

BADANIE KLINICZNE

Wynik leczenia pacjentów z nawracającym glejakiem wielopostaciowym: retrospektywna analiza obejmująca więcej ośrodków

Myra E. Van Linde¹ • Cyrillo G. Brahm^{1,2} • Philip C. de Witt Hamer³ • Jaap C. Reijneveld⁴ • Anna M.E. Bruynzeel⁵ • W. Peter Vandertop³ • Peter M. van den Ven⁶ • Michiel Wagemakers⁷ • Hiske L. van der Weide⁸ • Roelien H. Enting⁹ • Annemiek M. E. Walenkamp² • Henk M. W. Verheul¹

Otrzymano: 9 stycznia 2017 / Przyjęto: 13 lipca 2017 / Opublikowano online: 20 lipca 2017

© Autor(zy) 2017. Artykuł ten jest publikacją z otwartym dostępem

Abstrakt Glejak wielopostaciowy (glioblastoma multiforme – GBM) powszechnie nawraca ze złym rokowaniem. Oceniliśmy skuteczność standardowych strategii leczenia dla pacjentów z nawracającym glejakiem wielopostaciowym (recurrent GBM - rGBM). Z dwóch ośrodków w Holandii oceniono retrospektywnie 299 pacjentów z rGBM po terapii pierwszego rzutu, zdiagnozowanych w okresie pomiędzy rokiem 2005 i 2014. Określono cztery różne strategie leczenia: terapia ogólnoustrojowa (systemic - SYST), powtórne napromienianie (re-irradiation - RT), ponowna resekcja po której przeprowadzana jest terapia adjuwantowa (SURG) i najlepsza terapia wspomagająca (best supportive care - BSC). Mediana czasu przeżycia całkowitego OS dla wszystkich pacjentów wynosiła 6,5 miesiąca, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (z wyłączeniem pacjentów otrzymujących najlepszą terapię wspomagającą BSC) wynosiła 5,5 miesiąca. Starszy wiek, zmiany wieloogniskowe i stosowanie sterydów były w znaczący sposób związane z krótszym czasem przeżycia. Po korekcie pod kątem czynników zakłócających, pacjenci poddawani leczeniu ogólnoustrojowemu SYST (34,8%) i terapii SURG (18,7%) mieli znacznie dłuższy okres przeżycia niż pacjenci otrzymujący najlepszą terapię wspierającą BSC (39,5%), odpowiednio 7,3 i 11,00 w porównaniu z 3,1 miesiąca [HR 0,46 ($p<0,001$) i 0,36 ($p<0,001$)]. Mediana czasu przeżycia dla pacjentów otrzymujących terapię RT (7,0%) wynosiła 9,2 miesiąca, jednak nie różniła się ona znacząco od pacjentów otrzymujących terapię BSC ($p=0,068$). Pacjenci otrzymujący terapię SURG w porównaniu z SYST mieli dłuższy czas przeżycia wolny od progresji PFS (odpowiednio 9,0 w porównaniu z 4,3 miesiąca; $p<0,001$), jednak nie zaobserwowano różnicy w czasie przeżycia całkowitego OS. Po korektach z uwzględnieniem czynników zakłócających, pacjenci z rGBM wybrani do leczenia przy wykorzystaniu SURG lub SYST przeżywali znacznie dłużej niż pacjenci, których wybrano do terapii BSC w oparciu o parametry kliniczne. Wartość ponownej operacji w porównaniu ze strategiami leczenia ogólnoustrojowego wymaga dalszego zbadania.

Słowa kluczowe Nawracający glejak wielopostaciowy • Strategie terapii • Skuteczność terapii • Przeżywalność

Myra E. van Linde, Cyrillo G. Brahm mieli równy wkład w tę pracę.

Elektroniczne materiały uzupełniające Wersja online tego artykułu (doi: 10.1007/s11060-017-2564-z) zawiera materiały uzupełniające, które dostępne są dla uprawnionych użytkowników.

Wstęp

Glejak wielopostaciowy (GBM) to najczęściej spotykany i agresywny pierwotny guz mózgu u dorosłych. Standardowe leczenie dla pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem GBM obejmuje maksymalną resekcję chirurgiczną, po której następuje pooperacyjne napromieniowanie z towarzyszącą i adjuwantową terapią przy użyciu temozolomidu [1]. Pomimo tego leczenia, nawrót jest prawie nieunikniony i rokowanie pozostaje złe z medianą czasu przeżycia równą 12 – 15 miesięcy [2]. W czasie nawrotu, opcje leczenia są ograniczone do niedużych działań. W związku z tym, nie istnieje powszechnie przyjęty standard opieki dla nawracającego glejaka GBM (rGBM).

W przypadku nawrotu, powszechnie sugerowane jest leczenie ogólnoustrojowe, z czego najczęściej stosowane są pochodne nitrozomocznika (np. lomustyna). Jednak skuteczność terapii opartej na pochodnych nitrozomocznika jest ograniczona, biorąc pod uwagę współczynnik przeżycia wolnego od progresji na poziomie 6 miesięcy u 19% i współczynnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie poniżej 10% [3]. Niestety bewacyzumab nie poprawia czasu przeżycia całkowitego zarówno u nowo zdiagnozowanych jak i w sytuacji nawracającego glejaka rGBM [4-9]. Powtórne podanie temozolomidu zbadano w wielu próbach klinicznych w różnych harmonogramach z mieszanymi wynikami [10-12]. Ostatnie wyniki sugerują jednak, że pacjenci z nawracającym nowotworem zmetylowanym promotorem metylotransferazą DNA O⁶-metyloguaniny (MGMT) mogą skorzystać z powtórnego podania temozolomidu [13].

Niektórzy pacjenci z rGBM poddawani są ponownemu napromieniowaniu, co może spowodować lokalną kontrolę choroby u pewnej części pacjentów [14-18]. Jednak to podejście nie zawsze jest możliwe z powodu zagrożeń związanych ze skumulowaną neurotoksycznością.

W czasie nawrotu tylko mała liczba pacjentów z dobrze zlokalizowanymi nowotworami kwalifikuje się do ponownej resekcji. Pomimo tego, że w kilku badaniach wykazano korzyści wynikające z resekcji nowo zdiagnozowanego glejaka, korzyści związane z ponowną resekcją pozostają nieokreślone [19, 20]. Chociaż nie istnieją porównawcze badania randomizowane, ostatnie sprawozdania sugerują potencjalną korzyść z ponownej resekcji przy akceptowalnym wskaźniku komplikacji [21-23].

Ponieważ żadna z terapii nawrotu nie jest bardziej korzystna niż inne, leczenie opiera się na preferencjach konkretnego ośrodka i indywidualnej charakterystyce pacjentów, takiej jak wiek, stan sprawności, lokalizacja guza, czas do nawrotu i stosowanie kortykosteroidu [24, 25]. Celem niniejszej analizy retrospektywnej jest ocena obecnie stosowanych strategii leczenia dla pacjentów z rGBM, aby uzyskać lepszy wgląd w ich potencjalne korzyści i optymalne podejście.

Materialy i metody

Wybór pacjentów i gromadzenie danych

Niniejsze badanie zostało zatwierdzone przez niezależną komisję bioetyczną w Ośrodku Uniwersytetu Medycznego VU w Amsterdamie (VUMC). Pozwolenie na wykorzystanie anonimowych danych pacjentów udzielone zostało przez niezależne działy badawcze VUMC i Ośrodka Uniwersytetu Medycznego w Groningen (UMCG).

Retrospektywnie zgromadziliśmy kliniczne dane pacjentów leczonych w VUMC i UMCG, dwóch specjalistycznych ośrodkach medycznych leczenia guzów mózgu w Holandii. Badanie objęło pacjentów w wieku 18 lat i starszych z rGBM po leczeniu pierwszego rzutu od stycznia 2005. do grudnia 2014. Aby

zbadać korzyści związane z ponowną resekcją w czasie nawrotu, uwzględniono tylko pacjentów z resekcją podczas początkowej prezentacji. Ponadto, pacjenci powinni mieć co najmniej zakończoną chemioradioterapię po resekcji pierwszego rzutu. Kryteria wykluczenia to pacjenci z glejakami o niskim stopniu złośliwości lub glejakami anaplastycznymi, wtórnym glejakiem, przerzutami do mózgu lub innymi zmianami w mózgu. Wyłączeni zostali również pacjenci z niewystarczającymi udokumentowanymi danymi lub nieodpowiednią kontrolą lekarską.

Pacjenci spełniający wymagania zostali pogrupowani zgodnie ze swoim leczeniem: terapia ogólnoustrojowa (SYST), chirurgiczna resekcja po której następuje terapia ogólnoustrojowa i/lub ponowne napromieniowanie (SURG), ponowne napromieniowanie (RT) i najlepsza terapia wspierająca (BSC). Proces identyfikacji i kwalifikacji zilustrowany został na Rys. 1.

Wyniki

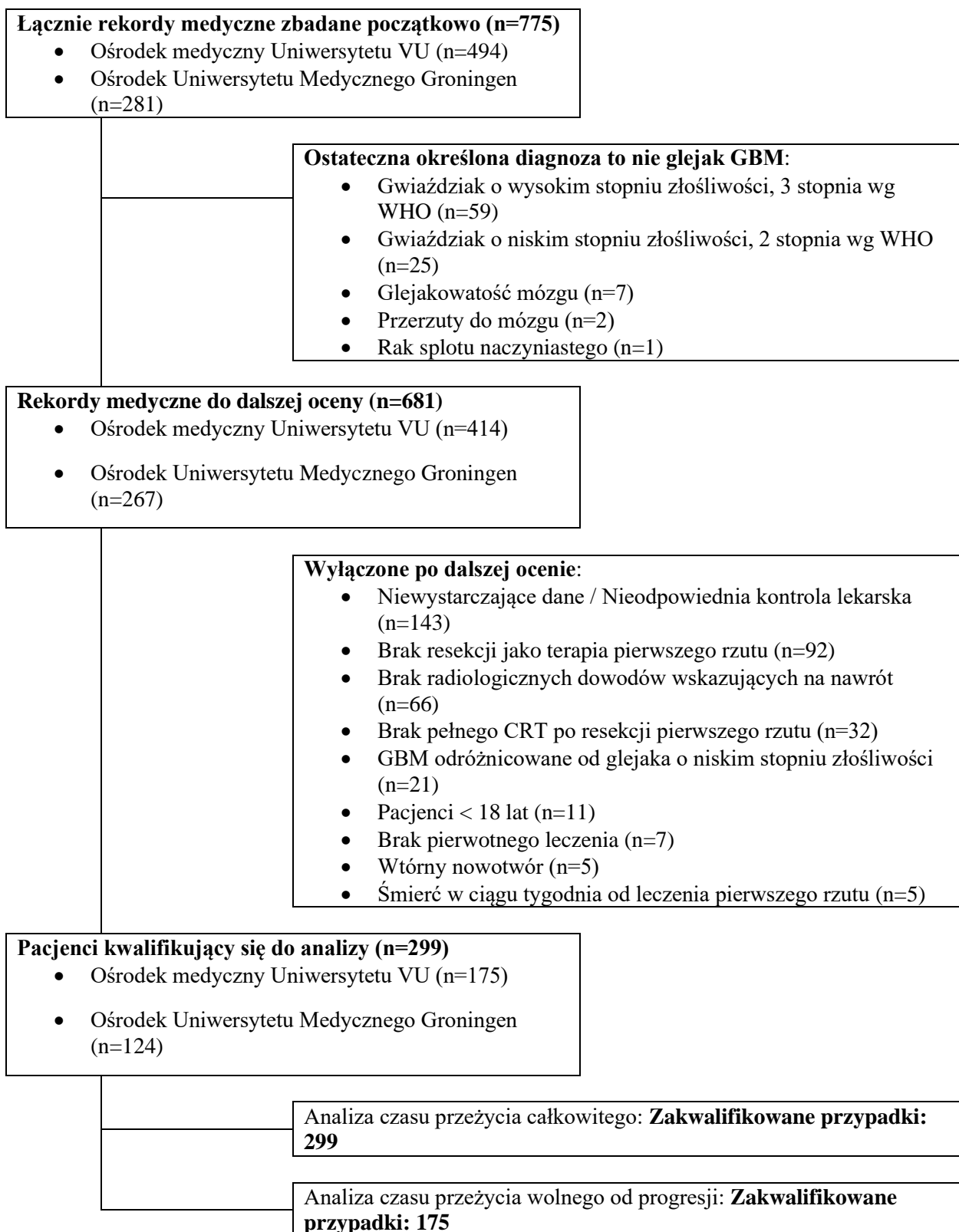
Czas przeżycia całkowitego (overall survival – OS) jest definiowany jako czas od obiektywnego nawrotu nowotworu do śmierci lub uznawany za ucięty po zakończeniu kontroli lekarskiej. Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) jest definiowany jako czas od obiektywnego nawrotu nowotworu do klinicznego lub radiologicznego dowodu progresji, śmierci, lub uznawany za ucięty po zakończeniu kontroli lekarskiej.

Zmienne kliniczne

Wybór terapii uwzględniony został w naszych analizach w celu zbadania jego związku z czasem przeżycia. Wiek, płeć, zasięg guza, zakres początkowej resekcji zmian ze wzmocnieniem kontrastowym, stan sprawności według skali Karnofsky'ego i skali ECOG, zastosowanie kortykosteroidu i czas do nawrotu, zdefiniowy jako czas od daty operacji w czasie diagnozy do daty obiektywnego nawrotu nowotworu, również zostały uwzględnione w tych analizach w celu zbadania ich związku z czasem przeżycia i korekty pod kątem ewentualnego efektu zakłócającego. W naszych analizach zbadany został również ewentualny wpływ interakcji pomiędzy tymi zmiennymi klinicznymi a wyborem terapii. Ośrodki terapii uwzględnione zostały w analizach jako podstawa.

Analiza statystyczna

Różnice pomiędzy grupami terapii ocenione zostały przy użyciu ogólnego testu zgodności chi-kwadrat dla danych kategorycznych, testu Kruskala-Wallisa ANOVA dla danych porządkowych i ciągłych, oraz testu log-rank dla danych uciętych czas-do-zdarzenia. Testy post hoc z poprawką Bonferroniego przeprowadzone zostały, aby ocenić różnice przy porównaniu par pomiędzy grupami terapii w przypadku znaczącego ogólnego wpływu pomiędzy grupami terapii. Metoda Kaplana-Meiera wykorzystana została do obliczenia mediany czasu przeżycia OS i PFS oraz wykreślenia krzywych czasu przeżycia. Model proporcjonalnego hazardu Cox'a wykorzystany został jako analiza jednoczynnikowa do wyznaczania znaczących różnic pomiędzy grupami terapii, po czym przeprowadzona została wieloczynnikowa analiza regresji Cox'a w celu dokonania korekty pod kątem czynników zakłócających i ewentualnych wpływów interakcji. Ponadto współczynniki ryzyka (hazard ratio – HR) dla grup terapii i zmiennych klinicznych zostały obliczone i przedstawione z przedziałami ufności 95%. Ośrodki terapii uwzględnione zostały jako podstawa w analizie regresji Cox'a. Do wszystkich analiz statystycznych wykorzystano program IBM SPSS Statistics, wersja 22.



Rys. 1 Schemat przepływu

Wyniki

Pacjenci

Łącznie 681 pacjentów z GBM zostało początkowo zidentyfikowanych w obu ośrodkach. Po przejrzeniu rekordów w naszych analizach uwzględniono 299 kwalifikujących się pacjentów. Głównymi powodami wyłączenia były niewystarczająco udokumentowane dane (21,0%), brak resekcji przy początkowej prezentacji (13,5%) lub brak udokumentowanego nawrotu (9,7%).

Charakterystyki pacjentów podsumowane zostały w Tabeli 1. Wszyscy pacjenci zakończyli chemioradioterapię podczas leczenia pierwszego rzutu. Grupy terapii różniły się znacząco pod względem wieku pacjentów, ze średnim wiekiem 62 lat dla pacjentów w grupie BSC, w porównaniu z wiekiem 56 lat w grupie SURG i 59 lat w grupach SYST i RT (ogólnie $p = 0,041$). Jednak testy post hoc z korektą Bonferroniego nie wykazały konkretnych par grup terapii, które się znacząco różniły. Procent mężczyzn nie różnił się znacząco pomiędzy grupami terapii ($p = 0,106$). Współczynnik pełnych początkowych resekcji ze wzmocnieniem kontrastowym był znacznie wyższy w grupie SURG w porównaniu z grupą BSC (post hoc $p < 0,001$). Czas do nawrotu znacznie różnił się pomiędzy grupami terapii (ogólnie $p < 0,001$). Test post hoc wykazał znacznie krótszy czas do nawrotu dla pacjentów w grupie BSC, mediana 263 dni, w porównaniu z 376 dniami w grupie SYST, 474 dniami w grupie SURG i 554 dniami w grupie RT (post hoc $p < 0,001$). Stan sprawności ECOG i KPS znacznie różnił się pomiędzy grupami terapii (ogólnie $p < 0,001$). Analizy post hoc wykazały gorsze wskaźniki sprawności w grupach BSC w porównaniu z wszystkimi innymi grupami terapii (post hoc $p < 0,001$). Wskaźniki sprawności pomiędzy grupami SYST, SURG i RT nie różniły się znacząco. Ponadto, kortykosteroidy były częściej stosowane w grupie BSC w porównaniu z innymi grupami (post hoc $p \leq 0,001$). Co więcej, pacjenci w grupie SURG stosowali kortykosteroidy rzadziej w porównaniu z pacjentami w grupie SYST (post hoc $p = 0,003$). Średnia dawka kortykosteroidu w grupie SYST, 4 mg/dzień, była znacznie mniejsza niż średnia dawka w grupie BSC (6 mg/dzień; post hoc $p = 0,003$). Leki przeciwpadaczkowe były również stosowane na podobnych poziomach we wszystkich grupach terapii (ogólnie $p = 0,445$).

Wyniki leczenia dla wszystkich pacjentów

Na Rys. 2 przedstawione zostały krzywe czasu przeżycia dla OS (A) i PFS (B) dla różnych grup terapii. Ponieważ dane z kontroli lekarskiej (np. ocena radiologiczna) dla pacjentów z najlepszą terapią wspomagającą były niedostępne, zostali oni wyłączeni z naszej analizy PFS. PSF i OS były znacząco różne dla grup terapii po stratyfikacji dla obu ośrodków leczenia (test log rank; $p < 0,001$).

Po zakończeniu naszej kontroli, 7 pacjentów (6,7%) w grupie SYST, 10 pacjentów (17,9%) w grupie SURG, 2 pacjentów (9,5%) w grupie RT i 3 pacjentów (2,5%) w grupie BSC wciąż żyło. Mediana czasu przeżycia całkowitego OS w grupie BSC wynosiła 3,1 miesiąca (95% CI 2,6-3,5 miesiąca) w porównaniu z 7,3 miesiąca (95% CI 6,0-8,5 miesiąca) w grupie SYST, 11,0 miesięcy (95% CI 8,2-13,8 miesiąca) w grupie SURG i 9,2 miesiąca (95% CI 6,6-11,8) w grupie RT.

W Tabeli 2 współczynniki ryzyka (hazard ratio - HR) śmierci opisane zostały do naszej analizy OS przy użyciu jednoczynnikowego i wieloczynnikowego modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a ze stratyfikacją dla ośrodka leczenia. W naszej analizie jednoczynnikowej czas przeżycia całkowitego znacząco różnił się pomiędzy ramionami leczenia (ogólnie $p < 0,001$), z dłuższym czasem OS w grupie SYST, SURG i RT w porównaniu z grupą BSC (post hoc $p < 0,001$ dla wszystkich grup). Ponadto, wszystkie analizy jednoczynnikowe wieku, płci, zasięgu guza, zakresu początkowej resekcji, stanu sprawności, czasu do nawrotu i zastosowania sterydów, wykazały znaczące powiązania z czasem przeżycia całkowitego (odpowiednio $p = 0,029$, $p = 0,001$, $p = 0,002$, $p = 0,017$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ i $p < 0,001$). W związku z tym, te

zmienne kliniczne zostały uwzględnione jako współzmiennie w naszym wieloczynnikowym modelu Cox'a w celu dokonania korekty pod względem ewentualnego skutku zakłócającego. Analiza jednoczynnikowa lokalizacji guza (np. zmiany czołowe, ciemieniowe, skroniowe lub potyliczne) pokazała brak znaczącej korelacji z czasem przeżycia, i w związku z tym została wyłączona z naszych analiz wieloczynnikowych ($p=0,100$). Po korekcie z uwzględnieniem czynników zakłócających, pacjenci w grupie SYST i grupie SURG nadal mieli znaczący przedłużony czas przeżycia w porównaniu z grupą BSC ze skorygowanymi wskaźnikami ryzyka 0,46 (odpowiednio 95% CI 0,33-0,66; $p<0,001$) i 0,36 (95% CI 0,23-0,58; $p<0,001$). Korzyść w odniesieniu do czasu przeżycia dla grupy ponownego napromieniowania w porównaniu z BSC nie była znacząco różna po korekcie pod kątem czynników zakłócających (HR = 0,60; 95% CI 0,34-1,04; $p=0,068$). Oprócz tych ustaleń, nie było znaczącej różnicy w czasie przeżycia pomiędzy grupą SURG i SYST ($p=0,241$). Żadna z naszych zmiennych klinicznych nie miała wpływu interakcji z wyborem terapii na czas przeżycia.

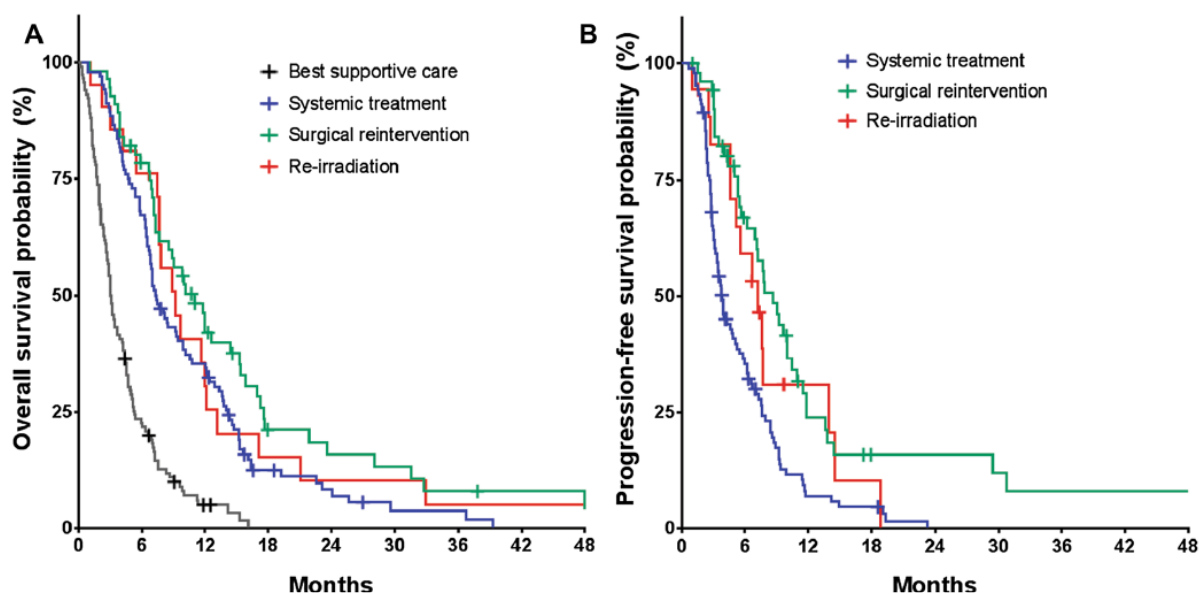
W oparciu o 175 pacjentów z grup SYST, SURG i RT uwzględnionych w naszych analizach PFS, 1 pacjent (1,0%) w grupie SYST, 6 pacjentów (10,7%) w grupie SURG i 1 pacjent (4,8%) w grupie RT nie mieli dowodów na progresję po zakończeniu naszej kontroli. Dla 12 ze 167 pacjentów, którzy wykazali progresję (7,2%), data progresji została określona jako data śmierci. Mediana PFS dla pacjentów w grupie SYST wynosiła 4,3 miesiąca (95% CI 3,0-5,6 miesiąca) w porównaniu z 9,0 miesiącami (95% CI 6,8-11,3 miesiąca) w grupie SURG i 7,7 miesiąca (95% 1,8-13,5 miesiąca) w grupie RT.

Tabela 1 Demograficzna i kliniczna charakterystyka wszystkich pacjentów

| Czynnik | Całkowita populacja w badaniu (n=299) | | | | Wartość P |
|---------------------------|---------------------------------------|---|---------------------------------|--|-----------|
| | Terapia ogólnoustrojowa (n=104) | Ponowna interwencja chirurgiczna (n=56) | Ponowne napromieniowanie (n=21) | Najlepsza terapia wspomagająca (n=118) | |
| Wiek (lata) | | | | | 0,041 |
| Średni | 56 | 55 | 57 | 60 | |
| Mediana | 59 | 56 | 59 | 62 | |
| Zakres | 19-77 | 26-74 | 26-71 | 21-85 | |
| Wiek (liczba) | | | | | 0,511 |
| ≤ 50 | 26 (25,0%) | 18 (32,1%) | 5 (23,8%) | 23 (19,5%) | |
| 51-65 | 55 (52,9%) | 27 (48,2%) | 10 (47,6%) | 59 (50,0%) | |
| > 65 | 23 (22,1%) | 11 (19,6%) | 6 (28,6%) | 36 (30,5%) | |
| Płeć (liczba) | | | | | 0,106 |
| Mężczyźni | 71 (68,3%) | 43 (76,8%) | 10 (47,6%) | 78 (66,1%) | |
| Kobiety | 33 (31,7%) | 13 (23,2%) | 11 (52,4%) | 40 (33,9%) | |
| Lokalizacja guza (liczba) | | | | | 0,182 |
| Płat czołowy | 28 (26,9%) | 21 (37,5%) | 6 (28,6%) | 39 (33,1%) | |
| Płat ciemieniowy | 17 (16,3%) | 5 (8,9%) | 4 (19,0%) | 12 (10,2%) | |
| Płat potyliczny | 6 (5,8%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 3 (2,5%) | |
| Płat skroniowy | 22 (21,2%) | 16 (28,6%) | 7 (33,3%) | 25 (21,2%) | |
| Więcej płatów | 30 (28,8%) | 13 (23,2%) | 2 (9,5%) | 34 (28,8%) | |
| Inne | 1 (1,0%) | 1 (1,8%) | 2 (9,5%) | 5 (4,2%) | |
| Zakres guza (liczba) | | | | | 0,257 |
| Pojedynczy płat | 74 (71,2%) | 43 (76,8%) | 19 (90,5%) | 84 (71,2%) | |
| Więcej płatów | 30 (28,8%) | 13 (23,2%) | 2 (9,5%) | 34 (28,8%) | |

| | | | | | |
|--|------------|------------|------------|------------|--------|
| Zakres początkowej resekcji (liczba) | | | | | 0,004 |
| Pełna | 27 (26,0%) | 23 (41,1%) | 4 (19,0%) | 20 (16,9%) | |
| Niepełna | 67 (64,4%) | 26 (46,4%) | 15 (71,4%) | 93 (78,8%) | |
| Nieznany | 10 (9,6%) | 7 (12,5%) | 2 (9,5%) | 5 (4,2%) | |
| Wspomagające cykle z użyciem temozolomidu (liczba) | | | | | <0,001 |
| Średnia | 6 | 5 | 5 | 4 | |
| Mediana | 6 | 6 | 6 | 5 | |
| Zakres | 1-6 | 0-12 | 0-6 | 0-12 | |
| Stan sprawności Karnofsky'ego | | | | | <0,001 |
| 100-90 | 42 (40,4%) | 25 (44,6%) | 7 (33,3%) | 4 (3,4%) | |
| 80-70 | 49 (47,1%) | 29 (51,8%) | 10 (47,6%) | 37 (31,4%) | |
| 60-50 | 11 (10,6%) | 2 (3,6%) | 4 (19,6%) | 39 (33,1%) | |
| 40-30 | 2 (1,9%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 38 (32,2%) | |
| Stan sprawności ECOG (liczba) | | | | | <0,001 |
| 0 | 39 (37,5%) | 20 (35,7%) | 6 (28,6%) | 3 (2,5%) | |
| 1 | 53 (51,0%) | 30 (53,6%) | 11 (52,4%) | 35 (29,7%) | |
| 2 | 9 (8,7%) | 6 (10,7%) | 4 (19,0%) | 37 (31,4%) | |
| 3 | 3 (2,9%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 43 (36,4%) | |
| Czas do nawrotu (dni) | | | | | <0,001 |
| Średni | 459 | 595 | 598 | 323 | |
| Mediana | 376 | 474 | 554 | 263 | |
| Zakres | 113-2097 | 71-1540 | 259-1733 | 59-1453 | |
| Zastosowanie sterydów (liczba) | | | | | <0,001 |
| Tak | 61 (58,7%) | 18 (32,1%) | 11 (52,4%) | 94 (79,7%) | |
| Nie | 42 (40,4%) | 35 (62,5%) | 10 (47,6%) | 17 (14,4%) | |
| Nieznane | 1 (1,0%) | 3 (5,4%) | 0 (0,0%) | 7 (5,9%) | |
| Dzienna dawka steroidów (mg) | | | | | 0,018 |
| Średnia | 5 | 6 | 5 | 6 | |
| Mediana | 4 | 6 | 5 | 6 | |
| Zakres | 1-12 | 0-12 | 1-16 | 1-20 | |
| Zastosowanie leków przeciwpadaczkowych (liczba) | | | | | 0,445 |
| Tak | 58 (55,8%) | 34 (60,7%) | 11 (52,4%) | 73 (61,9%) | |
| Nie | 46 (44,2%) | 20 (35,7%) | 9 (42,9%) | 43 (36,4%) | |
| Nieznane | 0 (0,0%) | 2 (3,6%) | 1 (4,8%) | 2 (1,7%) | |
| Zakres drugiej resekcji (liczba) | | | | | |
| Pełna | - | 16 (28,6%) | - | - | |
| Niepełna | - | 40 (71,4%) | - | - | |

| | | | | | |
|--|------------|------------|---|---|-------|
| Terapia ogólnoustrojowa przy nawrocie (liczba) | | | | | 0,032 |
| Lomustyna | 42 (40,4%) | 18 (39,1%) | - | - | |
| Lomustyna + bewacyzumab | 13 (12,5%) | 0 (0,0%) | - | - | |
| Temozolomid | 14 (13,5%) | 13 (28,3%) | - | - | |
| Bewacyzumab | 9 (8,7%) | 1 (2,2%) | - | - | |
| PCV | 11 (10,6%) | 5 (10,9%) | - | - | |
| Inne | 15 (14,4%) | 9 (19,6%) | | | |



Rys. 2 Krzywe Kaplana-Meiera czasu przeżycia całkowitego **a** i przeżycia wolnego od progresji **b** dla wszystkich pacjentów

Opis:

Best supportive care – Najlepsza terapia wspomagająca

Systemic treatment – Terapia ogólnoustrojowa

Surgical reintervention – Ponowna interwencja chirurgiczna

Re-irradiation – Ponowne napromieniowanie

Overall survival probability – Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego

Progression-free survival probability – Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji

Znaczną różnicę w czasie przeżycia wolnego od progresji zauważono pomiędzy grupami terapii (ogólnie $p < 0,001$); patrz Tabela uzupełniająca S1). Pacjenci w grupie SURG mieli przedłużony czas przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z pacjentami w grupie SYST, lecz nie w porównaniu z pacjentami otrzymującymi ponowne napromieniowanie (odpowiednio post hoc $p < 0,001$ i $p = 0,176$). Różnica w porównaniu z SYST pozostała znacząca po korekcie pod względem czynników zakłócających ze skorygowanym współczynnikiem ryzyka HR równym 0,37 (95% CI 0,23-0,59; $p < 0,001$). Jednak czas PFS nie różnił się pomiędzy grupami SYST i RT ($p = 0,390$).

Tabela 2 Model proporcjonalnego hazardu Cox'a dla czasu przeżycia całkowitego po korekcie pod kątem czynników zakłócających

| Czynnik | Populacja objęta badaniem (n=299) Liczba zdarzeń/ liczba pacjentów | HR (95% CI) | Wartość P |
|-------------------------------------|--|-------------------|-----------|
| Analiza jednoczynnikowa | | | |
| Grupy terapii | | | <0,001 |
| Najlepsza terapia wspomagająca | 113/118 | 1 | |
| Terapia ogólnoustrojowa | 97/104 | 0,31 (0,23-0,42) | |
| Ponowna interwencja chirurgiczna | 46/56 | 0,20 (0,13-0,29) | |
| Ponowne napromieniowanie | 19/21 | 0,28 (0,17-0,46) | |
| Analiza wieloczynnikowa | | | |
| Grupy terapii | | | <0,001 |
| Najlepsza terapia wspomagająca | 113/118 | 1 | |
| Terapia ogólnoustrojowa | 97/104 | 0,46 (0,33-0,66) | |
| Ponowna interwencja chirurgiczna | 46/56 | 0,36 (0,23-0,58) | |
| Ponowne napromieniowanie | 19/21 | 0,60 (0,34-1,04) | |
| Wiek | - | 1,01 (1,00-1,02) | 0,019 |
| Płeć | | | 0,002 |
| Mężczyźni | 192/202 | 1 | |
| Kobiety | 83/97 | 0,64 (0,49-0,85) | |
| Zasięg guza | | | 0,002 |
| Jeden płąt | 201/220 | 1 | |
| Więcej płatów | 74/79 | 1,57 (1,18-2,10) | |
| Zakres początkowej resekcji | | | 0,878 |
| Niepełna | 185/201 | 1 | |
| Pełna | 67/74 | 1,98 (0,73-1,32) | |
| Odstęp czasu wolny od nawrotu (dni) | - | 0,999 (0,999-1,0) | 0,048 |
| Skala sprawności ECOG | | | 0,124 |
| 0 | 57/68 | 1 | |
| 1 | 119/129 | 1,24 (0,86-1,81) | |
| 2 | 55/56 | 1,61 (1,01-2,58) | |
| 3 | 44/46 | 1,83 (1,06-3,16) | |
| Zastosowanie sterydów | | | 0,001 |
| Nie | 87/104 | 1 | |
| Tak | 179/184 | 1,85 (1,33-2,59) | |

Wyniki dotyczące konkretnego ośrodka

W Tabeli 3 podsumowano dane pacjentów odpowiednio do danych grup terapii i wyników dotyczących mediany czasu przeżycia według ośrodka terapii. W VUMC znacznie więcej pacjentów poddanych zostało ponownej resekcji przed terapią adjuwantową (25,7 w porównaniu z 8,9%; $p<0,001$), a w UMCG znacznie więcej pacjentów poddanych zostało ponownemu napromieniowaniu (14,5 w porównaniu z 1,7%; $p<0,001$). Mediana czasu przeżycia całkowitego OS była podobna dla obu ośrodków, 5,8 miesiąca (95%

CI 4,6-7,0 miesiąca) w porównaniu z 7,1 miesiąca (95% CI 6,5-7,7 miesiąca) odpowiednio w VUMC i UMCG ($p=0,398$; patrz Rysunek uzupełniający S1). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji PFS w VUMC wynosiła 5,5 miesiąca (95% CI 3,9-7,0) w porównaniu z 6,2 miesiąca (95% CI 4,5-7,9) w UMCG.

Analiza podgrup: pacjenci podlegający chemioradioterapii pooperacyjnej i terapii adjuwantowej przy użyciu temozolomidu

Analizy podgrup przeprowadzone zostały u pacjentów, którzy zakończyli chemioradioterapię i co najmniej sześć cykli wspomagających przy użyciu temozolomidu po maksymalnej resekcji chirurgicznej (tzn. protokół Stupp'a). Wyniki dotyczące czasu przeżycia były prawie porównywalne dla tej jednorodnej podgrupy 199 pacjentów (patrz Rysunek uzupełniający S2A i 2B; Tabele uzupełniające S2 i S3). Jednak ważnym ustaleniem było to, że pacjenci, którzy wypełnili protokół Stupp'a w grupie RT mieli przedłużony czas przeżycia w porównaniu z grupą BSC, nawet po korekcie pod kątem czynników zakłócających. Nie zauważono różnicy statystycznej pomiędzy grupami terapii SYST, SURG i RT.

Tabela 3 Wyniki dotyczące konkretnych ośrodków

| Czynnik | Całkowita populacja w badaniu (n=299) | | |
|--|---------------------------------------|---|----------------------------------|
| | Ośrodek medyczny VU | Ośrodek Groningen Uniwersytetu Medycznego | Oba ośrodki |
| Proporcja pacjentów (liczba) | 175/299 (58,5%) | 124/299 (41,5%) | 299/299 (100%) |
| Grupy terapii (liczba) | | | |
| Najlepsza terapia wspomagająca | 66 (37,7%) | 52 (41,9%) | 118 (39,5%) |
| Terapia ogólnoustrojowa | 61 (34,9%) | 43 (34,7%) | 104 (34,8%) |
| Ponowna interwencja chirurgiczna | 45 (25,7%) | 11 (8,9%) | 56 (18,7%) |
| Ponowne napromieniowanie | 3 (1,7%) | 18 (14,5%) | 21 (7,0%) |
| Mediana OS dla wszystkich pacjentów (95% CI) | 5,8 miesiąca [4,6-7,0 miesiąca] | 7,1 miesiąca [6,5-7,7 miesiąca] | 6,5 miesiąca [5,7-7,4 miesiąca] |
| Mediana OS, z wyłączeniem najlepszej terapii wspomagającej (95% CI) | 7,7 miesiąca [6,0-9,3 miesiąca] | 10,0 [6,8-13,2 miesiąca] | 8,5 miesiąca [6,9-10,1 miesiąca] |
| Mediana PFS, z wyłączeniem najlepszej terapii wspomagającej (95% CI) | 5,5 miesiąca [3,9-7,0 miesiąca] | 6,2 miesiąca [4,5-7,9 miesiąca] | 5,5 miesiąca [4,4-6,5 miesiąca] |

Dyskusja

W tej analizie retrospektywnej obecnie stosowanych terapii drugiego rzutu przedstawiamy lepszy wgląd w kliniczne wyniki pacjentów z rGBM. Czas przeżycia całkowitego OS pomiędzy różnymi strategiami leczenia (tzn. terapia ogólnoustrojowa, ponowne napromieniowanie lub ponowna interwencja chirurgiczna po której przeprowadzana jest terapia adjuwantowa) nie różniły się znacząco. Tak jak spodziewano się na podstawie innych analiz, starszy wiek, zakres guza obejmujący więcej płatów i zastosowanie sterydów były w znaczący sposób związane z krótszym czasem przeżycia. Dodatkowo, pacjenci z rGBM poddawani terapii SYST i SURG mieli znacząco dłuższy czas przeżycia w porównaniu z pacjentami otrzymującymi terapię BSC. Korzyści związane z przeżyciem w grupie RT w porównaniu z grupą BSC nie różniły się znacząco od pacjentów poddanych terapii BSC, co może wynikać z małej wielkości grupy. Jednak analiza podgrup pacjentów stosujących protokół Stupp'a wykazała korzystne wyniki w zakresie czasu przeżycia

dla pacjentów RT w porównaniu z grupą BSC. Nie wykryto żadnej korzyści w grupie SURG związanej z czasem przeżycia w porównaniu z grupą SYST, ale pacjenci poddawani terapii SURG w porównaniu z SYST mieli przedłużony czas PFS. Te ustalenia zgodne są z wynikami poprzednich badań, w których wyniki leczenia porównano z najlepszą terapią wspomagającą [25, 26].

Nasze wyniki poruszają pewne ważne kwestie do dalszych badań. Po pierwsze, to czy należy przeprowadzać ponowną resekcję czy nie przed terapią adjuwantową, taką jak terapia ogólnoustrojowa czy ponowne napromieniowanie, wymaga dalszej oceny perspektywicznej w celu lepszego określenia rzeczywistych korzyści. W kilku innych badaniach retrospektywnych odnotowano przedłużony czas przeżycia pacjentów z rGBM po drugiej operacji [21-23, 27, 28] lub brak korzyści w zakresie czasu przeżycia po ponownej resekcji w przypadku nawrotu [25, 29, 30]. W naszej analizie, przedłużony czas PFS zaobserwowano u pacjentów w grupie SURG w porównaniu z pacjentami w grupie SYST (9,0 w porównaniu z 4,3 miesiącami). Niezależnie od tego, nie zaobserwowano żadnej różnicy statystycznej w czasie przeżycia całkowitego OS u pacjentów poddanych ponownej resekcji przed terapią adjuwantową w porównaniu z pacjentami z samą terapią ogólnoustrojową. W związku z tym, bardzo interesujące jest dokładne ustalenie w perspektywicznej próbie do jakiego stopnia można zwiększyć czas przeżycia poprzez ponowną resekcję i jak wpłynęłoby to na jakość życia (quality of life – QoL) pacjentów z rGBM. Do czasu, gdy dostępne staną się znacząco lepsze opcje terapii, dane dotyczące jakości życia mają kluczowe znaczenie we wspólnym podejmowaniu decyzji dla pacjentów z taką niekorzystną diagnozą.

Obecnie nie ma żadnej standardowej strategii terapii dla pacjentów z rGBM. Z powodu tego braku powszechnie przyjętego standardu, występują krajowe i międzynarodowe różnice pomiędzy podejściami do terapii różnych ośrodków leczenia. W naszych analizach porównaliśmy wyniki różnych strategii terapii stosowanych w dwóch ośrodkach uniwersytetów medycznych, obu wyspecjalizowanych w multidyscyplinarnym leczeniu nowotworów mózgu. Pomimo pewnych różnic w strategiach terapii zależnych od konkretnych ekspertów (SURG w porównaniu z RT), nasza analiza nie wykazała znaczącej różnicy w czasie przeżycia pacjentów żadnego z tych ośrodków.

Jest to jedna z niewielu analiz retrospektywnych przeprowadzonych w ostatnim czasie, w której strategię wieloczynnikową wykorzystano do określenia wyników terapii różnych procedur leczenia dla dużej grupy pacjentów z nawracającym glejakiem. Jednak ta niewielka liczba dostępnych analiz retrospektywnych nie porównywała wyników różnych terapii ratunkowych do najlepszej terapii wspomagającej [31, 32]. Ponadto, terapia ogólnoustrojowa drugiego rzutu w tych badaniach obejmowała w większości lub wyłącznie ponowne zastosowanie temozolomidu, podczas gdy większość pacjentów w naszej analizie (48,7%) otrzymywało pochodne nitrozomocznika, najpowszechniej stosowane środki chemioterapeutyczne drugiego rzutu dla rGBM.

Ważnym ograniczeniem w analizie wyników terapii pacjentów z rGBM jest to, że charakterystyki pacjentów zwykle nie rozkładają się równomiernie na grupy terapii. Jest to nieuniknione i wynika głównie z tego, że takie zmienne jak wiek, stan sprawności i zasięg guza wpływają na podejmowanie decyzji terapeutycznych w praktyce klinicznej. W związku z tym, pacjenci poddawani resekcji chirurgicznej mają zwykle lepszy stan sprawności i rzadziej stosują kortykosteroidy. W naszej analizie wieloczynnikowej na ile to możliwe dokonaliśmy korekty tych odpowiednich zmiennych klinicznych pod kątem czynników zakłócających. Jednak pewien stopień stronniczości wyboru jest nieunikniony, a w związku z tym nasze wyniki należy interpretować z pewną ostrożnością. Innym ograniczeniem jest to, że nie były oceniane dane dotyczące charakterystyki cząsteczkowej, takie jak stan metylacji MGMT. Niestety, status promotora MGMT w tej grupie pacjentów nie jest rutynowo testowany w Holandii z powodu jego minimalnej ważności podczas podejmowania decyzji klinicznych. Stan metylacji MGMT może przewidywać reakcję na środki alkilujące i może mieć większą wartość prognostyczną niż stan sprawności lub inna charakterystyka guza [13, 33, 34].

W poprzednich raportach uwzględniani byli pacjenci z różnymi stopniami glejaka, takimi jak gwiaździak anaplastyczny (3 stopnia wg WHO) lub glejaki odróżniane od glejaka wyższego stopnia o niskim stopniu złośliwości (glejak wtórny). Z powodu częstszego występowania korzystnych mutacji, takich jak mutacje genów dehydrogenazy izocytrynianowej 1/2 (IDH1/2), prognoza i czas przeżycia dla tych pacjentów są trochę lepsze niż dla pacjentów z glejakiem de novo (pierwotnym) [35-37]. Aby zapobiec wpływowi heterogeniczności na analizę, wyłączyliśmy wszystkie inne rodzaje glejaka. Mogłoby to wyjaśnić trochę inne dane dotyczące przeżycia w porównaniu z innymi badaniami zajmującymi się wszystkimi diagnozami rGBM [29, 38].

Podsumowując, przeprowadziliśmy tutaj retrospektywną analizę wieloczynnikową oceniającą wyniki leczenia pacjentów z nawracającym glejakiem rGBM leczonych w dwóch ośrodkach uniwersytetów medycznych specjalizujących się w leczeniu nowotworów mózgu w okresie prawie 10 lat. Po korekcie pod kątem czynników zakłócających obejmujących starszy wiek, zmiany wieloogniskowe i zastosowanie sterydów, pacjenci z rGBM wybrani do leczenia przy użyciu SURG lub SYST przeżywali znacznie dłużej niż pacjenci, którzy zostali wybrani do terapii BSC w oparciu o parametry kliniczne. Dodatkowa wartość konkretnych terapii, takich jak sama ponowna resekcja, terapia ogólnoustrojowa czy ponowne napromieniowanie, pozostaje nieokreślona. Prawdziwa wartość ponownej operacji w porównaniu z terapią ogólnoustrojową, oraz to jak wpływa ona na jakość życia, wymagają dalszego rozpoznania w przyszłych badaniach randomizowanych w celu ustalenia w jakim stopniu ponowna resekcja może zwiększyć czas przeżycia. Ponadto, niewielkie korzyści z terapii drugiego rzutu dla pacjentów z rGBM wyraźnie wskazują na pilną potrzebę innowacyjnych strategii leczenia, które mają znaczący wpływ na ich jakość życia i czas przeżycia.

Podziękowania. HV jest członkiem komisji doradczej Erbitux (Merck). HV otrzymał również wynagrodzenie z Boehringer Ingelheim i Roche za prace w zakresie konsultacji/doradztwa. HV otrzymał fundusze na badania (poza tą pracą) od Amgen, Vitromics Healthcare, Immunovo BV, Roche, Novartis. Pozostali autorzy oświadczają, że nie mają nic do ujawnienia. AW otrzymał grant od Dutch Cancer Society (RUG 2011-5265) podczas prowadzenia tego badania i AW otrzymał finansowanie na badania (poza tą pracą) od firmy Novartis i Ipsen.

Otwarty dostęp Niniejszy artykuł jest rozprowadzany zgodnie z warunkami licencji międzynarodowej Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), która pozwala na nieograniczone użytkowanie, dystrybucję i powielanie za pomocą dowolnych mediów, o ile wskazany zostanie oryginalny autor(autorzy) i źródło, należy podać link do licencji Creative Commons i wskazać czy wprowadzono zmiany.