

Maciej Kawecki

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:Kawecki M. Current literature review. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 311–315. DOI: 10.5603/OCP.2017.0041.

Należy cytować wersję pierwotną.

Niejednoznaczna rola bewacyzumabu w leczeniu chorych na nawrotowego glejaka wielopostaciowego — wyniki badania III fazy EORTC 26101

Możliwości leczenia chorych na glejaka wielopostaciowego nie zmieniły się istotnie od czasu wprowadzenia chemioterapii opartej na temozolomidzie [1] [patrz doniesienie o elektromagnetycznych polach terapeutycznych (TTFs, *tumour treating fields*) w dalszej części artykułu]. Leczenie w przypadku nawrotów glejaka wielopostaciowego stanowi wyjątkowe wyzwanie, zwłaszcza biorąc pod uwagę brak powszechnie uznanego standardu postępowania. Możliwości leczenia zależą od dostępności substancji czynnych, miejscowych standardów oraz od sytuacji klinicznej i obejmują ponowne podawanie temozolomidu, monoterapię pochodnymi nitrozomocznika (takimi jak lomustyna i fotemustyna), monoterapię bewacyzumabem lub polichemioterapię, jak np. schemat PCV (prokarbazyna, lomustyna i winkrystyna). Niemniej nie wykazano istotnej poprawy przeżycia całkowitego w randomizowanych badaniach III fazy dla żadnej z wymienionych opcji terapeutycznych. W badaniach wczesnej fazy wykazano obiecującą aktywność bewacyzumabu, przeciwciała monoklonalnego hamującego czynnik wzrostu śródbłonna naczyń typu A (VEGF-A, *vascular endothelial growth factor A*), zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z pochodnymi nitrozomocznika. W badaniu II fazy BELOB [2], porównującym bewacyzumab z lomustyną oraz z ich połączeniem, stwierdzono lepsze wyniki u chorych poddanych leczeniu skojarzonemu w porównaniu z każdą z monoterapii. Dodatkowo w badaniu tym wykazano gorsze wyniki u chorych otrzymujących wyłącznie bewacyzumab w porównaniu z chorymi otrzymującymi wyłącznie lomustynę, co negowało dotychczasowe doniesienia o aktywności bewacyzumabu stosowanego w monoterapii. Nowo opublikowane wyniki badania III fazy przynoszą nowe dane dotyczące roli bewacyzumabu w leczeniu chorych na nawrotowego glejaka wielopostaciowego.

W listopadzie 2017 roku w „*New England Journal of Medicine*” (NEJM) Wick i wsp. [3] opublikowali wyniki badania EORTC 26101, randomizowanego badania III fazy porównującego monoterapię lomustyną [w dawce 110 mg na m² powierzchni ciała (BSA, *body-surface area*) podawaną co 6 tygodni] z połączeniem lomustyny

(w dawce 90 mg na m² BSA co 6 tygodni, z możliwym zwiększeniem dawki do 110 mg w razie braku hematologicznych działań niepożądanych) i bewacyzumabu (podawanego w dawce 10 mg na kilogram masy ciała co 2 tygodnie). Chorzy włączeni do badania musieli mieć potwierdzoną progresję glejaka przynajmniej 3 miesiące po zakończeniu radiochemioterapii. Obecność mutacji dehydrogenazy izocytrynianowej (IDH, *isocitrate dehydrogenase*) oraz metylacji promotora metylotransferazy O⁶-metyloguaninowej DNA (MGMT, *O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase*) była oceniana centralnie. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie całkowite. Do badania włączono 437 chorych, randomizowanych w stosunku 2:1 do leczenia połączeniem lomustyny z bewacyzumabem lub do podawania lomustyny w monoterapii. Osiągnięta mediana przeżycia całkowitego była podobna w obu ramionach badania i wynosiła 9,1 miesiąca [95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 8,1–10,1] w ramieniu skojarzonego podawania leków oraz 8,6 miesiąca (95% CI 7,6–10,4) w ramieniu monoterapii lomustyną, co odpowiada ryzyku względnemu (HR, *hazard ratio*) 0,95 (95% CI 0,74–1,21; p = 0,65). Niemniej stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji w grupie chorych otrzymujących lomustynę i bewacyzumab (4,2 miesiąca; 95% CI 3,7–4,3) w porównaniu z grupą otrzymującą wyłącznie lomustynę (1,5 miesiąca; 95% CI 1,5–2,5), przy HR wynoszącym 0,49 (95% CI 0,39–0,61; p < 0,001). Odsetek odpowiedzi wyniósł 41,5% (95% CI 35,5–47,8) u chorych leczonych metodą skojarzoną oraz 13,9% (95% CI 8,6–20,8) w grupie leczonych wyłącznie lomustyną. Działania niepożądane każdego stopnia wystąpiły u 63,6% oraz 53,1% chorych otrzymujących, odpowiednio, połączenie lomustyny z bewacyzumabem i monoterapię lomustyną. Odsetek poważnych działań niepożądanych (stopnie 3.–5.) był wyższy w grupie poddanej leczeniu skojarzonemu (odpowiednio, 38,5% względem 9,5%). Działania niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u 0,7% chorych w ramieniu monoterapii lomustyną (1 przypadek) oraz u 1,8% chorych w ramieniu skojarzonym

(5 przypadków). Wskaźniki jakości życia zależnej od zdrowia były porównywalne w obu badanych ramionach, z wyłączeniem niższych wartości wskaźnika funkcjonowania społecznego w grupie chorych otrzymujących łącznie lomustynę i bewacyzumab (81 vs. 66; $p = 0,001$). Niemniej czas do pogorszenia stopnia sprawności był istotnie dłuższy w ramieniu leczenia skojarzonego w porównaniu z ramieniem kontrolnym (odpowiednio 12,4 i 6,7 tygodnia; $p < 0,001$). Metylacja promotora MGMT była czynnikiem prognostycznym związanym z wyraźnie dłuższą medianą przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego w przypadku stwierdzenia metylacji. Nie stwierdzono natomiast różnicy pomiędzy badanymi ramionami w zależności od statusu MGMT. Po progresji nowotworu u 53% chorych w ramieniu skojarzonym i 65,9% chorych w ramieniu kontrolnym zastosowano dalsze linie leczenia. Należy włączyć w to 35,5% chorych z ramienia kontrolnego otrzymujących bewacyzumab po niepowodzeniu leczenia lomustyną w monoterapii.

Biorąc pod uwagę negatywne wyniki opisywanego badania EORTC 26101, obecna rola bewacyzumabu w leczeniu nawrotowego glejaka wielopostaciowego pozostaje niejasna. Pomimo wydłużenia czasu wolnego

od progresji, zwiększenia odsetka odpowiedzi oraz korzystnych wyników w zakresie czasu wolnego od pogorszenia stopnia sprawności połączenie lomustyny i bewacyzumabu nie może zostać uznane jednoznacznie za standard postępowania. Brak wpływu na przeżycie całkowite, co jest najistotniejszym punktem końcowym badań klinicznych w onkologii, oraz istotny wzrost ryzyka poważnych działań niepożądanych stanowią istotne argumenty na niekorzyść leczenia skojarzonego. Decyzja o rozpoczęciu leczenia skojarzonego bewacyzumabem i lomustyną wymaga więc uważnego rozważenia wszystkich za i przeciw. Uwzględniając gorsze wyniki uzyskane w monoterapii bewacyzumabem w porównaniu z monoterapią lomustyną [2], obecnie leczenie bewacyzumabem można potencjalnie rozważać po niepowodzeniu podawania pochodnych nitrozomocznika. Potwierdzono znaczenie lomustyny jako wartościowej opcji terapeutycznej u większości chorych z nawrotowym glejakiem wielopostaciowym. Jednocześnie jest ona prawdopodobnie najlepszym wyborem z punktu widzenia efektywności kosztowej. Niestety, określenie optymalnego schematu leczenia chorych na nawrotowego glejaka wielopostaciowego pozostaje sprawą otwartą i wymaga dalszych badań.

Korzystny wpływ pembrolizumabu na wskaźniki jakości życia w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego, PD-L1 dodatniego raka niedrobnokomórkowego płuca — dodatkowe wyniki z badania KEYNOTE-024

Wprowadzenie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (*check-point inhibitors*) zrewolucjonizowało leczenie w przypadku różnych nowotworów litych, w tym niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC, *non-small cell lung cancer*). Inhibitory zarówno PD-1, jak i PD-L1 wykazują aktywność w drugiej linii leczenia chorych na płaskonabłonkowe i gruczołowe NSCLC. Pembrolizumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko PD-1, skutkuje także poprawą przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego, w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, w pierwszej linii leczenia chorych na NSCLC z obecnością ekspresji PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworowych (badanie KEYNOTE-024 [4]). Różnica w przeżyciu całkowitym pozostała istotna pomimo wysokiego odsetka chorych otrzymujących pembrolizumab po progresji po chemioterapii. Ponadto leczenie pembrolizumabem wiązało się z niższym odsetkiem działań niepożądanych zależnych od leczenia. Odsetek działań niepożądanych o nasileniu 3–5 był niższy o blisko 50%. Wpływ większej skuteczności i korzystniejszego profilu bezpieczeństwa na jakość życia chorych leczonych pembrolizumabem został oceniony w opublikowanej niedawno analizie.

Brahmer i wsp. [5] przedstawili wyniki oceny jakości życia chorych biorących udział w badaniu KEYNOTE-024 w pracy z dnia 9 listopada 2017 roku, opublikowanej na łamach „The Lancet Oncology”. Badanie objęło ponad 300 chorych na miejscowo zaawansowane lub przerzutowe NSCLC, niepoddanych uprzednio leczeniu systemowemu (154 chorych w ramieniu pembrolizumabu oraz 151 chorych w ramieniu chemioterapii). Ocena jakości życia obejmowała dolegliwości zgłaszane przez chorych [w systemie *patient reported outcomes* (tzw. PROs)], uzyskane w dniu 1. każdego z pierwszych 3 cykli, a następnie w 9-tygodniowych odstępach lub w razie zakończenia leczenia. Formularze oceny jakości życia użyte w badaniu objęły kwestionariusz *European Organisation for The Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 items (QLQ-C30)*, kwestionariusz *EORTC Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 items (QLQ-LC13)* oraz kwestionariusz *European Quality of Life 5 Dimensions-3 Level (EQ-5D-3L)*. Dwoma podstawowymi ocenianymi punktami końcowymi były zmiany pomiędzy rozpoczęciem a 15. tygodniem leczenia w domenie globalnego stanu zdrowia/jakości życia (QHS/QOL, *global health status/quality-of-life*) kwestionariusza QLQ-C30 oraz

czas do pogorszenia złożonej oceny uwzględniającej kaszel, ból w klatce piersiowej oraz duszności w kwestionariuszu QLQ-LC13. Większość chorych biorących udział w badaniu wypełniła wszystkie 3 oceniane kwestionariusze, rozpoczynając leczenie. Odsetek chorych z dostępnymi wynikami oceny jakości życia w 15. tygodniu był dość wysoki i sięgnął 80%. Większość brakujących danych dotyczyła chorych z progresją choroby, leczeniem przerwanych na skutek działań niepożądanych lub na skutek zgonu. Zmiana pomiędzy rozpoczęciem a 15. tygodniem leczenia w domenie QHS/QOL QLQ-30 była istotnie korzystniejsza w grupie chorych otrzymujących pembrolizumab [poprawa wyników względem wyjściowych o 6,9 (95% CI 3,3–10,6) punktu] niż w grupie chorych otrzymujących chemioterapię [pogorszenie wyników o 0,9 (95% CI –4,8–3,0) punktu]. Oznaczało to różnicę najmniejszych kwadratów średnich wynoszącą 7,8 punktu (95% CI 2,9–12,8; nominalna wartość $p = 0,002$). Analogicznie, czas do pogorszenia złożonej oceny kaszlu, bólu w klatce oraz duszności w kwestionariuszu QLQ-LC13 był istotnie dłuższy w ramieniu immunoterapii — mediana nie osiągnięta (95% CI 8,5–nie osiągnięto) w porównaniu z medianą 5 miesięcy (95% CI 3,6–nie osiągnięto) dla

chorych otrzymujących odpowiednio pembrolizumab i chemioterapię (HR 0,66; 95% CI 0,44–0,98; nominalna wartość p w teście dwustronnym $p = 0,029$). Ponadto większość ocen pozostałych domen jakości życia również była korzystniejsza w ramieniu pembrolizumabu, choć w większości przypadków różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej.

Przedstawione wyżej wyniki, uwzględniając wcześniej opublikowane dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu z badania KEYNOTE-024 [4], stanowią ważny argument przemawiający za uznaniem pembrolizumabu za standard leczenia pierwszej linii chorych na zaawansowanego NSCLC z ekspresją PD-L1 wynoszącą przynajmniej 50%. Nawet istotna statystycznie poprawa przeżycia całkowitego może być rozczarowująca, jeżeli towarzyszy jest zła jakość życia chorych. Z tej perspektywy wydaje się, że immunoterapia posiada istotną przewagę nad chemioterapią oraz, w przypadku takich nowotworów jak jasnokomórkowy rak nerki, nad leczeniem ukierunkowanym molekularnie. Jednakże wysokie koszty związane z immunoterapią mogą być uznane za specyficzny rodzaj „toksyczności” dla systemów opieki zdrowotnej, niewykrywalnej, niestety, w ocenie jakości życia.

Wyniki badania III fazy IMvigor221 — remis pomiędzy chemioterapią i immunoterapią w leczeniu chorych na zaawansowanego, opornego na pochodne platyny raka urotelialnego

Pomimo stosunkowo niewielkiego postępu w leczeniu chorych na przerzutowego raka urotelialnego na przestrzeni ostatnich dwóch dekad wprowadzenie w ciągu ostatnich kilku lat immunoterapii znacznie zmieniło możliwości terapeutyczne w tym nowotworze. Obecnie kilka różnych inhibitorów PD-1 oraz PD-L1 zostało zaakceptowanych do leczenia w przypadku raka urotelialnego przez *Food and Drug Administration* (FDA) w Stanach Zjednoczonych oraz przez *European Medicines Agency* (EMA) na terenie Unii Europejskiej. Immunoterapia stanowi cenną opcję terapeutyczną w pierwszej linii leczenia chorych niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na cisplatinie oraz w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu chemioterapii. Niemniej obecnie tylko w przypadku jednej cząsteczki, pembrolizumabu, wykazano korzystny wpływ na przeżycie całkowite w badaniu III fazy obejmującym chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na platynie [6]. Niedawno opublikowane nowe wyniki badania III fazy oceniającego inny inhibitor punktu kontrolnego w drugiej linii leczenia — przynoszą one nieco rozczarowujące wnioski.

Wyniki badania IMvigor221 zostały opublikowane 18 grudnia 2017 roku w „*The Lancet Oncology*” przez

Powles i wsp. [7]. IMvigor221 był badaniem III fazy z randomizacją, pozbawionym zaślepienia, którym objęto chorych na raka urotelialnego z progresją po chemioterapii z udziałem pochodnych platyny. Porównywano atezolizumab, inhibitor PD-L1 podawany w dawce 1200 mg co 3 tygodnie, ze standardową, wybraną przez lekarza prowadzącego, chemioterapią (winflunina, paklitaksel lub docetaksel). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie całkowite, analizowane na istotność statystyczną w hierarchicznym szeregu, najpierw w grupie chorych z obecną ekspresją PD-L1 w przynajmniej 5% komórek nowotworowych (grupa IC2/3), potem w grupie z ekspresją PD-L1 powyżej 1% (grupa IC1/2/3), a następnie w analizie populacji *intention-to-treat* (grupa ITT). Brak istotności statystycznej na każdym z etapów pośrednich wykluczał formalnie dalszą analizę. W badaniu wzięło udział 931 chorych, randomizowanych w stosunku 1:1 do obu badanych ramion. Około 2/3 chorych otrzymało wcześniej przynajmniej jedną linię leczenia systemowego z powodu progresji, a w około 1/3 byli to chorzy z nawrotem lub rozsiewem w mniej niż 12 miesięcy po zakończonym leczeniu okołoperacyjnym. Pierwszorzędowna analiza przeżycia całkowitego w grupie IC2/3 nie wykazała

różnicy pomiędzy badanymi ramionami — mediana przeżycia całkowitego 11,1 miesiąca (95% CI 8,6–15,5) w ramieniu atezolizumabu oraz 10,6 miesiąca (95% CI 8,4–12,2) w ramieniu chemioterapii, co odpowiada HR wynoszącemu 0,87 (95% CI 10,4—nie osiągnięto; $p = 0,41$). Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 23% (95% CI 15,6–31,9) oraz 21,6% (95% CI 14,5–30,2) dla, odpowiednio, atezolizumabu oraz chemioterapii. Czas trwania odpowiedzi w grupie IC2/3 był numerycznie dłuższy u chorych otrzymujących atezolizumab (15,9 miesiąca; 95% CI 10,4—nie osiągnięto) niż u chorych otrzymujących chemioterapię (8,3 miesiąca; 95% CI 5,6–13,2). Negatywne wyniki analizy w populacji IC2/3 wykluczyły formalną analizę w populacjach IC1/2/3 oraz ITT. Niemniej analiza eksploracyjna w grupie ITT wykazała granicznie istotną różnicą w przeżyciu całkowitym, 8,6 miesiąca (95% CI 7,8–9,6) w grupie chorych otrzymujących atezolizumab i 8 miesięcy (95% CI 7,2–8,6) w grupie otrzymujących chemioterapię, co odpowiada HR 0,85 (95% CI 0,73–0,99). Dodatkowe analizy biomarkerów wykazały poprawę przeżycia całkowitego związaną z zastosowaniem atezolizumabu w grupie z wysokim (mediana lub powyżej) obciążeniem mutacyjnym nowotworu (*tumor mutational burden*) — 11,3 miesiąca (95% CI 8,7–13,2) dla atezolizumabu vs. 8,3 miesiąca (95% CI 7,2–10,4) dla chemioterapii, przy HR 0,68 (95% CI 0,51–0,90), w odróżnieniu od wyników w grupie chorych z niskim (poniżej mediany) obciążeniem mutacyjnym nowotworu — 8,3 miesiąca (95% CI 6,4–9,8) dla atezolizumabu vs. 8,1 miesiąca (95% CI 6,2–10,4) dla chemioterapii, przy HR 1,00 (95% CI 0,75–1,32). Korzyść z zastosowania atezolizumabu była jeszcze wyraźniejsza w grupie chorych z wysokim obciążeniem mutacyjnym nowotworu oraz ekspresją

PD-L1 w stopniu IC2/3. Odsetki działań niepożądanych zależnych od leczenia oraz działań niepożądanych w stopniu 3. i 4. były niższe w grupie atezolizumabu w porównaniu z grupą chemioterapii. Nie stwierdzono nowych ani niespodziewanych immunologicznych działań niepożądanych. W ocenie jakości życia większość ocenianych domen była numerycznie lepsza w grupie chorych otrzymujących atezolizumab, jednak czas do pogorszenia dolegliwości był w większości przypadków podobny w obu ramionach badania.

Negatywne wyniki badania IMvigor221 stoją w pewnej sprzeczności z pozytywnymi wynikami badania KEYNOTE-045 [6], zwłaszcza biorąc pod uwagę porównywalne populacje chorych. Kwestia, dlaczego jeden inhibitor immunologicznych punktów kontrolnych wykazuje istotną poprawę w zakresie przeżycia całkowitego, a inny nie, stanowi wyzwanie dla obecnego sposobu rozumienia immunoterapii nowotworów. Pytanie, czy wynika to z różnic w projektach badań klinicznych, odmienności w rekrutowanych populacjach chorych, innych metod oznaczania ekspresji PD-1/PD-L1 czy po prostu różnic aktywności cząsteczek, pozostaje bez jednoznacznej odpowiedzi. Jednakże warto zwrócić uwagę na fakt, że szerszy dostęp do inhibitorów PD-1 lub PD-L1 stosowanych następowo w kolejnych liniach leczenia może stanowić istotne zakłócenie w ocenie różnic w przeżyciach całkowitych w obecnie prowadzonych badaniach. Niemniej biorąc pod uwagę całość dostępnych danych na temat efektywności inhibitorów punktów kontrolnych w leczeniu chorych na zaawansowanego raka urotelialnego po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, należy przyznać, że inhibitory PD-1 i PD-L1 stanowią obecnie standard postępowania w tej sytuacji klinicznej.

Elektromagnetyczne pola terapeutyczne — nowa opcja w leczeniu chorych z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym

Jak wspomniano we wcześniejszym doniesieniu, ostatnia dekada przyniosła niewiele istotnych nowości w leczeniu chorych na glejaka wielopostaciowego. Maksymalna, bezpieczna resekcja guza, o ile możliwe, z następową radiochemioterapią i leczeniem uzupełniającym temozolomidem stanowi niezmienny standard postępowania od 2005 roku [1]. Liczne nowe możliwości terapeutyczne, takie jak hamowanie angiogenezy lub immunoterapia szczepionkami peptydowymi, nie wykazały poprawy przeżycia całkowitego, zarówno we wczesnych, jak i kolejnych etapach leczenia. Niemniej opublikowane w 2015 roku doniesienia wstępne na temat skuteczności elektromagnetycznych pól terapeutycznych (TTFs, *tumour-treating fields*) zwróciły uwagę na tę nową metodę postępowania [8]. Elektromagnetyczne pola terapeutyczne są zmiennymi polami elektrycznymi

o pośredniej częstotliwości (200 kHz), dostarczonymi za pomocą przekaźników umieszczonych na skórze głowy. Wytworzone pola elektromagnetyczne zaburzają funkcję wrzeciona kariokinetycznego, blokują podział komórki i mogą indukować apoptozę. Opublikowane niedawno wyniki potwierdzają skuteczność TTFs w leczeniu chorych na glejaka wielopostaciowego.

Stupp i wsp. [9] opublikowali w wydaniu JAMA z dnia 19 grudnia 2017 roku wyniki badania III fazy porównującego połączenie TTFs i leczenia uzupełniającego temozolomidem z wyłącznym podawaniem temozolomidu. Do badania włączano chorych, którzy ukończyli jednoczesną radiochemioterapię i kwalifikowali się do dalszego leczenia uzupełniającego. Elektromagnetyczne pola terapeutyczne dostarczano przez minimum 18 godzin na dobę wraz ze standardowym podawaniem

temozolomidu w dawce 150–200 mg/m² przez 5 dni w cyklach co 28 dni. Długość leczenia temozolomidem mogła wynosić od 6 do 12 cykli, zależnie od lokalnego standardu. Leczenie TTFs mogło być stosowane do drugiej progresji radiologicznej lub maksymalnie przez 24 miesiące. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od progresji, a drugorzędowym przeżycie całkowite. Do badania włączono 695 chorych, poddanych randomizacji w stosunku 2:1 do ramienia TTFs i temozolomidu lub wyłącznie temozolomidu. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 40 miesięcy pierwszorzędowy punkt końcowy został spełniony. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 6,7 miesiąca (95% CI 6,1–8,1) w ramieniu TTFs oraz 4 miesiące (95% CI 3,8–4,4) w ramieniu monoterapii temozolomidem, co odpowiadało HR wynoszącemu 0,63 (95% CI 0,52–0,76; $p < 0,001$). W grupie chorych otrzymujących TTFs stwierdzono także dłuższą medianę przeżycia całkowitego, wynoszącą 20,9 miesiąca (95% CI 19,3–22,7) w porównaniu z 16 miesiącami (95% CI 14,0–18,4) w grupie otrzymujących wyłączną chemioterapię (HR 0,63; 95% CI 0,53–0,76; $p < 0,001$). Odsetek przeżyć 5-letnich wyniósł 13% (95% CI 9–18) w ramieniu TTFs oraz tylko 5% (95% CI 2–11) w ramieniu monoterapii temozolomidem ($p < 0,001$). Korzystny wpływ TTFs na czas wolny od progresji oraz przeżycie całkowite pozostał istotny we wszystkich analizowanych podgrupach chorych, włączając w to chorych z i bez metylacji promotora MGMT. Odsetek działań niepożądanych był porównywalny w obu ramionach badania,

uwzględniając średnio dłuższy czas trwania leczenia w grupie chorych otrzymujących skojarzenie TTFs i temozolomidu. Działanie niepożądane charakterystyczne dla TTFs, miejscowy odczyn skórny, było niewielkie do umiarkowanego w większości przypadków i jedynie u 2% chorych osiągnęło 3. stopień nasilenia. Także oceniana jakość życia była lepsza w grupie chorych otrzymujących TTFs. Objęło to, między innymi, wydłużenie czasu do 6-punktowego spadku w ocenie *Mini-Mental State Examination* oraz czasu do 10-punktowego spadku stopnia sprawności w skali Karnofskiego.

Przedstawione powyżej dane są pierwszymi od dekady wynikami badania III fazy wykazującymi istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego w grupie chorych z glejakiem wielopostaciowym. Elektromagnetyczne pola terapeutyczne stanowią nową, cenną opcję w leczeniu chorych na glejaki, uzupełniając dotychczas dostępne metody. Liczne trwające badania oceniają skuteczność TTFs także w nowotworach innych niż glejak wielopostaciowy, a co najmniej interesujące wyniki uzyskano w przypadku raka trzustki. Wyzwaniem może się jednak stać upowszechnienie stosowania dość złożonej metody, jaką jest TTFs, poza warunkami badania klinicznego. Obecnie kombinacja TTFs z temozolomidem może zostać uznana za jeden ze standardów leczenia uzupełniającego u chorych na glejaka wielopostaciowego po zakończonej jednoczesnej radiochemioterapii — przynajmniej do czasu kolejnego przełomowego badania, oby szybciej, niż za kolejną dekadę.

Piśmiennictwo

1. Wick W, Stupp R, Beule AC, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352(10): 987–996, doi: [10.1056/NEJMoa043330](https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330), indexed in Pubmed: 15758009.
2. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AME, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(9): 943–953, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70314-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70314-6), indexed in Pubmed: 25035291.
3. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(20): 1954–1963, doi: [10.1056/NEJMoa1707358](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707358), indexed in Pubmed: 29141164.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1823–1833, doi: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774), indexed in Pubmed: 27718847.
5. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(12): 1600–1609, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30690-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30690-3), indexed in Pubmed: 29129441.
6. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017; 376(11): 1015–1026, doi: [10.1056/NEJMoa1613683](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613683), indexed in Pubmed: 28212060.
7. Powles T, Durán I, Heijden Mv, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet.* 2017, doi: [10.1016/s0140-6736\(17\)33297-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)33297-x), indexed in Pubmed: 28753897.
8. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015; 314(23): 2535–2543, doi: [10.1001/jama.2015.16669](https://doi.org/10.1001/jama.2015.16669), indexed in Pubmed: 26670971.
9. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017; 318(23): 2306–2316, doi: [10.1001/jama.2017.18718](https://doi.org/10.1001/jama.2017.18718), indexed in Pubmed: 29260225.