

# Jakość życia w onkologii w trakcie leczenia ukierunkowanego molekularnie chorych z rozpoznaniem rozsialego raka nerki

Quality of life in oncology in course of molecularly targeted therapy in patients diagnosed with metastatic renal-cell carcinoma

*dr n. med. Jakub Żołnierek<sup>1</sup>, prof. nadzw. dr hab. n. med. Piotr Wysocki<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *Klinika Nowotworów Układu Moczowego  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Demkow*

<sup>2</sup> *Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu  
Kierownik Oddziału: prof. nadzw. dr hab. n. med. Małgorzata Litwiniuk*



## STRESZCZENIE

Dzięki wprowadzeniu do praktyki klinicznej leków ukierunkowanych molekularnie w ostatnich latach dokonał się znaczący postęp w leczeniu farmakologicznym zaawansowanego raka nerki. Obecnie jest zarejestrowanych sześć preparatów należących do tej klasy. Kolejny oczekuje na rejestrację. Leki te zwiększają czas wolny od progresji choroby nowotworowej. Stosowane sekwencyjnie wydłużają też czas przeżycia całkowitego. Leczenie jest często długotrwałe. Choroba zyskuje status choroby przewlekłej. Nie dysponujemy molekularnymi czynnikami predykcyjnymi, a decyzje dotyczące wyboru konkretnej opcji opierają się na czynnikach klinicznych. Z tego względu szczególnego znaczenia nabierają profil toksyczności terapii i ściśle związana z nim jakość życia chorych z rozpoznaniem raka nerki.

Artykuł jest omówieniem metodyki badań poświęconych temu problemowi, sposobów zbierania i analizy danych oraz bieżącego stanu wiedzy na temat tego zagadnienia w kontekście terapii przyczynowej raka nerki z wykorzystaniem leków ukierunkowanych molekularnie.

**SŁOWA KLUCZOWE:** zaawansowany rak nerki, leczenie farmakologiczne, jakość życia, toksyczność

## ABSTRACT

Introduction of molecularly targeted agents into clinical practice has led to marked progress in pharmacotherapy of advanced renal cell carcinoma. There have been six drugs of the therapeutic class registered to date. Further registration is expected next year. Targeted therapy proved to prolong time to disease progression of renal cell cancer. If administered sequentially they prolong overall survival as well. The treatment usually tends to last. The disease gains status of chronic illness. Molecular predictive factors are not available and decisions regarding specific therapeutic choices are based on clinical factors. Due to all aforementioned the toxicity profile and related quality of life should be of special interest.

The article is the discussion of methodology of quality of life clinical trials, the data collection, data analysis and review of current knowledge regarding this issue in context of treatment of renal cell carcinoma based on molecularly targeted therapy.

**KEY WORDS:** advanced renal cell carcinoma, pharmacotherapy, quality of life, toxicity

## WPROWADZENIE

W ostatniej dekadzie dokonał się postęp w przyczynowym farmakologicznym leczeniu chorych z zaawansowanym lub rozlanym rakiem nerki. Stało się tak za sprawą leków ukierunkowanych molekularnie.

Leki te dowiodły swojej skuteczności w leczeniu tej choroby w aspekcie wydłużenia czasu do progresji choroby nowotworowej (PFS, *progression-free survival*), rzadziej – wydłużenia czasu całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*). Na przestrzeni ostatnich kilku lat przeprowadzono prospektywne, wielośrodkowe badania II i III fazy z randomizacją, które stanowiły podstawę do rejestracji sześciu leków (przedstawicieli tej klasy terapeutycznej), oraz opublikowano ich wyniki. Należą do nich inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI): sorafenib, sunitinib, pazopanib; humanizowane przeciwciało monoklonalne (mAb) o aktywności anti-VEGF (*vaso-epithelial growth factor*): bewacyzumab; oraz inhibitory serynowo-treoninowe (STKI) kompleksu mTOR: temsyrolimus i ewerolimus. W przyszłym roku oczekiwana jest w krajach Unii Europejskiej rejestracja kolejnego TKI – axitinibu.

Obecnie nie dysponujemy wynikami bezpośrednich porównań skuteczności omawianych leków.

Wybory dokonywane są przede wszystkim w oparciu o profil toksyczności dostępnych preparatów. Jako że samo leczenie systemowe raka nerki coraz częściej prowadzi się metodą terapii sekwencyjnej, a choroba powoli zyskuje status choroby przewlekłej, istotnego znaczenia nabiera ocena profilu bezpieczeństwa. Jest on mierzony typowo odsetkiem konkretnych działań niepożądanych, ich natężeniem, a zdarzenia kategoryzowane są jako ostre bądź przewlekłe czy późne. Ocena prowadzona w ten sposób nie mówi nic na temat czasu ich trwania ani przełożenia na szeroko pojęte zdrowie pacjenta. Taką możliwość daje dopiero ocena jakości życia (QoL, *quality of life*) chorych w trakcie prowadzonego leczenia przyczynowego.

Wymaga tego także ciągły postęp i dążenie do podwyższania standardów opieki onkologicznej. Jest to szczególne wyzwanie stojące przed specjalistami tej dziedziny medycyny. W myśl definicji World Health Organization (WHO) zdrowiem jest nie tylko brak choroby i związanych z nią deficytów, lecz także obecność „dobrostanu fizycznego, psychicznego i socjalnego” [1]. Jakość życia związana ze zdrowiem odnosi się zatem do wpływu tak choroby, jak i wdrożonego leczenia na ten dobrostan, i to w ocenie samego chorego.

Artykuł jest omówieniem tej problematyki w oparciu o dostępne dane – wyniki badań klinicznych z zastosowaniem dostępnych w dzisiejszej praktyce klinicznej leków nowej generacji.

## METODYKA BADAŃ NAD JAKOŚCIĄ ŻYCIA I INTERPRETACJA ICH WYNIKÓW W SKRÓCIE

Ocenę QoL w onkologii prowadzi się w ramach opisowych badań II fazy oraz badań fazy III. Ocena w tym przypadku ma swoje zalety, ale i ograniczenia [2].

Ocena QoL prowadzona w ramach badań II fazy jest przydatna do określenia wpływu konkretnej metody terapeutycznej na ten punkt końcowy. Może ona dostarczyć także informacji na temat specyficznych interwencji, które mogą pozytywnie wpłynąć na QoL chorych oraz pozwalają na przygotowania do szerszego zastosowania klinicznego konkretnej informacji dla pacjenta w przyszłości. Informacje te dotyczą wtedy zagrożeń i korzyści terapeutycznych płynących z proponowanego leczenia jeszcze przed jego podjęciem. Jako że z definicji badania te nie są badaniami porównawczymi, nie pozwalają na ocenę terapii konkurencyjnych względem siebie. Ponadto małe grupy chorych rekrutowanych do badań II fazy każą ostrożnie podchodzić do wyników oceny QoL – powinny one stanowić raczej dane generujące hipotezy badawcze weryfikowane poprzez badania prospektywne, a nie być podstawą do tworzenia rekomendacji. Zwykle nie pozwalają też odróżnić negatywnego wpływu na QoL prowadzonego leczenia i pozytywnego wpływu na ten parametr kontrolowania objawów wtórnych do choroby. Niemniej w przypadku wykazania aktywności leku przy jego niewielkiej toksyczności wyniki oceny QoL są stosunkowo łatwe do interpretacji.

Ocena QoL w ramach badań fazy III powinna być jednym z głównych punktów końcowych zapisanych w protokole. Pozwala ona na porównawczą ocenę efektywności weryfikowanych terapii. Ocena ta jest szczególnie ważna w dwóch sytuacjach [3]. Mianowicie wtedy, gdy przewidywana różnica wpływu ocenianych procedur terapeutycznych na czas przeżycia jest niewielka lub gdy spodziewany wpływ jednej z ocenianych strategii na przynajmniej jeden element składający się na QoL będzie istotny.

Typowe sytuacje stwarzające problem decyzyjny to takie, w których oceniana metoda badawcza nie wpływa pozytywnie na czas przeżycia chorych, ale wyraźnie poprawia ich jakość życia lub odwrotnie – zysk kliniczny w postaci wydłużenia czasu przeżycia jest wyraźny, jednocześnie istotnie maleje jakość życia pacjentów. W takim przypadku podjęcie decyzji o wyborze tej czy innej opcji terapeutycznej powinno zostać poprzedzone rzetelnym omówieniem z chorym potencjalnych korzyści i negatywnych stron terapii i wynikać z podjętego konsensusu [4]. Drugim sposobem jest próba zastosowania metod polegających na łącznej ocenie QoL oraz przewidywanego czasu przeżycia, takich jak QALY (*Quality-Adjusted Life Years*) lub Q-TWIST (*Quality-Adjusted Time*

*Without Symptoms and Toxicity*). W obu przypadkach ocena polega na przemnożeniu czasu przeżycia (parametr oceny skuteczności procedury terapeutycznej) przez punktową ocenę jakości życia (dokonaną przez samego chorego).

Narzędzia służące do oceny jakości życia muszą mieć określone cechy. Są nimi: powtarzalność (zdolność do generowania podobnych wyników w badaniach powtarzanych w podobnych warunkach), dokładność (precyzja, z jaką narzędzie mierzy cechę, którą ma badać), czułość (zdolność do wychwycenia w czasie różnic istotnych klinicznie) oraz łatwość interpretacji (zdolność generowania wyników możliwych do logicznej oceny i wnioskowania). Narzędzia mogą być instrumentami pomiarowymi ogólnymi lub specyficznymi.

Pierwsze z wyżej wymienionych są konstruowane do pomiaru każdego z istotnych aspektów jakości życia niezależnie od populacji (a więc i choroby), w której są wykorzystywane. Są dokładnymi i cechującymi się dużą powtarzalnością narzędziami pozwalającymi na opis i porównanie specyficznych efektów prowadzonego leczenia w różnych warunkach i w różnych badaniach klinicznych. Siłą rzeczy nie mogą jednak skupiać się na specyficznych aspektach QoL i nie są wystarczająco czułe. Ich kolejną wadą jest zwykle obszerność kwestionariuszy, których wypełnienie zabiera zwykle sporo czasu. Najczęściej stosowanymi kwestionariuszami ogólnymi są: SIP (*Sickness Impact Profile*), NHP (*Nottingham Health Profile*) oraz SF-36 (*Short Form-36 Health Survey*) [5]. Tego rodzaju narzędzia pomiarowe są przydatne w przypadku prowadzenia badań obserwacyjnych.

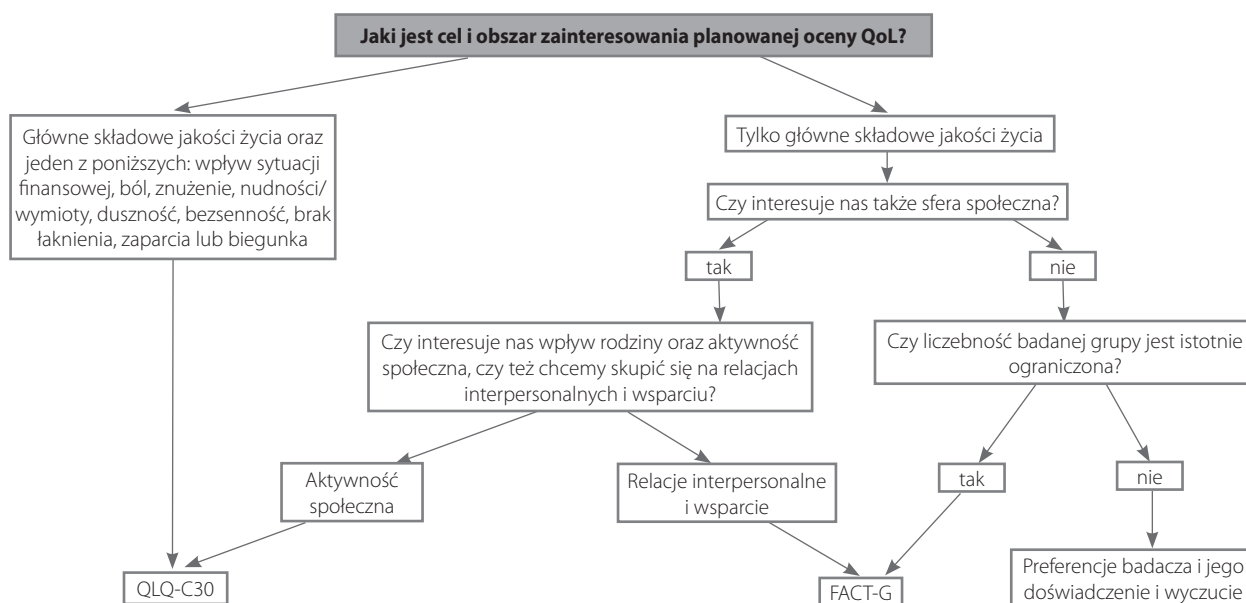
Narzędzia określane mianem specyficznych (ukierunkowanych), także względem grupy chorób, skupiają się na ocenie konkretnego aspektu zdrowia specyficznego dla obszaru zainteresowania konkretnego badania oraz konkretnej populacji, na której jest ono prowadzone. Typowymi przykładami ankiet tego typu są: FLIC (*Functional Living Index-Cancer*), CARES (*Cancer Rehabilitation Evaluation System*) [6]. Ale najczęściej stosowane i szeroko rozpoznawane są dwie: EORTC (*European Organization of Research and Treatment of Cancer*) oraz FACT (*Functional Assessment of Cancer Therapy*) [7–9]. Te narzędzia są preferowane w przypadku badań klinicznych z racji istotnie większej czułości testu, a tym samym zdolności do wykrycia nawet subtelnych różnic powodowanych przez prowadzone leczenie.

Każda z wymienionych wyżej metod pomiarowych ma silne strony, ale i ograniczenia. Na przykład kwestionariusz FACT-G ma dużą czułość względem zmian nastroju i poziomu aktywności oraz jest zdolny różnicować pacjentów pod względem stopnia sprawności ogólnej czy stopnia zaawansowania klinicznego choroby nowotworowej. Wykazuje jednak słabą korelację z zaburzeniami w sferze funkcjonowania społecznego osoby ankietowanej [9]. Zatem wybór konkretnego formularza na potrzeby planowanej analizy jest decyzją złożoną i powinien być starannie przemyślany. Pewną podpowiedzią w wyborze pomiędzy ankietami najczęściej wykorzystywanymi w onkologii, czyli EORTC i FACT, może być rycina 1 [10].

Sposób zbierania danych dotyczących QoL może być bardzo zróżnicowany. Najczęściej polega na wypełnianiu przez samych

#### RYCINA 1

Algorytm decyzyjny wyboru narzędzia oceny QoL pomiędzy Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) i Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G).



chorych specjalnych kwestionariuszy. Typowo chorzy wypełniają kwestionariusze przed planowanym leczeniem, wkrótce po jego rozpoczęciu, w trakcie trwania terapii i na jej zakończenie (często kilka tygodni po zakończeniu leczenia). Dane zebrane wstępnie mogą stanowić predykcję, natomiast punktacja uzyskiwana z analizy ankiet wypełnianych w trakcie leczenia to wyniki oceny.

Rzetelna analiza jakości życia powinna się opierać na właściwej liczebnie populacji ITT (*intent-to-treat*), ocenionej pod względem ewentualnych różnic demograficznych oraz klinicznych (np. stanu ogólnego, grup prognostycznych, zaawansowania choroby nowotworowej itp.) po ocenie dotyczącej ew. stwierdzonych braków danych (pod względem ilości, ale i jakości tychże – w odniesieniu do konkretnych zastosowanych narzędzi). Ponadto powinna mieć zdefiniowane kryteria kwalifikacji ankiety jako wypełnionej (adekwatnie wysoki odsetek udzielonych/niepominiętych odpowiedzi), ustalony rytm zbierania danych właściwy dla konkretnej opcji terapeutycznej).

Statystyki powinny zostać dobrane tak, by umożliwiły przeanalizowanie zmian ocenianych parametrów w zależności od zastosowanego leczenia i na przestrzeni czasu. Wykorzystane dane powinny być kompletne – optymalnie po zebraniu kwestionariuszy we wszystkich przewidzianych protokołem badania punktach czasowych.

Po zebraniu danych oblicza się średnie wartości punktacji dla poszczególnych aspektów oceny jakości życia i dokonuje się porównań pomiędzy grupami terapeutycznymi oraz oblicza się dynamikę w czasie z weryfikacją czułości analizy. W celu oceny wagi stwierdzanych różnic niezbędne jest określenie wielkości wystandaryzowanego efektu (SES, *standardized effect size*) oraz minimalnej znaczącej różnicy (MID, *minimal important difference*). Pierwszy obliczany jest poprzez podzielenie średniej różnicy przez określone wyjściowo odchylenie standardowe i określa wystandaryzowaną wartość dla wielkości różnicy pomiędzy ocenianymi metodami terapeutycznymi. Zgodnie ze stosowaną definicją Cohena wartości SES równej 0,20 odpowiada nieznaczny efekt, wartości 0,05 umiarkowany wpływ, a 0,80 – efekt silny [11]. Wartości MID zostały określone dla poszczególnych kwestionariuszy. I tak dla ankiet FKSI-DRS (pochodnych kwestionariusza FACT-G) wynosi ona 2 punkty, dla FKSI-15 3 punkty, a dla samego FACT-G 5 punktów [12, 13].

## JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH Z RAKIEM NERKI W TRAKCIE STOSOWANIA LEKÓW UKIERUNKOWANYCH MOLEKULARNIE

Wziąwszy pod uwagę generalnie niepomyślne rokowanie chorych z tym rozpoznaniem oraz konkretną toksyczność dostępnych

w klinice opcji terapeutycznych, QoL jest niezwykle istotnym parametrem wpływającym na ocenę efektywności leków nowej generacji.

Jak wspomniano wcześniej, na jakość życia ma wpływ wiele czynników. Te bezpośrednio związane z leczeniem to nie tylko zdolność procedury terapeutycznej do kontroli dolegliwości związanych z chorobą nowotworową, lecz także tolerancja działań niepożądanych wywoływanych przez leczenie przyczynowe (tab. 1 i 2). Kolejnym czynnikiem jest dostępność procedur czy interwencji, które mogą pomóc minimalizować toksyczny efekt terapii przeciwnowotworowej. W świetle tych założeń oraz przy uwzględnieniu strategii sekwencyjnego leczenia przyczynowego chorych z rozlanym rakiem nerki szczególnego znaczenia nabiera jakość życia w trakcie stosowania leku pierwszej linii. Może ona mieć istotny wpływ na powzięcie decyzji co do wyboru preparatu, który ma być podawany w drugiej czy trzeciej linii.

Dysponujemy wynikami oceny jakości życia większości z zarejestrowanych w tej chorobie leków ukierunkowanych molekularnie. Oceny te zostały przeprowadzone głównie w ramach badań rejestracyjnych i w oparciu o kwestionariusze zarówno ogólne, jak i specyficzne dla chorób nowotworowych, w szczególności dla raka nerki.

Kwestionariuszami ogólnymi wykorzystanymi w omawianych badaniach były szeroko stosowane narzędzia, takie jak EuroQol (EQ-5D Index, EQ-5D VAS) [14–16] czy SF-36 [5]. Nazwa kwestionariuszy EQ-5D odzwierciedla ich konstrukcję, oceniają one bowiem pięć podstawowych aspektów – pięć wymiarów (*dimensions*) zdrowia, tj.: zdolność do samodzielnego poruszania się, zdolność do samopielegnacji, zdolność do zachowania codziennych aktywności, ból/dyskomfort oraz poziom rozdrażnienia/obniżenia nastroju. Czynią to na dwa różne sposoby. Otóż EQ-5D Index tworzy się przez porównanie oceny wagi zgłaszanych przez chorego (dokonanej w skali: brak, umiarkowany, nasilony) problemów z oceną wagi tychże przez całą badaną populację. Punktacja zawiera się tu w zakresie od -0,594 (gorzej niż śmierć) poprzez 0 (śmierć) do 1,000 (zdrowie). Wypełnienie kwestionariuszy EQ-5D VAS polega na zaznaczeniu na 100-punktowej skali (0 – najgorszy wyobrażalny stan zdrowia; 100 – pełnia zdrowia) punktu odzwierciedlającego subiektywną ocenę chorego weryfikującego problem. Kwestionariuszami specyficznymi dla oceny QoL u chorych z rozpoznaniem chorób nowotworowych były: EORTC-QLQ-C30 oraz *The Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACT) w wersjach FACT-G (*FACT-General*, ogólny), FACT-F (*FACT-Fatigue*, ukierunkowany na ocenę uczucia zmęczenia) oraz FACT-BRM (*FACT-Biologic Response Modifier*, specyficzny dla substancji modulujących odpowiedź biologiczną).

TABELA 1

Zestawienie działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu natężenia dla leków ukierunkowanych molekularnie stosowanych w terapii zaawansowanego raka nerki oraz częstość takich interwencji jak wywołane działaniami niepożądanymi przerwy w leczeniu, redukcja dawki leku lub jego całkowite odstawienie.

	Sunitinib	Sorafenib	Pazopanib	Temsirolimus	Ewerolimus	Bewacyzumab
najczęstsze AEs (≥ 5% chorych) w 3. i 4. stopniu natężenia	neutropenia	reakcja skórna ręka–stopa	limfopenia	niedokrwistość	niedokrwistość	znużenie
	limfopenia			osłabienie		osłabienie
	nadciśnienie tętnicze			hiperglikemia		białkomocz
	znużenie			duszność		
	biegunka			zakażenia		
	osłabienie			ból		
	nudności					
konieczność przerwy w leczeniu	unk	61	42	66	38	unk
konieczność redukcji dawki leku	50	35	36	23	7	40
konieczność odstawienia leku	19	10	14	7	7	26

AE (*adverse event*) – działanie niepożądane  
unk (*unknown*) – nieznanie

Jeśli chodzi o narzędzia specyficzne dla raka nerki, to istnieją dwa zwalidowane kwestionariusze oceny QoL. Są nimi: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index* (FKSI) [17] oraz *Renal Cell Carcinoma-Symptom Index* (RCC Symptom Index). Pierwszy jest złożony z piętnastu pozycji i ma wiele wariantów. Należy wspomnieć o *FKSI-Disease Related Symptoms* (FKSI-DRS) stworzonym w celu dokładnej oceny objawów związanych specyficznie z chorobą w oparciu o 9 pytań/stwierdzeń; o jego skróconych wersjach złożonych z 10 lub 15 pozycji – odpowiednio FKSI-10 i FKSI-15; i o stworzonym, by sprostać wymaganiom Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) – formularzu FKSI-19.

W niemal każdym ważnym, z punktu widzenia terapii raka nerki, badaniu klinicznym z zastosowaniem leków ukierunkowanych molekularnie przeprowadzono ocenę jakości życia w trakcie prowadzonego leczenia. W tabeli 3 zestawiono zastosowane narzędzia.

## SUNITINIB

Dane QoL pochodzą z rejestracyjnego badania klinicznego III fazy, w którym sunitinib był podawany w dawce standardowej 50 mg dziennie przez 4 tygodnie z dwoma tygodniami przerwy w każdym 6-tygodniowym cyklu leczenia [18]. Lek był stosowany w pierwszej linii terapii przyczynowej, a komparatorem dla sunitinibu był IFN-alfa w dawce od 3 milionów do 9 milionów jednostek

międzynarodowych (MIU) podawany w iniekcjach podskórnych 3 razy w tygodniu w sposób ciągły.

W trakcie leczenia sunitinibem działania niepożądane leku spowodowały konieczność redukcji stosowanej dawki u 50% chorych i zakończenie leczenia u 19% chorych poddanych terapii. Dla porównania analogiczne częstości dla opisanych zdarzeń w grupie otrzymującej IFN-alfa wyniosły 23% i 27%. Specyficzne objawy uboczne terapii prowadzące do przerwy bądź całkowitego zarzucenia leczenia nie zostały określone.

Wpływ leczenia na jakość życia był oceniany w oparciu o kwestionariusze FKSI, FACT-G i EuroQoL (szczegóły w tabeli 2), przy czym pierwszorzędowym punktem końcowym oceny QoL był formularz FKSI-DRS [19, 20]. Dane zostały zebrane przed rozpoczęciem leczenia, następnie w 1. i 28. dniu każdego cyklu terapeutycznego oraz na zakończenie leczenia w ramach badania.

Po rozpoczęciu badania jakość życia w oparciu o FKSI-DRS i FKSI-15 wyraźnie się obniżyła, a następnie w grupie otrzymującej sunitinib powoli powróciła do poziomu wyjściowego, jednocześnie pozostała wyraźnie gorsza względem punktu początkowego w grupie leczonej IFN-alfa. Podobne zjawisko obserwowano w odniesieniu do oceny według kwestionariuszy FACT i EuroQoL, które faworyzowały sunitinib zarówno w populacji europejskiej, jak i amerykańskiej. Dodatkowo przeprowadzona



TABELA 2

Wybrane działania niepożądane związane z leczeniem na podstawie badań klinicznych 3. fazy dla leków zarejestrowanych w leczeniu zaawansowanego raka nerki.

	<b>Sunitinib</b>		<b>Sorafenib</b>		<b>Bewacyzumab</b>		<b>Ewerolimus</b>		<b>Temsirolimus</b>		<b>Pazopanib</b>	
	n = 375		n = 451		n = 327		n = 272		n = 209		n = 290	
	G 1-4	G 3-4	G 1-4	G 3-4	G 1-4	G 3-4	G 1-4	G 3-4	G 1-4	G 3-4	G 1-4	G 3-4
<b>Toksyczność ogólna</b>												
Znużenie	51	11	29	3	33	12	31	5	33	3	14	3
Zakażenia	-	-	-	-	-	-	37	10	27	5	-	-
<b>Toksyczność względem przewodu pokarmowego, wątroby i nerek</b>												
Jadłowstręt	34	2	14	< 1	36	3	22	2	4	3	22	2
Nudności	44	3	23	6	-	-	15	0	37	2	26	< 1
Wymioty	24	4	16	6	-	-	12	0	19	2	21	2
Biegunka	53	5	43	12	20	2	17	1	27	1	52	3
Białkomocz	-	-	-	-	18	7	-	-	-	-	< 10	< 1
↑ [kreatynina]	66	1	-	-	-	-	46	< 1	14	3	< 10	< 1
↑ [bilirubina]	19	1	-	-	-	-	3	< 1	-	-	36	3
↑ AST	46	3	-	-	-	-	18	< 1	-	-	53	12
↑ ALT	52	2	-	-	-	-	21	< 1	8	1	53	7
<b>Toksyczność skórna i śluzówkowa</b>												
Mucositis	20	2	5	0	-	-	14	1	20	1	< 10	< 1
HSFR	20	5	30	12	-	-	-	-	-	-	> 10	< 1
Wysypka	19	2	40	13	-	-	25	< 1	-	-	< 10	< 1
<b>Zaburzenia krążeniowe i układu oddechowego</b>												
Nadciśnienie tętnicze	30	12	17	4	26	3	-	-	-	-	40	< 1
Spadek LVF	13	3	-	-	< 1	< 1	-	-	-	-	-	-
Krwawienia	-	-	15	3	33	3	-	-	-	-	-	-
Zakrzepica/zatorowość	-	-	-	-	3	2	-	-	-	-	3	-
Duszność	10	2	14	4	13	< 1	24	7	28	9	-	-
Pneumonitis	-	-	-	-	-	-	14	4	-	-	-	-
<b>Toksyczność hematologiczna</b>												
Leukopenia	78	8	-	-	-	-	-	-	16	1	37	0
Neutropenia	77	18	-	-	7	4	14	0	7	3	34	1
Limfopenia	68	18	-	13	-	-	51	18	-	-	-	-
Niedokrwistość	79	8	8	3	10	3	92	12	45	20	-	-
Trombocytopenia	68	9	-	-	6	2	23	1	14	1	32	< 1
<b>Zaburzenia endokrynologiczne i laboratoryjne</b>												
Niedoczynność tarczycy	14	2	-	-	-	-	-	-	-	-	4	< 1
Hiperglikemia	-	-	-	-	-	-	57	15	26	11	41	< 1
Hipercholesterolemia	-	-	-	-	-	-	77	4	24	1	-	-
Hipertriglicerydemia	-	-	-	-	-	-	73	< 1	27	3	-	-
Hipofosfatemia	31	6	-	13	-	-	37	6	-	-	34	4
Hiperlipasemia	56	18	41	12	-	-	-	-	-	-	-	-
Hiperliamylasemia	35	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

G (grade) – stopień natężenia klinicznego; LVF (left ventricular failure) – niewydolność lewokomorowa serca; ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginowa; HSFR (hand-foot skin reaction) – reakcja skórna ręka–stopa.

TABELA 3

Zestawienie kwestionariuszy wykorzystanych w ocenie QoL w badaniach rejestracyjnych leków ukierunkowanych molekularnie wykorzystywanych w leczeniu zaawansowanego raka nerki.

Sunitinib	Sorafenib	Pazopanib	Temsirolimus	Ewerolimus
FKSI-DRS	FKSI-10	EORTC QLQ-C30	EQ-5D Index	EORTC QLQ-C30
FKSI-15	FKSI-15	EQ-5D Index	EQ-5D VAS	FKSI-DRS
FACT-G	FACT-G PWB	EQ-5D VAS	TWiST	
EQ-5D Index			Q-TWiST	
EQ-5D VAS				
TWiST				

EORTC-QLQ-C30 – *European Organization of Research and Treatment of Cancer – Quality-of-Life Questionnaire*; FACT-G – *The Functional Assessment of Cancer Therapy General*; PWB – *physical well-being*; FKSI – *FACT-Kidney Cancer Symptom Index*; DRS – *Disease Related Symptoms*; EQ-5D – *EuroQol*; VAS – *visual analog scale*; Q-TWiST – *Quality-adjusted Time Without Symptom or Toxicity*.

analiza TWiST, w której oceniono PFS przeliczony względem liczby dni bez objawów niepożądanych związanych z leczeniem, także wykazała przewagę sunitinibu.

## SORAFENIB

Ocenę jakości życia w trakcie leczenia sorafenibem przeprowadzono w badaniu III fazy TARGET [21]. Jako że badanie rozpoczęto w roku 2005, a sorafenib otrzymywali chorzy z rozlanym rakiem nerki, u których doszło do progresji choroby nowotworowej w trakcie lub po immunoterapii cytokinami, grupą kontrolną dla badanego leku byli chorzy otrzymujący placebo. Lek podawano doustnie w dawce 800 mg dziennie w sposób ciągły.

Sorafenib okazał się lekiem stosunkowo bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Działania niepożądane przypisane sorafenibowi spowodowały konieczność czasowej przerwy w leczeniu lub trwałego odstawienia preparatu odpowiednio u 21% oraz 10% pacjentów. Obniżenie dawki sorafenibu stosowanej w trakcie leczenia okazało się konieczne u 13% chorych, a głównym problemem były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, górnych dróg oddechowych i toksyczność skórna. W grupie otrzymującej placebo częstość tych zdarzeń to kolejno: 6%, 8% i 3% ( $p < 0,001$ ).

Dane dotyczące jakości życia były gromadzone w oparciu o kwestionariusze FKSI oraz FACT-G 1. dnia każdego z 28-dniowych cykli oraz po zakończeniu leczenia.

Na przestrzeni pierwszych pięciu cykli leczenia nie znaleziono istotnych różnic parametrów QoL pomiędzy obiema grupami [22]. Sorafenib względem placebo znacząco wydłużył czas do momentu pogorszenia stanu zdrowia (w oparciu o formularze FKSI-10 i FACT-G PWB). Dodatkowa analiza danych pozwoliła ustalić, że znacząca większość ocenianych parametrów miała wartość prognostyczną.

Wyniki oceny wpływu leczenia sorafenibem na jakość życia otrzymujących go chorych w japońskim prospektywnym jednoramiennym badaniu klinicznym [23] wskazują, że stosowanie leku nie upośledza QoL, a w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie dochodzi do znacznej poprawy jakości życia chorych w porównaniu z osobami, u których obiektywnej odpowiedzi nie uda się uzyskać.

## PAZOPANIB

Ocena jakości życia w trakcie leczenia pazopanibem towarzyszyła badaniu rejestracyjnemu – prospektywnemu wieloośrodkowemu badaniu klinicznemu kontrolowanemu placebo u dotychczas nieleczonych systemowo chorych z rozlanym rakiem nerki oraz u osób, u których choroba postępowała pomimo uprzedniego zastosowania cytokin [24].

Działania niepożądane były powodem przerwania leczenia u 14% osób leczonych pazopanibem (w porównaniu z 3% chorych otrzymujących placebo), przy czym odsetek ten był zróżnicowany w zależności od tego, czy lek stosowany był w pierwszej, czy drugiej linii leczenia przyczynowego (12% i 19%). W publikacji nie podano odsetka osób, u których pojawiła się konieczność redukcji dawki pazopanibu lub konieczność czasowej przerwy w leczeniu. Te dane zostały zaprezentowane w czasie późniejszym i mówiły o konieczności czasowego przerwania leczenia u 42% chorych otrzymujących lek, podczas gdy redukcja dawki była konieczna u 36% leczonych (US PI Votrient, April 2010).

Oceny jakości życia dokonano w oparciu o kwestionariusze EORTC-QLQ-C30 oraz Euro-QoL (EQ-5D Index i EQ-5D VAS), które uczestnicy badania wypełniali przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 6 tygodni przez pół roku i w 48. tygodniu trwania badania. Analiza wykazała, że pazopanib nie powoduje obniżenia w stosunku do stanu wyjściowego jakości życia leczonych cho-

rych w porównaniu z placebo. Nie znaleziono różnic znamien-nych klinicznie i statystycznie pod względem zmiany parametrów QoL w czasie pomiędzy ocenianymi grupami.

Aktualnie toczące się prospektywne badanie kliniczne III fazy, COMPARTZ [25], którego celem jest bezpośrednie porównanie efektywności pazopanibu i sunitinibu w pierwszej linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerki, także zaprojektowa-no z myślą o ocenie porównawczej QoL w trakcie prowadzenia leczenia tymi dwoma lekami. Niemniej jego wyniki będą znane dopiero w drugim kwartale 2012 roku.

## TEMSYROLIMUS

Badanie rejestracyjne z zastosowaniem temsyrolimusu miało specyficzną budowę. Było to prospektywne trójramienne badanie kliniczne III fazy z randomizacją. Jego celem było porównanie efektywności tego inhibitora mTOR stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z IFN-alfa względem IFN-alfa [26]. Populację bada-ną stanowili chorzy o niekorzystnej prognozie w skali rokowniczej MSKCC wzbogaconej o jeden parametr, tj. mnogość lokaliza-cji zajętych przez zmiany przerzutowe raka nerki.

Analiza częstości zdarzeń polegających na konieczności przerwa-nia leczenia z powodu jego toksyczności, potrzeby obniżenia dawki leków lub czasowej przerwy uzasadnia stwierdzenie, że temsyrolimus (TEM) stosowany w monoterapii jest lepiej tolero-wany od leczenia skojarzonego z IFN-alfa czy monoterapii IFN. Odsetek tych zdarzeń przedstawiał się następująco dla poszczegól-nych opcji terapeutycznych (TEM v. TEM + IFN-alfa v. IFN-alfa): odstawienie leczenia 7%, 14% i 20%, redukcja dawek – 23%, 39%, 30%, konieczność przerwy w leczeniu: 66%, 68% i 82%.

W trakcie badania kwestionariusze Euro QoL były wypełniane przed rozpoczęciem leczenia, następnie w 12. i 32. tygodniu, w każdym przypadku pojawienia się nasilonych działań niepożą-danych 3. i 4. stopnia według skali NCI-CTC (*National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria*), progresji choroby nowo-tworowej oraz w momencie wyłączenia z badania. Zebrane dane stały się przedmiotem analizy TWiST i Q-TWiST. Wykazały one, że temsyrolimus stosowany w monoterapii pozytywnie wpływa na jakość życia w kontekście przeżycia wolnego od objawów ubocz-nych leczenia w porównaniu z monoterapią IFN-alfa (w analizie TWiST parametry QoL wyższe o 38%, a w Q-TWiST o 23%). Takie różnice nie istnieją pomiędzy grupami otrzymującymi lecze-nie skojarzone TEM + IFN-alfa i IFN-alfa w monoterapii.

Wyższość temsyrolimusu nad monoterapią IFN-alfa oraz wspo-mnianym leczeniem skojarzonym wykazała także odrębna anali-za danych zebranych za pomocą kwestionariuszy EQ-5D Index i EQ-5D VAS podczas ostatniej wizyty chorych w trakcie udziału w badaniu [27].

## EWEROLIMUS

Badanie RECORD-1 z zastosowaniem ewerolimusu zostało przeprowadzone na grupie chorych z rozsiałym rakiem nerki, u których uprzednio zastosowano inhibitor kinaz tyrozynowych – sorafenib i/lub sunitinib [28]. W rzeczywistości mniej więcej połowa włączonej grupy chorych otrzymała w pierwszej linii leczenia cytokiny (ewerolimus był tu zatem minimum trzecią li-nią przyczynowego leczenia systemowego), 25% chorych przed włączeniem do badania było leczonych dwoma wspomnianymi TKI sekwencyjnie, a ok. 11% osób biorących udział w badaniu otrzymywało bewacyzumab (prawdopodobnie w skojarzeniu z IFN-alfa). Było to randomizowane badanie III fazy kontrolo-wane placebo. Ocenie skuteczności leczenia towarzyszyła ocena jakości życia w trakcie terapii.

Typowe działania uboczne leczenia przedstawia tabela 2. Tok-syczność leczenia (przede wszystkim nieinfekcyjne zapalenie płuc, duszność oraz osłabienie) była powodem zakończenia le-czenia w 10% przypadków (względem 4% w grupie otrzymują-cej placebo). Nieco częściej, bo u 34% leczonych osób, działania niepożądane powodowały konieczność czasowej przerwy w le-czeniu. Dawkę leku zredukowano z powodu nietolerancji w 5% przypadków.

Ocenę jakości życia oparto na analizie danych zebranych za po-średnictwem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz FKSI-DRS przed randomizacją, 1. dnia każdego z rozpoczynanych kursów leczenia oraz w momencie wyłączenia z badania [28, 29]. Ocena zmiany parametrów QoL w czasie oraz porównanie ich pomiędzy grupami wykazało, że leczenie ewerolimusem nie wpłynęło nega-tywnie na QoL – jakość życia w grupie otrzymującej lek badany była porównywalna tak w odniesieniu do kwestionariusza EOR-TC, jak i FKSI-DRS. W ocenie końcowej leczenie ewerolimusem spowodowało istotne wydłużenie czasu do pogorszenia stanu sprawności ogólnej (o 10% w skali Karnofsky'ego) oraz pogorsze-nia QoL FKSI-DRS o dwa punkty – 5,78 miesiąca i 4,76 miesiąca wobec 3,84 miesiąca dla osób otrzymujących placebo.

W tabeli 4 podsumowano wyniki analiz QoL omówionych wyżej.

## DYSKUSJA

Skuteczność leczenia chorych z rozpoznaniem choroby nowo-tworowej rośnie. Miarą tej skuteczności jest nie tylko odsetek wyleczeń. Tam, gdzie wyleczenie nie jest możliwe, o skuteczności terapii mówią: odsetek uzyskiwanych remisji, wydłużenie czasu ich trwania oraz opóźnienie momentu progresji choroby nowo-tworowej. Zwykle przekłada się to na wydłużenie czasu przeżycia pacjentów. Nie inaczej jest w raku nerki.

Obecnie coraz częściej mówi się nie tylko o skuteczności lecze-nia, lecz także o jego efektywności. Komitet American Society



TABELA 4

Zestawienie wyników analizy oceny QoL w badaniach rejestracyjnych dla leków ukierunkowanych molekularnie w zaawansowanym raku nerki.

Sunitinib	Sorafenib	Pazopanib	Temsirolimus	Ewerolimus
znamiennie klinicznie różnice sunitinib v. IFN-alfa po 4. cyklu dla FKSI-DRS, w pozostałych kwestionariuszach dla wszystkich cykli	brak znamiennych różnic względem placebo w odniesieniu do kwestionariusza FKSI-10; jakość życia zachowana – względem placebo	jakość życia zachowana na poziomie zbliżonym do QoL w grupie otrzymującej placebo utrzymana na wysokim poziomie wyjściowym od randomizacji do końca obserwacji w 48. tygodniu	znamiennie lepsza jakość życia względem przeżycia w porównaniu IFN-alfa	jakość życia zachowana na poziomie zbliżonym do QoL w grupie otrzymującej placebo
wyższy stosunek PFS względem toksyczności niż w przypadku IFN-alfa	poprawa w aspekcie pewnych objawów (kaszel, duszność, gorączka, zdolność do odczuwania satysfakcji z życia)			wydłużenie czasu do pogorszenia stanu ogólnego na podstawie oceny w skali KPS
mniej nasilonych objawów związanych z chorobą nowotworową w grupie otrzymującej sunitinib względem IFN-alfa	brak pogorszenia w zakresie: poczucia energii, jakości snu, bólu, spadku masy ciała	trend faworyzujący pazopanib względem placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia pogorszenia HRQoL (EORTC-QLQ-C30)		
	wydłużenie czasu do pogorszenia stanu ogólnego	znamiennie niższy odsetek pogorszenia HRQoL u chorych z CR/PR w porównaniu z chorymi z SD		
	wyjściowa ocena w oparciu o FKSI o znaczeniu rokowniczym			

(HR) QoL – (Health Related) Quality of Life; IFN-alfa – interferon alfa; KPS – Karnofsky Performance Score; FKSI – FACT-Kidney Cancer Symptom Index; DRS – Disease Related Symptoms; EORTC-QLQ-C30 – European Organization of Research and Treatment of Cancer – Quality of-Life Questionnaire – Core 30; CR – complete response, całkowita odpowiedź; PR – partial response, częściowa odpowiedź; SD – stable disease, stabilizacja choroby.

of Clinical Oncology (ASCO) opublikował kryteria oceny terapii przeciwnowotworowych [30]. Wśród nich znalazła się ocena jakości życia. Stała się ona istotnym parametrem oceny efektywności metody terapeutycznej. Ten na pozór sztuczny podział w praktyce stosowany jest od dawna i leży u podłoża konstrukcji badań klinicznych II i III fazy, istotnie różnicując ich metodykę. Badania kliniczne II fazy są przede wszystkim testem aktywności (skuteczności przeciwnowotworowej) ocenianej metody terapeutycznej, podczas gdy głównym celem końcowym badań fazy III jest kompleksowa ocena określana mianem efektywności. Jest to ważne, ponieważ wysoka aktywność leku nie zawsze jest tożsama z jego wysoką efektywnością. Zmniejszenie rozmiarów guza to tylko jej zapowiedź. Zdarza się bowiem, że z wysoką aktywnością nie idą w parze poprawa czasu przeżycia czy jakości życia chorych poddanych leczeniu. Jakość życia jest szczególnie istotnym punktem końcowym w sytuacji, gdy leczenie ma za zadanie jedynie paliację i kontrolowanie objawów choroby nowotworowej.

Kolejnym argumentem przemawiającym za wagą problemu jest potrzeba budowy właściwej relacji pomiędzy chorym a opiekującym się nim lekarzem. Leczenie przyczynowe w onkologii przebiega etapami. Składają się na nie okresy leczenia operacyjnego i/lub radioterapii, następnie linie leczenia farmakologicznego rozdzielone w czasie obserwacją – po uzyskaniu remisji trwającą do kolejnego nawrotu choroby. Często chorowanie na nowotwór, a zatem i jego leczenie, to wielomiesięczny lub wieloletni proces. W ramach prospektywnego wielośrodkowego badania klinicznego z randomizacją przeprowadzonego z udziałem 28 onkologów na dużej (liczącej 286 chorych) grupie dowiedziono, że prowadzenie regularnej oceny jakości życia istotnie poprawia jakość komunikacji pomiędzy pacjentem a sprawującym nad nim opiekę lekarzem [31]. W badaniu tym dane QoL były zbierane za pomocą standardowego narzędzia, jakim jest kwestionariusz Core QLQ, wersja 3.0, opracowany przez European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) oraz Hospital Anxiety

*and Depression Scale*. Wykazano, że niezależnie od tego, czy lekarz prowadzący znał wyniki oceny QoL (tzw. grupa interwencyjna), czy też nie (tzw. grupa objęta opieką), miało to pozytywny wpływ na komunikację pomiędzy chorym i lekarzem oraz sferę emocjonalną pacjenta w porównaniu z grupą kontrolną (trzecie ramię badania), w której oceny QoL w ogóle nie prowadzono. Poświęcenie uwagi kwestii jakości życia było więc istotnym elementem wspomagającym proces budowania zaufania chorego do nadzorującego leczenie specjalisty.

Zarejestrowane leki tworzą algorytm farmakoterapii (tab. 1), w którym stosowanie poszczególnych preparatów jest rekomendowane w określonych sytuacjach klinicznych. Abstrahując od polityki refundacyjnej, część zarejestrowanych leków ma stosunkowo wąskie wskazania. Typowym przykładem jest temsyrolimus – lek z wyboru w przypadku leczenia chorych o niekorzystnym rokowaniu w skali MSKCC [32]. Inne leki (np. sunitinib czy pazopanib) mają natomiast wskazania dużo szersze, co więcej, pokrywające się w części ze wskazaniami do stosowania pozostałych TKI. Na dzień dzisiejszy nie udało się zidentyfikować molekularnych czynników predykcyjnych odpowiedzi na planowane leczenie ukierunkowane molekularnie. Wobec powyższego prawdziwe leczenie personalizowane jest w przypadku raka nerki nadal niemożliwe, pomimo tego, że w ogromnej większości opiera się na lekach określanych mianem „terapii celowanej”. Co prawda pewną wskazówką w doborze leku mogą być kliniczne czynniki rokownicze wspomnianej skali prognostycznej MSKCC [32] czy Henga [33]. Podobną wartość ma monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi w trakcie leczenia TKI – jego wzrost towarzyszący włączeniu leku to korzystny czynnik predykcyjny [34]. Niemniej wspomniane wyżej parametry są mało precyzyjne, a w przypadku nadciśnienia tętniczego indukowanego leczeniem TKI nie można mówić o predykcji jako takiej.

Jak wspomniano we wstępie, po dzień dzisiejszy nie dysponujemy wynikami bezpośrednich porównań skuteczności omawianych leków. Badania kliniczne zaprojektowane z myślą o rozstrzygnięciu tej kwestii trwają [25]. Ich wyniki zostaną opublikowane na przestrzeni kilku lat. W końcu 2010 roku przedstawiono

wyniki porównań pośrednich (McCann i wsp., ASCO GU 2010; Mills i wsp. BMC Cancer 2009). Wynika z nich, że skuteczność mierzona czasem wolnym od progresji choroby nowotworowej trzech wiodących w tym wskazaniu TKI: sunitinibu, sorafenibu oraz pazopanibu jest podobna, a pojawiające się różnice nie są znamienne statystycznie.

Wziąwszy pod uwagę powyższe, podejmując decyzje dotyczące wyboru tego czy innego leku, kierujemy się przede wszystkim profilem wywoływanych przez nie działań niepożądanych. Bywa on bardzo zróżnicowany. Pominąwszy pewne typowe, właściwe dla klasy TKI lub STKI działania uboczne, każdy z leków ma specyficzny profil toksyczności stanowiący o jego wyborze lub odrzuceniu w konkretnej sytuacji klinicznej. Niektóre z tych działań – nie zawsze groźne, ale dokuczliwe – mają istotny wpływ na jakość życia pacjenta.

## WNIOSKI

Ocena jakości życia chorych w trakcie przyczynowego leczenia onkologicznego jest współcześnie niezbędnym elementem oceny efektywności opcji terapeutycznych.

Mamy wiedzę na temat wpływu terapii, które stosujemy w paliatywnym leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerki. Po przeprowadzeniu prospektywnych, randomizowanych badań III fazy na dużych grupach chorych z tym rozpoznaniem opublikowano dane, które stanowią, że zastosowanie w pierwszej linii leczenia systemowego sunitinibu oraz temsyrolimusu (w grupie chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi) znacząco poprawia jakość życia osób poddanych terapii w stosunku do interferonu. Stosowanie pazopanibu w pierwszej i drugiej linii leczenia, sorafenibu po niepowodzeniu immunoterapii, a ewerolimusu w grupie uprzednio otrzymującej TKI nie wiąże się z obniżeniem QoL. Nie dysponujemy danymi dotyczącymi wpływu bewacyzumabu podawanego w skojarzeniu z IFN-alfa na jakość życia chorych.

Dokładna analiza profilu toksyczności stanowi istotny element brany pod uwagę w sytuacji podejmowania wyborów terapeutycznych dla leków o pokrywających się wskazaniach rejestracyjnych.

## Piśmiennictwo

1. Guyatt G.H., Feeny D.H., Patrick D.L.: Measuring health-related quality of life. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118: 622-9.
2. Roila F., Cortesi E.: Quality of life as primary end point in oncology. *Ann. Oncol.* 2001; 12(supl.): S3-S6.
3. Feld R.: Endpoints in cancer clinical trials: Is there a need for measuring quality of life? *Support Care Cancer* 1995; 3: 23-7.
4. Casali P., Licitra L., Costantini M. et al.: Quality of life assessment and clinical decision-making. *Ann. Oncol.* 1997; 8: 1207-11.
5. Anderson R.T., Aaronson N.K., Bullinger M. et al.: A review of the progress towards developing health-related quality-of-life instruments for international clinical studies and outcomes research. *Pharmacoeconomics* 1996; 10: 336-55.

6. Maguire P, Selby P: Assessing quality of life in cancer patients. *B. J. Cancer* 1989; 60: 437-40.
7. Bonomi A.E., Cella D.F., Hahn E.A. et al.: Multilingual translation of the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) quality of life measurement system. *Qual. Life Res.* 1996; 5: 309-20.
8. Cella D., Hernandez L., Bonomi A.E. et al.: Spanish language translation and initial validation of the functional assessment of cancer therapy quality-of-life instrument. *Med. Care* 1998; 36: 1407-18.
9. Cella D.F., Tulskey D.S., Gray G. et al.: The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: Development and validation of the general measure. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 570-9.
10. Luccett T., King M.T., Butow P.N. et al.: Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 2179-90.
11. Cohen J.: *Statistical power analysis for the behavioral Sciences*. Wyd. 2. Materiały akademickie 1998.
12. Cella D.: *Manual of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT Scales)*, Version 4.1998. Evanston Northwestern Healthcare & Northwestern University Press, Center on Outcomes, Research and Education.
13. Brucker P.S., Yost K., Cashy J. et al.: General population and cancer patient norms for the Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G). *Eval. Health Prof.* 2005; 28: 192-211.
14. Brazier J., Jones N., Kind P.: Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. *Qual. Life Res.* 2004; 2: 169-80.
15. De Boer A.G., van Lanschot J.J., Stalmeier P.F. et al.: Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Qual. Life Res.* 2004; 13: 311-320.
16. Rabin R., de Charro F.: EQ-5D: A measure of health status from the EuroQoL Group. *Ann. Med.* 2001; 33: 337-43.
17. Cella D., Yount S., Du H. et al.: Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index (FKSI). *J. Support Oncol.* 2006; 4: 191-9.
18. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al.: Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3584-90.
19. Cella D., Li J.Z., Cappelleri J.C. et al.: Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3763-9.
20. Cella D., Michaelson M.D., Bushmakina A.G. et al.: Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis. *Br. J. Cancer* 2010; 102: 658-64.
21. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al.: Sorafenib in advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 125-34.
22. Bukowski R., Cella D., Gondek K. et al.: Sorafenib TARGETs Clinical Trial Group. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2007; 30: 220-7.
23. Miyake H., Kurahashi T., Yamanaka K. et al.: Impact of sorafenib on health-related quality of life in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma: a prospective evaluation. *BJU Int.* 2010; 106: 1643-7.
24. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al.: Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1061-8.
25. NCT00720941, Study VEG108844, a study of pazopanib versus sunitinib in the treatment of subjects with locally advanced and/or metastatic renal cell carcinoma [online: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00720941>. Accessed December 14, 2010].
26. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al.: For the global ARCC Trial: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2271-81.
27. Yand S., de Souza P., Alemao E. et al.: Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-alpha. *Br. J. Cancer* 2010; 116: 4256-60.
28. Motzer R.J., Escudier B., Quaid S. et al.: RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449-56.
29. Motzer R.J., Escudier B., Quaid S. et al.: Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010; 116: 4256-65.
30. American Society of Clinical Oncology. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 671-9.
31. Velikova G., Booth L., Smith A.B. et al.: Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 714-24.
32. Motzer R.J., Mazumdar M., Bacik J. et al.: Effect of Cytokine Therapy on Survival for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18(9): 1928-35.
33. Heng D.Y., Xie W., Regan M. et al.: Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(34): 5794-9.
34. Lévy B.L.: Blood pressure as a potential biomarker of the efficacy angiogenesis inhibitor. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 200-203.

#### Adres do korespondencji:

dr n. med. Jakub Żoźnierek  
Klinika Nowotworów Układu Moczowego  
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
tel.: (22) 546-20-00, fax: (22) 644-02-08  
e-mail: qbazolnier@wp.pl