

**Maciej Kawecki**

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kawecki M. Current literature review. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 218–221. DOI: 10.5603/OCP.2016.0019.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Kolejny inhibitor punktu kontrolnego dostępny w leczeniu chorych na NSCLC — wyniki badania trzeciej fazy OAK, porównującego atezolizumab i docetaksel w drugiej i trzeciej linii leczenia**

Ostatnie dwa lata przyniosły daleko idące zmiany w możliwościach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC, *non-small cell lung cancer*). Nowa grupa leków, określana jako inhibitory punktów kontroli, wykazała skuteczność w pierwszej, drugiej oraz kolejnych liniach leczenia. Inhibitory punktów kontroli modyfikują interakcje pomiędzy komórkami nowotworu, mikrośrodowiskiem guza oraz limfocytami T, odblokowując reakcję immunologiczną skierowaną przeciwko nowotworowi. Na podstawie istotnych, zarówno klinicznie, jak i statystycznie, wyników badań randomizowanych fazy trzeciej inhibitory receptora programowanej śmierci (PD-1, *programmed death-1*) stały się standardem leczenia pierwszej linii u chorych na NSCLC z przynajmniej 50-procentową ekspresją liganda receptora programowanej śmierci (PD-L1, *programmed death-ligand 1*) (pembrolizumab), a także standardem w drugiej linii leczenia chorych z wykazaną ekspresją PD-L1 (zarówno pembrolizumab, jak i niwolumab) oraz bez ekspresji PD-L1 (wyłącznie niwolumab). Liczne, trwające obecnie badania trzeciej fazy oceniają skuteczność kolejnych inhibitorów punktów kontroli oraz ich skojarzonego stosowania.

Atezolizumab, w odróżnieniu od niwolumabu i pembrolizumabu, działa poprzez blokowanie PD-L1 zarówno na powierzchni komórek nowotworowych, jak i na powierzchni komórek układu odpornościowego naciekających guz (głównie makrofagów i komórek dendrytycznych). Hamowanie aktywności PD-L1 skutkuje nie tylko zakłóceniem interakcji pomiędzy PD-1 i PD-L1, ale także zapobiega blokowaniu przez PD-L1 białka B7.1, które odpowiada za przekazywanie sygnału kostymulującego, potrzebnego do prawidłowej aktywacji komórek T. Wyniki badania trzeciej fazy OAK, porównującego atezolizumab i docetaksel w drugiej i trzeciej linii leczenia chorych na NSCLC, opublikowali Rittmeyer i wsp. [1] w „The Lancet” w dniu 21 stycznia 2017 roku. W badaniu wzięło udział 1225 chorych, których randomizowano w stosunku 1:1 do obu ramion leczenia. Chorzy byli stratyfikowani zależnie od ekspresji PD-L1 (ocenianej zarówno na komórkach nowotworowych, jak i na komórkach immunologicznych naciekających guz), wcześniej otrzymanego leczenia (jedna lub dwie linie)

oraz typu histologicznego (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy). Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) w populacji *intent-to-treat* (ITT) oraz w populacji chorych z dodatnią ekspresją PD-L1. Oba pierwszorzędowne punkty końcowe zostały spełnione po medianie czasu obserwacji wynoszącej 21 miesięcy. Mediana OS w populacji ITT wyniosła 13,8 miesiąca [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 11,8–15,7] w grupie atezolizumabu oraz 9,6 miesiąca (95% CI 8,6–11,2) w grupie docetakselu, co odpowiadało współczynnikowi ryzyka (HR, *hazard ratio*) 0,73 (95% CI 0,62–0,87;  $p = 0,0003$ ). Osiągnięta różnica była numerycznie większa w populacji z dodatnią ekspresją PD-L1, w której mediana OS dla atezolizumabu wyniosła 15,7 miesiąca (95% CI 12,6–18), a dla docetakselu 10,3 miesiąca (95% CI 8,8–12), przy HR wynoszącym 0,74 (95% CI 0,58–0,93;  $p = 0,0102$ ). Niemniej, w grupie chorych bez ekspresji PD-L1 atezolizumab także okazał się skuteczniejszy od docetakselu [12,6 vs. 8,9 miesiąca, HR 0,75 (95% CI 0,59–0,96;  $p = 0,0215$ )]. Mimo osiągniętej różnicy w medianach OS nie stwierdzono korzyści z zastosowania atezolizumabu w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*), przy numerycznie lepszych wynikach w zakresie PFS w grupie chorych leczonych docetakselem [2,8 miesiąca w ramieniu z atezolizumabem vs. 4 miesiące w ramieniu z docetakselem, HR 0,95 (95% CI 0,82–1,1)]. Leczenie atezolizumabem miało także korzystniejszy profil bezpieczeństwa; zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia stwierdzono u 37% chorych otrzymujących atezolizumab oraz u 54% chorych przyjmujących docetaksel, a odsetek zdarzeń niepożądanych zależnych od leczenia wyniósł 15% dla atezolizumabu i 43% dla docetakselu. Odsetek działań niepożądanych wymuszających zakończenie leczenia wyniósł 8% w ramieniu atezolizumabu oraz 19% w ramieniu docetakselu. U chorych otrzymujących atezolizumab nie stwierdzono nowych i nieprzewidzianych działań niepożądanych, w tym związanych z reakcją autoimmunologiczną.

Wyniki przedstawianego badania potwierdziły rolę PD-L1 jako potencjalnego celu terapeutycznego oraz wyraźnie umocniły znaczenie immunoterapii w leczeniu

chorych na NSCLC. Obecnie u chorych na NSCLC można stosować co najmniej trzech przedstawicieli grupy inhibitorów punktów kontrolnych, zarówno w pierwszej, drugiej, jak i w kolejnych liniach leczenia. Trwające badania kliniczne z dużym prawdopodobieństwem pozwolą na kliniczną aplikację kolejnych cząsteczek oraz ich skojarzeń,

poszerzając dostępne możliwości modyfikacji odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko nowotworowi. Niemniej, wiele aspektów immunoterapii w przypadku raka płuca, takich jak standaryzacja oznaczenia PD-1/PD-L1 jako czynnika predykcyjnego, pozostaje niejasnych i wymaga dalszych intensywnych badań.

## **Nowa możliwość leczenia adiuwantowego u chorych na miejscowo zaawansowanego raka jasnokomórkowego nerki — czy jesteśmy już u celu?**

Mimo znacznego postępu, jaki dokonał się w ostatnich latach w zakresie możliwości leczenia chorych na raka nerki (RCC, *renal cell carcinoma*), postępowanie chirurgiczne pozostaje jedyną szansą na uzyskanie trwałego wyleczenia. Blisko 60% chorych na miejscowo zaawansowanego RCC, definiowanego zazwyczaj wymiarami ogniska pierwotnego T3–4 i/lub zajęciem regionalnych węzłów chłonnych (cecha N1), co odpowiada stopniowi zaawansowania III lub IV w skali TNM, może zostać wyleczonych chirurgicznie. U pozostałych dochodzi do progresji nowotworu pod postacią przerzutów odległych lub, rzadziej, nawrotu miejscowego. Próby zastosowania leczenia uzupełniającego zabieg operacyjny, na przykład przy użyciu cytokin, nie przełożyły się na poprawę rokowania. Wprowadzenie do leczenia chorych na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKIs, *tyrosine kinase inhibitors*) zwróciło uwagę na możliwość zastosowania tej grupy leków jako uzupełnienia chirurgii. Niestety, dostępne wyniki badania trzeciej fazy [ASSURE trial (*Adjuvant Sorafenib or Sunitinib for Unfavorable Renal Carcinoma*); E2805] [2], porównującego sorafenib, sunitynib i placebo w leczeniu uzupełniającym chorych na RCC, są rozczarowujące; nie stwierdzono różnicy w przeżyciu wolnym od choroby (DFS, *disease-free survival*) pomiędzy badanymi lekami i placebo. Pomimo, jak się wydawało, spektakularnego fiaska koncepcji zastosowania TKIs z założeniem uzupełniającym wyniki nowych badań budzą nadzieję na przełom.

W „New England Journal of Medicine” z 10 października 2016 roku Ravaud i wsp. [3] opublikowali wyniki badania S-TRAC (*Sunitinib Treatment Of Renal Adjuvant Cancer*), oceniającego skuteczność rocznego leczenia uzupełniającego sunitynibem u chorych z wysokim ryzykiem progresji po usunięciu raka jasnokomórkowego nerki. W badaniu wzięło udział 615 chorych, randomizowanych w stosunku 1:1 do leczenia sunitynibem w dawce 50 mg lub do grupy otrzymującej placebo, przy zastosowaniu standardowego schematu 4 tygodnie leczenia/2 tygodnie przerwy. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było DFS. Wyniki badania opublikowano po uzyskaniu mediany obserwacji wynoszącej 5,4 roku. Całość zaplanowanego leczenia uzupełniającego otrzymało 55,6% chorych przyjmujących sunitynib oraz 69,4% przyjmujących placebo.

Przeżycie wolne od choroby, będące pierwszorzędowym punktem końcowym, wyniosło 6,8 roku (95% CI od 5,8 do nieosiągniętego) w ramieniu sunitynibu i 5,6 roku (95% CI 3,8–6,6) w ramieniu placebo, co osiągnęło próg istotności statystycznej (HR 0,76; 95% CI 0,59–0,98;  $p = 0,03$ ). Odsetek 5-letniego DFS wyniósł 59,3% oraz 51,3%, odpowiednio, dla sunitynibu oraz placebo. W trakcie analizy mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w obu ramionach (HR 1,01; 95% CI 0,72–1,44;  $p = 0,94$ ) i ten zakres wymaga dłuższej obserwacji. Odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wyniósł 98,4% w ramieniu z sunitynibem oraz 75,7% w ramieniu z placebo, przy czym działania niepożądane 3. i wyższego stopnia odnotowano u, odpowiednio, 63,4% i 21,7% chorych. Leczenie zostało przerwane z powodu działań niepożądanych u 28,1% chorych otrzymujących sunitynib i 5,6% otrzymujących placebo. W analizie jakości życia chorzy z ramienia eksperymentalnego zgłaszali pogorszenie poszczególnych składowych oceniających jakość życia w porównaniu z grupą kontrolną, jednak zbiorczo różnica ta nie osiągnęła założonego progu istotności.

Omawiane badanie jest pierwszym, w którym udowodniono istotną poprawę rokowania chorych na RCC po zastosowaniu leczenia uzupełniającego. Niemniej, dostępne dane pozostają sprzeczne; badania S-TRAC i ASSURE, oba oceniające skuteczność TKIs w leczeniu adiuwantowym i mające podobne założenia, wykazały odmienne wyniki. Różnica, przynajmniej częściowo, może wynikać z zastosowania wyższej dawki sunitynibu oraz większej ekspozycji na aktywny lek w badaniu S-TRAC, jak również z różnicy w kryteriach kwalifikacji zastosowanych w obu badaniach. Kolejną istotną kwestią jest pytanie, czy osiągnięta korzyść w zakresie DFS przełoży się na korzyść w przeżyciu całkowitym. Obecne dane, ze względu na zbyt krótki czas obserwacji, nie wykluczają możliwości, że osiągnięta korzyść w postaci ponadrocznej poprawy mediany DFS nie przełoży się na wydłużenie przeżycia całkowitego. Biorąc pod uwagę antyangiogeny mechanizm działania TKIs, których skuteczność jest warunkowana posiadaniem przez przerzut własnej sieci naczyniowej, można spekulować, że osiągnięta korzyść w zakresie DFS w przypadku niektórych chorych w badaniu S-TRAC była w rzeczywistości efektem skutecznego wczesnego leczenia

pierwszej linii w odniesieniu do tworzących się zmian przerzutowych. Problem ten mógłby być rozwiązany poprzez znalezienie istotnych klinicznie, biologicznych lub molekularnych, czynników prognostycznych i predykcyjnych, co umożliwiłoby bardziej precyzyjne

i spersonalizowane leczenie uzupełniające. Zwłaszcza, jeśli weźmie się pod uwagę, że nowa grupa leków immunomodulujących, inhibitory punktów kontroli, czeka dopiero na ocenę przydatności jako leczenie uzupełniające chorych na RCC.

### **Kolejny krok naprzód w leczeniu chorych na raka trzustki — wyniki badania ESPAC-4 porównującego uzupełniające podawanie gemcytabiny i kapecytabiny z monoterapią gemcytabiną**

Ze względu na systematyczny wzrost zachorowalności i wyjątkowo niekorzystne rokowanie leczenie chorych na raka trzustki staje się wielkim wyzwaniem dla współczesnej onkologii. Wprowadzone w ostatnim czasie nowe schematy leczenia chorych na nawrotowego raka trzustki, w tym głównie programy wielolekowe, takie jak FOLFIRINOX czy połączenie gemcytabiny z nab-paklitaksemem w pierwszej linii leczenia oraz liposomalna forma irinotekanu w schemacie FOLFIRI w drugiej linii, znamienne poprawiły rokowanie. Na podstawie wyników badania ESPAC-3 (*The European Study Group for Pancreatic Cancer-3*) [4] monoterapię gemcytabiną stosuje się jako standardowe leczenie uzupełniające po resekcji raka trzustki, zwiększające odsetek 5-letnich przeżyć z 10% do około 16–21%. Niemniej, pomimo zastosowania leczenia uzupełniającego u większości chorych stosunkowo szybko dochodzi do progresji nowotworu. Ze względu na ograniczoną efektywność dostępnego leczenia uzupełniającego u chorych na raka trzustki dużo uwagi poświęca się możliwości zastosowania z takim założeniem schematów wielolekowych, w tym skojarzenia gemcytabiny i kapecytabiny.

Neoptolemos i wsp. [5] opublikowali w „The Lancet” z dnia 24 stycznia 2017 roku wyniki badania trzeciej fazy ESPAC-4, w którym porównano trwającą 6 miesięcy chemioterapię uzupełniającą opartą na połączeniu gemcytabiny i kapecytabiny z obecnym postępowaniem standardowym, czyli monoterapią gemcytabiną. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania było przeżycie całkowite (OS), natomiast punktami drugorzędnymi — odsetek przeżyć 2- i 5-letnich, a także przeżycie wolne od nawrotu (RFS, *relapse-free survival*). Badanie objęło 732 chorych, zrandomizowanych w stosunku 1:1 do obu ramion leczenia. Mediana czasu obserwacji wyniosła 43,2 miesiąca (95% CI 39,7–45,5). Mediana OS w grupie chorych otrzymujących gemcytabinę i ka-

pecytabinę wyniosła 28,0 miesięcy (95% CI 23,5–31,5) w porównaniu z 25,5 miesiąca (95% CI 22,7–27,9) w grupie chorych otrzymujących monoterapię gemcytabiną, co odpowiadało HR 0,82 (95% CI 0,68–0,98;  $p = 0,032$ ). Odsetki przeżyć 2- i 5-letnich wyniosły, odpowiednio, 53,8% (95% CI 48,4–58,8) i 28,8% (95% CI 22,9–35,2) w grupie eksperymentalnej oraz 52,1% (95% CI 46,7–57,2) i 16,3% (95% CI 10,2–23,7) w grupie kontrolnej. Korzyść w zakresie przeżycia całkowitego była widoczna w większości analizowanych podgrup, zwłaszcza wśród chorych z ujemnymi marginesami resekcji (HR 0,68 na korzyść połączenia gemcytabiny z kapecytabiną; 95% CI 0,49–0,93), z rozmiarem guza pierwotnego mniejszym niż 30 mm (HR 0,67; 95% CI 0,50–0,92) oraz bez cech naciekania miejscowego (HR 0,72; 95% CI 0,54–0,91). Mediana RFS wyniosła 13,1 miesiąca (95% CI 11,6–15,3) w grupie gemcytabiny oraz 13,9 miesiąca (95% CI 12,1–16,6) w grupie gemcytabiny z kapecytabiną, co odpowiadało HR 0,86 (95% CI 0,73–1,02;  $p = 0,082$ ). Odsetek zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia wyniósł 62,9% w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i 53,5% w grupie otrzymującej wyłącznie gemcytabinę. Ocena jakości życia wykazała brak istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami (HR –0,10; 95% CI od –0,29 do 0,09;  $p = 0,3$ ).

Wyniki powyższego badania powinny stanowić podstawę do uznania schematu złożonego z gemcytabiny i kapecytabiny za standardowe leczenie uzupełniające po mikroskopowo radykalnej resekcji raka trzustki. Korzyść w zakresie przeżycia całkowitego, chociaż numerycznie niewielka, wskazuje na istotną i stosunkowo powszechnie dostępną możliwość optymalizacji leczenia chorych na raka trzustki. Trwające badania nad zastosowaniem innych schematów leczenia uzupełniającego, w tym schematu FOLFIRINOX oraz połączenia nab-paklitakselu z gemcytabiną, dają nadzieję na dalszą poprawę wyników w tym trudnym obszarze terapeutycznym.

### **Wiek nie ogranicza stosowania radiochemioterapii u chorych na glejaka wielopostaciowego — wyniki randomizowanego badania trzeciej fazy porównującego radiochemioterapię z wyłączeniem napromienianiem**

Mimo proporcjonalnego do wieku wzrostu zachorowalności na glejaka wielopostaciowego chorzy powyżej 70. rż. rzadko są kwalifikowani do udziału w badaniach

klinicznych. Obecny standard leczenia dla populacji ogólnej — radioterapia w dawce 60 Gy podawana w okresie 6 tygodni z jednoczesnym zastosowaniem

temozolomidu, trwającym do 6 miesięcy — opiera się na wynikach badania Stuppa i wsp. [6], z którego byli wyłączeni chorzy w wieku powyżej 70 lat. Ponadto, w analizie *post hoc* powyższego badania, dotyczącej subpopulacji w wieku pomiędzy 65. a 70. rż., nie stwierdzono przewagi radiochemioterapii nad samodzielnym napromienianiem. Najczęstszą metodą postępowania w grupie chorych w wieku powyżej 70 lat jest skrócona radioterapia w dawce 40 Gy podawanej w 15 frakcjach, której zastosowanie opiera się na wynikach badania Malmströma i wsp. [7], porównującego trzy schematy leczenia: skróconą radioterapię, standardową radioterapię w dawce 60 Gy podawaną w ciągu 6 tygodni oraz samodzielną chemioterapię opartą na temozolomidzie. Wyniki w zakresie przeżycia całkowitego w grupie otrzymującej standardową radioterapię były znamienne gorsze niż w obu pozostałych ramionach. Wielu starszych chorych na glejaka wielopostaciowego jest jednocześnie obciążonych licznymi chorobami współistniejącymi, zespołem kruchości oraz większą podatnością na działania niepożądane leczenia, co ogranicza możliwości terapeutyczne w tej grupie pacjentów. Pomimo zastosowania optymalnego schematu leczenia rokowanie chorych na glejaka wielopostaciowego w podeszłym wieku pozostaje skrajnie niekorzystne.

Nowe dane dotyczące omawianego zagadania opublikowali Perry i wsp. [8] w „New England Journal of Medicine” z 16 marca 2017 roku. Przedstawili wyniki badania randomizowanego trzeciej fazy, które objęło 562 chorych w wieku powyżej 65 lat, randomizowanych w stosunku 1:1 do skróconej radioterapii w dawce 40 Gy podawanej w ciągu 3 tygodni lub do analogicznego schematu napromieniania skojarzonego jednocześnie z chemioterapią temozolomidem, kontynuowaną następnie przez 12 miesięcy. Mediana wieku chorych biorących udział w badaniu wyniosła 73 lata (zakres 65–90 lat), a wiek 70,6% z nich przekraczał 70 lat. Pierwszorzędowy punkt końcowy, mediana OS, wyniosła 9,3 miesiąca (95% CI 8,3–10,3) w ramieniu otrzymującym radiochemioterapię oraz 7,6 miesiąca (95% CI 7,0–8,4) w grupie otrzymującej wyłącznie radioterapię,

co odpowiadało HR 0,67 (95% CI 0,56–0,80;  $p < 0,001$ ). Osiągnięty efekt pozostawał widoczny także po uwzględnieniu czynników ryzyka w modelu regresji Coxa, z analogiczną wartością HR 0,67 (95% CI 0,56–0,80;  $p < 0,001$ ). Korzyść z radiochemioterapii była wyraźniej zaznaczona w grupie chorych w wieku powyżej 70 lat, natomiast nie zaobserwowano przewagi radiochemioterapii w grupie chorych w wieku 65–70 lat (HR 0,93; 95% CI 0,68–1,27). Wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji także przemawiały na korzyść leczenia skojarzonego (mediana PFS 5,3 miesiąca w porównaniu z 3,9 miesiąca w ramieniu z samodzielną radioterapią, co odpowiadało HR 0,50) (95% CI 0,41–0,60;  $p < 0,001$ ). Wydłużenie przeżycia całkowitego obserwowano niezależnie od statusu metylacji promotora MGMT, niemniej korzyść z dodania temozolomidu była wyraźniejsza w przypadku stwierdzenia metylacji MGMT (HR 0,53; 95% CI 0,38–0,73;  $p < 0,001$ ). Zgodnie z przewidywaniami, dodanie temozolomidu do radioterapii było związane z częstszym występowaniem hematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3. i 4. stopniu, jednak odsetek śmiertelności zależnej od leczenia był jednakowy w obu ramionach. W ocenie jakości życia nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy porównywanymi ramionami. Jediną różnicą na korzyść samodzielnej radioterapii było mniejsze nasilenie nudności oraz zaparć.

Przedstawione wyniki stanowią podstawę do uznania radiochemioterapii ze skróconym czasem napromieniania za standardowe leczenie chorych na glejaka wielopostaciowego w wieku ponad 70 lat. Największą korzyść z leczenia skojarzonego odnoszą chorzy z metylacją promotora MGMT i w praktyce klinicznej ważną kwestią pozostaje ekspozycja tej grupy chorych na temozolomid. Istotnym aspektem badania jest fakt, że leczenie skojarzone, mimo zwiększonego ryzyka zdarzeń niepożądanych, nie wiązało się z pogorszeniem jakości życia chorych. Właściwie zastosowana radiochemioterapia przekłada się prawdopodobnie na istotną klinicznie korzyść dla starszych chorych na glejaka wielopostaciowego.

## Piśmiennictwo

1. Rittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D. i wsp. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*; 389: 255–265.
2. Haas N.B., Manola J., Uzzo R.G. i wsp. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet*; 387: 2008–2016.
3. Ravaud A., Motzer R.J., Pandha H.S. i wsp. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 2246–2254.
4. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Bassi C. i wsp. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 1073–1081.
5. Neoptolemos J.P., Palmer D.H., Ghaneh P. i wsp. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 1011–1024.
6. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. i wsp. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl. J. Med.* 2005; 352: 987–996.
7. Malmström A., Grønberg B.H., Marosi C. i wsp. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 916–926.
8. Perry J.R., Laperriere N., O’Callaghan C.J. i wsp. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl. J. Med.* 2017; 376: 1027–1037.