

### **Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer**

Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S i wsp.  
*N Engl J Med* 2018; 378: 2078–2092

W pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) bez obecności wiodących zaburzeń molekularnych, kwalifikujących się do leczenia celowanego, stosowana jest chemioterapia zawierająca związek platyny. U chorych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 50\%$  pembrolizumab jest skuteczniejszy od chemioterapii i jest leczeniem z wyboru. W badaniu II fazy dodanie pembrolizumabu do chemioterapii wiązało się ze znamienne wyższym udziałem odpowiedzi i dłuższym czasem wolnym od progresji (PFS).

**Metody.** W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy 616 chorych na rozlanego niepłaskonabłonkowego NDRP, bez mutacji *EGFR* oraz rearanżacji *ALK*, dotychczas nieleczonych z powodu uogólnienia choroby, przydzielono losowo (w stosunku 2:1) do 4 cykli pemetreksedu z pochodną platyny, podawanych co 3 tygodnie w skojarzeniu z pembrolizumabem (200 mg) lub placebo. Pembrolizumab lub placebo były następnie podawane przez  $\leq 35$  cykli w skojarzeniu z podtrzymującym leczeniem pemetreksedem. Założenia protokołu dopuszczały *crossover* do monoterapii pembrolizumabem po stwierdzeniu progresji w grupie chorych otrzymujących placebo w skojarzeniu z chemioterapią. Pierwotny punkt końcowy stanowił czas całkowitego przeżycia oraz czas wolny od progresji, oceniony przez zaślepiony niezależny centralny komitet radiologiczny.

**Wyniki.** Po medianie czasu obserwacji 10,5 miesiąca oszacowany udział 12-miesięcznych przeżyć wyniósł 69,2% (95% przedział ufności [CI] 64,1–73,8) w grupie otrzymującej chemioterapię skojarzoną z pembrolizumabem w porównaniu do 49,4% (95% CI 42,1–56,2) w grupie otrzymującej chemioterapię z placebo (współczynnik ryzyka zgonu 0,49; 95% CI 0,38–0,64;  $p < 0,001$ ). Wydłużenie czasu całkowitego przeżycia obserwowano niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1. Mediana PFS wyniosła 8,8 miesiąca (95% CI 7,6–9,2) w grupie otrzymującej chemioterapię skojarzoną z pembrolizumabem i 4,9 miesiąca (95% CI 4,7–5,5) w grupie otrzymującej chemioterapię z placebo (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,52; 95% CI 0,43–0,64;  $p < 0,001$ ). Działania niepożądane w stopniu  $\geq 3$  wystąpiły u 67,2% chorych otrzymujących chemioterapię skojarzoną z pembrolizumabem i u 65,8% chorych otrzymujących chemioterapię z placebo.

**Wnioski.** Dodanie pembrolizumabu do standardowej chemioterapii (pemetreksedu z pochodną platyny) znamienne wydłuża czas całkowitego przeżycia i PFS u wcześniej nieleczonych chorych na rozlanego niepłaskonabłonkowego NDRP bez mutacji *EGFR* i rearanżacji *ALK* w porównaniu do wyłącznej chemioterapii.

### **Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden**

Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A i wsp.  
*N Engl J Med* 2018; 378: 2093–2104

W badaniu I fazy obserwowano obiecującą aktywność niwolumabu skojarzonego z ipilimumabem w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) oraz potencjał predykcyjny gęstości mutacji. W otwartym badaniu III fazy oceniono czas wolny od progresji po zastosowaniu niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu do standardowej chemioterapii u chorych na NDRP z wysoką gęstością mutacji ( $\geq 10$  mutacji/mln par zasad).

**Metody.** Do badania włączono chorych w stopniu IV NDRP lub z nawrotem tego nowotworu, którzy nie otrzymali uprzednio chemioterapii. Chorych z ekspresją PD-L1 w guzie  $\geq 1\%$  przydzielano losowo (w stosunku 1:1:1) do niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, niwolumabu w monoterapii lub chemioterapii, a chorych z ekspresją PD-L1  $< 1\%$  — do niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, niwolumabu z chemioterapią lub do wyłącznej chemioterapii. Gęstość mutacji oceniano z wykorzystaniem platformy FoundationOne CDx.

**Wyniki.** Wśród chorych na NDRP z wysoką gęstością mutacyjną czas wolny od progresji był znamienne dłuższy w grupie otrzymującej niwolumab z ipilimumabem w porównaniu do chorych poddanych chemioterapii. Udział rocznych przeżyć wolnych od progresji wyniósł 42,6% w grupie otrzymującej niwolumab z ipilimumabem i 13,2% w grupie poddanej chemioterapii, a mediana czasu wolnego od progresji wyniosła odpowiednio 7,2 miesiąca (95% przedział ufności [CI] 5,5 do 13,2) i 5,5 miesiąca (95% CI 4,4–5,8; współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,58; 97,5% CI 0,41–0,81;  $p < 0,001$ ). Udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 45,3% w ramieniu z niwolumabem skojarzonym z ipilimumabem i 26,9% w ramieniu z chemioterapią. Korzyść z zastosowania niwolumabu z ipilimumabem była obserwowana we wszystkich podgrupach, także u chorych z ekspresją

PD-L1 w guzie < 1%. Udział działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia wyniósł 31,2% w grupie otrzymującej niwolumab z ipilimumabem oraz 36,1% w grupie chorych poddanych chemioterapii.

**Wnioski.** Zastosowanie niwolumabu z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP z dużą gęstością mutacji znamienne wydłużyło czas wolny od progresji w porównaniu do chemioterapii, niezależnie od stopnia ekspresji PDL-1. Wyniki badania potwierdzają skuteczność stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w NDRP oraz rolę oceny gęstości mutacji jako potencjalnego biomarkera predykcyjnego.

### Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer

Forde PM, Chaft JE, Smith KN i wsp.  
*N Engl J Med* 2018; 378: 1976–1986

Zastosowanie przeciwciał anti-PD-1 u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) wydłuża czas przeżycia. Skuteczność leków immunokompetentnych nie była do tej pory oceniana w grupie chorych na resekcyjnego NDRP.

**Metody.** W badaniu pilotażowym chorym na dotychczas nieleczonego, resekcyjnego (stopień I, II lub IIIA) NDRP podano przedoperacyjnie 2 cykle niwolumabu, przeciwciała anti-PD-1. Niwolumab (w dawce 3 mg/kg) podawano dożylnie co 2 tygodnie, a zabieg operacyjny przeprowadzano po około 4 tygodniach od pierwszego wlewu. Pierwotnymi punktami końcowymi były bezpieczeństwo i wykonalność leczenia. Oceniono dodatkowo patologiczną odpowiedź guza, ekspresję PD-L1, gęstość mutacji i, zależną od spektrum mutacji, neoantygenowo swoistą odpowiedź limfocytów T.

**Wyniki.** Zastosowanie niwolumabu w leczeniu indukcyjnym wiązało się z akceptowalnym profilem toksyczności i nie prowadziło do opóźnienia w przeprowadzeniu zabiegu operacyjnego. 20 spośród 21 guzów usunięto w całości. W 9 spośród 20 guzów (45%) obserwowano znaczną patologiczną odpowiedź. Odpowiedź na leczenie obserwowano niezależnie od stanu PDL-1, także w guzach niewykazujących ekspresji liganda. Wykazano znamiennej korelację pomiędzy odpowiedzią patologiczną a gęstością mutacji ocenioną przed leczeniem. U 8 spośród 9 ocenionych chorych obserwowano systematyczny wzrost liczby klonalnych limfocytów T po zastosowaniu przeciwciała anti-PD-1, zarówno w guzie, jak i w krwi obwodowej. W ciągu 2–4 tygodni po leczeniu obserwowano w krwi obwodowej wzrost odsetka zależnych od spektrum mutacji, neoantygenowo swoistych klonalnych limfocytów T pochodzących z guza, w którym potwierdzono całkowitą odpowiedź patologiczną. Niektóre z tych klonów nie były wykrywane przed zastosowaniem niwolumabu.

**Wnioski.** Zastosowanie niwolumabu w leczeniu indukcyjnym wiązało się z niewieloma działaniami niepożądanymi, nie opóźniło przeprowadzenia zabiegu operacyjnego i prowadziło do nasilonej odpowiedzi patologicznej w 45% wyciętych guzów. Gęstość mutacji jest czynnikiem predykcyjnym patologicznej odpowiedzi na blokadę receptora PD-1. Zastosowanie niwolumabu prowadziło do zwiększenia populacji zależnych od spektrum mutacji, neoantygenowo swoistych klonów limfocytów T w krwi obwodowej.

### Higher lung cancer incidence in young women than young men in the United States

Jemal A, Miller KD, Ma J i wsp.  
*N Engl J Med* 2018; 378: 1999–2009

Wcześniejsze badania wykazały wyższą zachorowalność na raka płuca w USA wśród młodych kobiet w porównaniu z młodymi mężczyznami. Niejasne jest, czy ten trend utrzymuje się we współczesnych kohortach urodzeniowych, a jeśli tak, to czy jest związany z różnicami pomiędzy płciami w zakresie nałogu tytoniowego.

**Metody.** W skali kraju oceniono populacyjną zachorowalność na raka płuca w zależności od płci, rasy lub grupy etnicznej, grupy wiekowej (30–34, 35–39, 40–44, 45–49 i 50–54 lat), roku urodzenia (1945–1980) oraz przedziału czasowego ustalenia rozpoznania (1995–1999, 2000–2004, 2005–2009 i 2010–2014) i obliczono proporcję zachorowalności kobiet w stosunku do mężczyzn. Oceniono także występowanie nałogu tytoniowego, wykorzystując dane z National Health Interview Survey z lat 1970–2016.

**Wyniki.** W ostatnich dwóch dekadach zależna od wieku zachorowalność na raka płuca spadła zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn w wieku od 35 do 54 lat we wszystkich rasach i grupach etnicznych, ale spadek zachorowalności był silniej wyrażony u mężczyzn. Współczynnik zachorowalności kobiet w stosunku do mężczyzn dla rasy białej przekroczył 1,0 w grupach wiekowych 30–34, 35–39, 40–44 i 45–49 lat. Na przykład: współczynnik zachorowalności kobiet do mężczyzn rasy białej w grupie wiekowej 40–44 lat wzrósł z 0,88 (95% przedział ufności [CI] 0,84–0,92) dla lat 1995–1999 do 1,17 (95% CI 1,11–1,23) dla lat 2010–2014. Wśród niełatynoskich Afroamerykanów, Latynosów oraz niełatynoskich Azjatów i mieszkańców wysp Pacyfiku urodzonych po 1964 roku obserwowano efekt *crossover* w zależnej od płci zachorowalności na raka płuca. Współczynniki zachorowalności dla obu płci zrównały się wśród niełatynoskich Afroamerykanów, Latynosów oraz niełatynoskich Azjatów i mieszkańców wysp Pacyfiku, ale spadek zachorowalności wśród mężczyzn z jednoczesnym wzrostem zachorowalności wśród kobiet obserwowano jedynie wśród Latynosów. W grupie kobiet urodzonych po 1964 roku nałóg tytoniowy występuje powszechnie, ale nie częściej niż wśród mężczyzn.

**Wnioski.** Wśród przedstawicieli rasy białej i latynoskiej urodzonych od połowy lat 60. XX w. zaobserwowano odwrócenie trendu: od historycznie wyższej zachorowalności na raka płuca wśród mężczyzn do wyższej zachorowalności wśród kobiet, i nie jest to związane z różnicami pomiędzy płciami w zakresie nałogu tytoniowego. Istnieje potrzeba dalszych badań dla wyjaśnienia przyczyn wyższej zachorowalności na raka płuca wśród młodych kobiet.

### **MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis**

Kasisvisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M i wsp.  
*N Engl J Med* 2018; 378: 1767–1777

W wykrywaniu raka gruczołu krokowego u chorych z podwyższonym stężeniem PSA, którzy nie byli wcześniej poddani biopsji, wieloparametryczny rezonans magnetyczny bez biopsji lub z celowaną biopsją gruczołu krokowego stanowi alternatywę dla standardowej przezodbytniczej biopsji pod kontrolą USG. Brak jest badań bezpośrednio porównujących te metody.

**Metody.** W randomizowanym wieloośrodkowym badaniu typu *noninferiority* chorych z klinicznym podejrzeniem raka gruczołu krokowego, u których uprzednio nie wykonywano biopsji, przydzielono losowo do MRI bez biopsji lub z celowaną biopsją albo do standardowej, przezodbytniczej biopsji pod kontrolą USG. Mężczyźni przydzieleni do badania MRI mieli wykonywaną celowaną biopsję, jeśli wynik badania MRI sugerował obecność raka. Jeśli w badaniu MR podejrzenia raka nie było, biopsji nie wykonywano. W standardowej przezodbytniczej biopsji pod kontrolą USG pobierano 10–12 wycinków. Pierwotnym punktem oceny był udział mężczyzn, u których rozpoznano klinicznie istotnego raka. Oceniano również udział mężczyzn, u których rozpoznano raka nieistotnego klinicznie.

**Wyniki.** Randomizacji poddano 500 mężczyzn. W grupie mężczyzn przydzielonych do badania MRI z biopsją celowaną, wykonywaną zależnie od wyniku MRI, u 71 spośród 252 mężczyzn (28%) w MRI nie stwierdzono podejrzenia raka i nie wykonano biopsji. Klinicznie istotny nowotwór wykryto u 95 mężczyzn (38%) w tej grupie w porównaniu do 64 spośród 248 (26%) w grupie z biopsją standardową (skorygowana różnica 12%; 95% przedział ufności 4–20;  $p = 0,005$ ). MRI z biopsją lub bez biopsji celowanej nie był gorszy od biopsji standardowej, a 95-procentowy przedział ufności wskazywał na korzyść wynikającą z tej strategii w porównaniu do standardowej biopsji. Klinicznie istotnego raka gruczołu krokowego rozpoznano u mniejszej liczby mężczyzn diagnozowanych na podstawie MRI niż na podstawie standardowej biopsji (skorygowana różnica –13%; 95% CI od –19 do –7;  $p < 0,001$ ).

**Wnioski.** Zastosowanie MRI do oceny ryzyka przed wykonaniem biopsji oraz wykonanie biopsji celowanej na

podstawie MRI jest lepsze od standardowej biopsji pod kontrolą przezodbytniczego badania USG u mężczyzn z klinicznym podejrzeniem raka gruczołu krokowego, u których dotychczas nie wykonywano biopsji.

### **Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma**

Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M i wsp.  
*N Engl J Med* 2018; 378: 1789–1801

Inhibitor PD-1, pembrolizumab, wydłuża czas wolny od progresji oraz czas całkowitego przeżycia u chorych na zaawansowanego czerniaka. Przeprowadzono podwójnie zaślepienie badanie III fazy oceniające skuteczność pembrolizumabu w uzupełniającym leczeniu chorych po usunięciu czerniaka wysokiego ryzyka w III stopniu zaawansowania.

**Metody.** Chorzy po całkowitym usunięciu czerniaka w III stopniu zaawansowania byli przydzielani losowo (stratyfikacja wg stopnia zaawansowania i wg regionu) do leczenia pembrolizumabem w dawce 200 mg (514 chorych) lub placebo (505 chorych) podawanego dożylnie co 3 tygodnie do 18 cykli (około roku) lub do wystąpienia nawrotu choroby albo nieakceptowalnej toksyczności leczenia. Pierwotnie punkt oceny stanowił czas wolny od nawrotu choroby w całej grupie analizowanej zgodnie z intencją leczenia oraz w podgrupie chorych z guzami PD-L1-dodatnimi. Oceniano również bezpieczeństwo leczenia.

**Wyniki.** Po czasie obserwacji o medianie 15 miesięcy leczenie pembrolizumabem związane było ze znamienym wydłużeniem czasu wolnego od nawrotu w porównaniu z placebo (w całej grupie zgodnie z intencją leczenia: udział rocznych przeżyć wolnych od nawrotu choroby odpowiednio 75,4% [95% przedział ufności 71,3–78,9] i 61,0% [95% przedział ufności 56,5 do 65,1], współczynnik ryzyka nawrotu lub zgonu 0,57 [98,4% przedział ufności 0,43–0,74],  $p < 0,001$ ; w podgrupie 853 chorych z guzami PD-L1 z dodatnią ekspresją: udział rocznych przeżyć wolnych od nawrotu odpowiednio 77,1% [95% przedział ufności 72,7–80,9] oraz 62,6% [95% przedział ufności 57,7–67,0], współczynnik ryzyka 0,54 [95% przedział ufności 0,42–0,69],  $p < 0,001$ ). Związane z leczeniem działania niepożądane 3. do 5. stopnia wystąpiły u 14,7% chorych otrzymujących pembrolizumab oraz u 3,4% otrzymujących placebo. Wystąpił jeden zgon toksyczny w przebiegu zapalenia mięśni w grupie leczonej pembrolizumabem.

**Wnioski.** Uzupełniające leczenie pembrolizumabem w dawce 200 mg podawanym co trzy tygodnie przez okres do jednego roku znamienne wydłużyło czas wolny od nawrotu choroby po usunięciu czerniaka wysokiego ryzyka w III stopniu zaawansowania. Nie obserwowano nowych działań niepożądanych.

### **Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial**

Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT i wsp.

*Lancet Oncol* 2018; 19: 616–628

Zarówno okołooperacyjna chemioterapia, jak i pooperacyjna chemioradioterapia wydłużają przeżycie chorych na operacyjnego raka żołądka (Europa, Ameryka Północna). Dotychczas skuteczność obu strategii nie została bezpośrednio porównana. Celem badania było porównanie skuteczności okołooperacyjnej chemioterapii i pooperacyjnej chemioradioterapii u chorych na operacyjnego gruczolakoraka żołądka.

**Metody.** Do zaplanowanego przez badaczy, otwartego randomizowanego badania III fazy włączano chorych (powyżej 18 r.ż.) na operacyjnego raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego w stopniu zaawansowania IB do IVA (wg American Joint Committee on Cancer, edycja 6.), w stopniu sprawności WHO 0 lub 1, z odpowiednią wydolnością serca, szpiku kostnego, nerek i wątroby. Włączano chorych z 56 ośrodków w Holandii, Szwecji i Danii, których przydzielano losowo (1:1) do okołooperacyjnej chemioterapii lub przedoperacyjnej chemioterapii z pooperacyjną chemioradioterapią. Randomizację przeprowadzano przed rozpoczęciem przedoperacyjnej chemioterapii, stratyfikowano względem podtypu histologicznego, lokalizacji guza i ośrodka leczącego. Zabieg operacyjny polegał na doszczętnym usunięciu guza pierwotnego z limfadenektomią D1+. Leczenie pooperacyjne rozpoczynano od 4–12 tygodni po zabiegu. Podawano 3 cykle chemioterapii przedoperacyjnej i 3 cykle chemioterapii pooperacyjnej, stosowano epirubicynę (50 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1.), cisplatinę (60 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1.) lub oksaliplatinę (130 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1.) oraz kapecytabinę (1000 mg/m<sup>2</sup> doustnie, dwa razy dziennie przez 14 dni w połączeniu z epirubicyną i cisplatiną, lub 625 mg/m<sup>2</sup> doustnie, dwa razy dziennie przez 21 dni w połączeniu z epirubicyną i oksaliplatiną), cykle powtarzano co 21 dni. Chemioradioterapia składała się z radioterapii w dawce 45 Gy w 25 frakcjach po 1,8 Gy przez 5 tygodni, 5 frakcji tygodniowo, połączonej z chemioterapią: kapecytabiną (575 mg/m<sup>2</sup> doustnie, dwa razy dziennie w dni napromieniania) oraz cisplatiną (20 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w 1. dniu każdego z 5 tygodni radioterapii). Pierwotnym punktem oceny był czas całkowitego przeżycia analizowanego zgodnie z intencją leczenia.

**Wyniki.** Od 11 stycznia 2007 do 17 kwietnia 2015 do badania włączono 788 chorych i przydzielono losowo do chemioterapii (n = 393) lub chemioradioterapii (n = 395). Po chemioterapii przedoperacyjnej 372 spośród 393 chorych (95%) przydzielonych do wyłącznej chemioterapii oraz 369 spośród 395 chorych (93%) przydzielonych do chemioradio-

terapii przeszło zabieg operacyjny z potencjalnie radykalną resekcją przeprowadzoną u 310 spośród 393 chorych (79%) przydzielonych do wyłącznej chemioterapii i 326 spośród 395 chorych (83%) przydzielonych do chemioradioterapii. 233 spośród 393 chorych (59%) rozpoczęło pooperacyjną chemioterapię, a 245 spośród 395 (62%) — chemioradioterapię. Po czasie obserwacji o medianie 61,4 miesiąca (IQR 43,3–82,8) mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 43 miesiące (95% przedział ufności 31–57) wśród otrzymujących chemioterapię, a 37 miesięcy (30–48) wśród otrzymujących chemioradioterapię (współczynnik ryzyka z analizy stratyfikowanej 1,01; 95% przedział ufności 0,84–1,22; p = 0,90). Po przedoperacyjnej chemioterapii, w analizie bezpieczeństwa obejmującej 781 chorych (ocenionych łącznie), wystąpiło 368 (47%) działań niepożądanych w stopniu III, 130 (17%) w stopniu IV oraz 13 (2%) zgonów. Przyczynami zgonów w trakcie leczenia przedoperacyjnego były: biegunka (n = 2), niedobór dihydropirydyny (n = 1), nagły zgon (n = 1), zdarzenia sercowo-naczyniowe (n = 8) oraz czynnościowa niedrożność jelit (n = 1). Podczas leczenia pooperacyjnego działania niepożądane w stopniu III i IV wystąpiły odpowiednio u 113 (48%) i 22 (9%) spośród 233 chorych otrzymujących wyłączną chemioterapię oraz u 101 (41%) i 10 (4%) spośród 245 chorych poddawanych radiochemioterapii. Neutropenia bez gorączki występowała częściej w trakcie pooperacyjnej chemioterapii (79 [34%] spośród 233) niż chemioradioterapii (11 [4%] spośród 245). W trakcie leczenia pooperacyjnego nie obserwowano zgonów.

**Wnioski.** Pooperacyjna chemioradioterapia nie wydłuża czasu całkowitego przeżycia w porównaniu do pooperacyjnej chemioterapii u chorych na operacyjnego raka żołądka po przedoperacyjnej chemioterapii i zabiegu operacyjnym. W związku z dużą liczbą chorych w obu grupach, u których nie udało się przeprowadzić leczenia pooperacyjnego zgodnie z protokołem, przyszłe badania powinny skupić się na optymalizacji leczenia przedoperacyjnego.

### **International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study**

Pagès F, Mlecnik B, Marliot F i wsp.

*Lancet* 2018; 391: 2128–2139

Oszacowanie ryzyka nawrotu u chorych na raka okrężnicy musi zostać zweryfikowane. Potrzebna jest solidna ocena wskaźnika immunologicznego w celu wprowadzenia immunologicznych parametrów do klasyfikacji nowotworów. Celem badania była ocena rokowniczej wartości wskaźnika immunologicznego zawierającego liczbę wszystkich limfocytów T naciekających guz i cytotoksycznych limfocytów T naciekających guz u chorych na raka okrężnicy w I–III stopniu zaawansowania.

**Metody.** Międzynarodowe konsorcjum 14 ośrodków w 13 krajach prowadzone przez Society for Immunotherapy of Cancer oceniło wskaźnik immunologiczny *immunoscore assay* u chorych na raka okrężnicy w stopniach zaawansowania I–III wg TNM. Chorych przydzielano losowo do grupy treningowej oraz wewnętrznej i zewnętrznej walidacji. Wycinki z guza odbytnicy przechowywane w parafinie oraz margines inwazyjny od każdego chorego poddawano ocenie immunohistochemicznej, oceniono gęstość komórek CD3+ i cytotoksycznych CD8+ limfocytów T w guzie i w inwazyjnym marginesie przy użyciu metod patologii cyfrowej. Wskaźnik immunologiczny dla każdego chorego był pochodną średniej 4 percentyli gęstości. Głównym punktem końcowej oceny była wartość rokownicza wskaźnika immunologicznego odnośnie czasu do nawrotu, określonego jako czas od zabiegu operacyjnego do nawrotu. Do oceny zależności pomiędzy wskaźnikiem immunologicznym a wynikami leczenia stosowano stratyfikowane wieloczynnikowe modele Coxa, uwzględniające potencjalny wpływ innych zmiennych. Do oceny wydajności modelu stosowano statystykę c Harrella.

**Wyniki.** Oceniono tkanki 3539 chorych. Po ocenie jakości do analizy włączono tkanki 2681 chorych (700 chorych w grupie treningowej, 636 chorych w grupie wewnętrznej walidacji i 1345 chorych w grupie zewnętrznej walidacji). Stwierdzono wysoki poziom odtwarzalności wskaźnika immunologicznego pomiędzy badaczami i ośrodkami ( $r = 0,97$  dla guzów okrężnicy;  $r = 0,97$  dla oceny marginesu;  $p < 0,0001$ ). W grupie treningowej chorzy z wysokim

wskaźnikiem immunologicznym mieli najniższe ryzyko nawrotu w ciągu 5 lat (14 chorych [8%] z wysokim, 65 chorych (19%) ze średnim, 51 chorych (32%) z niskim wskaźnikiem immunologicznym; współczynnik ryzyka [HR] dla wysokiego vs niskiego wskaźnika immunologicznego wyniósł 0,20, 95% CI 0,10–0,38;  $p < 0,0001$ ). Wyniki zostały potwierdzone w grupach walidacyjnych ( $n = 1981$ ). W stratyfikowanej wieloczynnikowej analizie Coxa zależność czasu do nawrotu od wskaźnika immunologicznego była niezależna od wieku, płci, stopnia zaawansowania T i N, stabilności mikrosatelitarnej i istniejących czynników rokowniczych ( $p < 0,0001$ ). Wśród 1434 chorych w II stopniu zaawansowania różnica w ryzyku nawrotu w ciągu 5 lat była znamienna (HR dla wysokiego vs niskiego wskaźnika immunologicznego 0,33, 95% CI 0,21–0,52;  $p < 0,0001$ ), również w wieloczynnikowej analizie Coxa ( $p < 0,0001$ ). Wskaźnik immunologiczny miał najwyższy względny udział w oszacowaniu ryzyka spośród wszystkich parametrów klinicznych, w tym klasyfikacji TNM wg American Joint Committee on Cancer i Union for International Cancer Control.

**Wnioski.** Wskaźnik immunologiczny dostarcza wiarygodnej oceny ryzyka nawrotu chorych na raka okrężnicy. Wyniki badania potwierdzają zasadność włączenia tego wskaźnika jako nowego elementu klasyfikacji nowotworów (TNM-Immune).

Opracowali:

**Dr n. med. Anna Kowalczyk**  
**Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska**  
**Dr n. med. Anna Wrona**  
**Dr n. med. Krzysztof Konopa**