immunologicznej przy leczeniu ipilimumabem chorych na czerniaki, uwzględniające zjawisko tzw. pseudoprogresji choroby). Innymi słowy, jeżeli opóźniona zostanie ocena PFS w badaniach obrazowych (np. z powodu awarii sprzętu), może to prowadzić do niewłaściwej oceny czasu progresji choroby.

Pomimo że FDA i EMA coraz częściej akceptują PFS jako główny punkt końcowy w wielu badaniach klinicznych

z randomizacją (szczególnie ich wynikiem jest istotna duża bezwzględna wartość poprawy PFS), to w większości przypadków nie opiera się to na istniejących danych, że poprawa PFS przekłada się na poprawę OS lub jakości życia — nadal złotym standardem dla rejestracji nowych terapii jest istotne statystycznie wydłużenie OS i/lub jakości życia (QoL). W chwili obecnej można przyjąć, że OS jest bezwzględnie najlepszym punktem końcowym oceny leczenia, gdy mediana przeżycia po progresji choroby podczas leczenia jest krótka i nie przekracza 12 miesięcy [9].

Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków
Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: piotr.rutkowski@coi.pl

Otrzymano i przyjęto do druku 28 lipca 2015 r.

Na podstawie wystąpienia podczas III Konferencji Naukowej czasopisma *Nowotwory „Debaty onkologiczne”*, 10–11 kwietnia 2015 roku.

Piśmiennictwo

- Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-free survival: meaningful or simply measurable? *J Clin Oncol* 2012; 30: 1030–1033.
- Saad ED, Katz A, Hoff PM i wsp. Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. *Ann Oncol* 2010; 21: 7–12.
- Shitara K, Ikeda J, Yokota T i wsp. Progression-free survival and time to progression as surrogate markers of overall survival in patients with advanced gastric cancer: analysis of 36 randomized trials. *Invest New Drugs* 2012; 30: 1224–1231.
- Buyse M, Burzykowski T, Carroll K i wsp. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5218–5224.
- Sherrill B, Kaye JA, Sandin R i wsp. Review of meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in oncology. *Onco Targets Ther* 2012; 5: 287–296.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND i wsp; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411–422.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF i wsp. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711–723.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I i wsp. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517–2526.
- Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1642–1649.