

Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study

van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E i wsp.

Lancet 2018; 391: 2537–2545

Strategia obserwacji (*watch and wait* – W&W) u chorych na raka odbytnicy z całkowitą kliniczną odpowiedzią (*complete clinical response* – cCR) po indukcyjnym leczeniu daje możliwość uniknięcia dużego zabiegu chirurgicznego (*major resection surgery*), ale dowody są oparte na małych lub średnich grupach chorych leczonych w specjalistycznych ośrodkach. Międzynarodowa baza danych (International Watch & Wait Database – IWWD) pozwala ocenić wyniki strategii W&W na dużą skalę, na podstawie danych poszczególnych chorych. Przedstawiono wyniki opisowej analizy po włączeniu do rejestru ponad 1000 chorych.

Metody. Ośrodki uczestniczące w badaniu wprowadzały zakodowane dane do zabezpieczonego rejestru *online*. Dane zawierały charakterystykę chorych, rodzaj indukcyjnego leczenia, protokoły badań obrazowych, wystąpienie nawrotu miejscowego lub rozsiewu oraz dane dotyczące przeżycia. Do IWWD można było włączać wszystkich chorych na raka odbytnicy, u których po indukcyjnym leczeniu nie wykonano standardowego zabiegu operacyjnego (*total mesorectal excision surgery*). Do obecnej analizy wybrano wyłącznie chorych bez choroby resztkowej w ocenie po zakończeniu leczenia indukcyjnego (cCR). Oceniono udział nawrotów miejscowych (*local regrowth*), rozsiewu choroby, udział 5-letnich całkowitych przeżyć oraz 5-letnich przeżyć związanych z rakiem odbytnicy.

Wyniki. Od 14 kwietnia 2015 do 30 czerwca 2017 do bazy danych W&W wprowadzono dane 1009 chorych po indukcyjnym leczeniu z 47 ośrodków (15 krajów). Do analizy włączono 880 chorych (87%) z cCR. Mediana czasu obserwacji wyniosła 3,3 lata (95% CI 3,1–3,6). Udział 2-letnich nawrotów miejscowych wyniósł 25,2% (95% CI 22,2–28,5%), 88% wszystkich miejscowych nawrotów wystąpiło w ciągu pierwszych 2 lat i 97% znajdowało się w ścianie jelita. Odległe przerzuty stwierdzono u 71 spośród 880 chorych (8%). Udział 5-letnich całkowitych przeżyć wyniósł 85% (95% CI 80,9–87,7%), a udział 5-letnich przeżyć wolnych od choroby 94% (91–96%).

Wnioski. Opisano największą grupę chorych na raka odbytnicy poddanych W&W, zawierającą około 50% danych z wcześniejszej grupy oraz 50% dotąd niepublikowanych danych. Miejscowy nawrót występował zazwyczaj w ciągu pierwszych

2 lat w ścianie jelita, co podkreśla znaczenia endoskopowej obserwacji jako opcji dla odroczonego radykalnego zabiegu operacyjnego. Miejscowy nawrót nie kwalifikujący się do radykalnego leczenia po W&W występował rzadko.

Rituximab plus lenalidomide in advanced untreated follicular lymphoma

Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P i wsp.

N Engl J Med 2018; 379: 934–947

Rytuksymab w połączeniu z chemioterapią jest skuteczny u chorych na wcześniej nieleczonego zaawansowanego chłoniaka grudkowego, ale u większości chorych dochodzi do nawrotu. Połączenie immunoterapii lenalidomidem z rytuksymabem – schemat immunomodulujący – wykazuje obiecującą skuteczność u chorych na indolentne niezłośliwe chłoniaki z komórek B.

Metody. Przeprowadzono wieloośrodkowe międzynarodowe badanie kliniczne III fazy typu *superiority* porównujące połączenie rytuksymabu z lenalidomidem z rytuksymabem w połączeniu z chemioterapią u chorych na wcześniej nieleczonego chłoniaka grudkowego. Chorych przydzielano losowo do leczenia rytuksymabem w połączeniu z lenalidomidem (6 cykli) lub z chemioterapią (jeden z trzech schematów do decyzji badacza). W obu ramionach stosowano uzupełniające leczenie rytuksymabem podawanym co 8 tygodni przez 12 cykli. Głównym punktem końcowej oceny był udział całkowitych odpowiedzi (potwierdzonych lub niepotwierdzonych) po 120 tygodniach i czas do progresji.

Wyniki. Tysiąc trzydziestu chorych przydzielono losowo do leczenia rytuksymabem w połączeniu z lenalidomidem (513 chorych) lub z chemioterapią (517 chorych). Udział potwierdzonych lub niepotwierdzonych całkowitych odpowiedzi po 120 tygodniach był podobny w obu grupach: 48% (95% przedział ufności [CI] 44 do 53) w grupie otrzymującej rytuksymab z lenalidomidem i 53% (95% CI 49 do 57) w grupie otrzymującej rytuksymab z chemioterapią ($p = 0,13$). Udział 3-letnich przeżyć bez progresji oceniony w trakcie badania wyniósł odpowiednio 77% (95% CI 72 do 80) i 78% (95% CI 74 do 82). W grupie otrzymującej rytuksymab z chemioterapią stwierdzono wyższe udziały neutropenii 3. lub 4. stopnia (32% vs 50%) i gorączek neutropenicznych jakiegokolwiek stopnia (2% vs 7%), a w grupie otrzymującej rytuksymab z lenalidomidem – więcej reakcji skórnych 3. lub 4. stopnia (7% vs 1%).

Wnioski. Wśród chorych na wcześniej nieleczonego chłoniaka grudkowego skuteczność leczenia rytuksymabem w połączeniu z lenalidomidem była podobna do rytuksymabu w połączeniu z chemioterapią (oba schematy z uzupełniającym leczeniem rytuksymabem) przy różnym profilu bezpieczeństwa.

Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy

Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H i wsp.

Br J Cancer 2018; 119: 1067–1074

W randomizowanym badaniu PORTEC-2 porównywano radioterapię na obszar miednicy (*external beam radiotherapy* – EBRT) z brachyterapią (*vaginal brachytherapy* – VBT) u chorych na raka trzonu macicy z czynnikami wysokiego lub pośredniego ryzyka (*high-intermediate risk* – HIR). Oceniono dane po długim czasie obserwacji i połączono z wynikami ponownej weryfikacji patologicznej i analizami molekularnymi.

Metody. W latach 2002–2006 427 chorych na raka trzonu macicy z HIR przydzielono losowo do VBT lub EBRT. Głównym punktem końcowej oceny był nawrót w pochwie (*vaginal recurrence* – VR). Preparaty poddano centralnej ocenie patologicznej u 97,4% w połączeniu z analizami molekularnymi.

Wyniki. Mediana czasu obserwacji wyniosła 116 miesięcy; udział 10-letnich VR wyniósł 3,4% w porównaniu do 2,4% odpowiednio po VBT i EBRT ($p=0,55$). Udział 10-letnich nawrotów w miednicy (*pelvic recurrence* – PR) był wyższy w grupie poddanej VBT (6,3% vs 0,9%, $p=0,004$), głównie w połączeniu z występowaniem odległych przerzutów (*distant metastases* – DM). Udział 10-letnich izolowanych PR wyniósł 2,5% vs 0,5% ($p=0,10$), a DM 10,4 vs 8,9% ($p=0,45$). Udział 10-letnich całkowitych przeżyć wyniósł 69,5% i 67,6% odpowiednio po VBT i EBRT ($p=0,72$). Ekspresja L1CAM i zmutowanego białka p53 oraz znaczny naciek przestrzeni naczyniowo-limfatycznej były czynnikami ryzyka PR i DM. EBRT zmniejszała udział PR u chorych z tymi czynnikami ryzyka.

Wnioski. Wyniki badania PORTEC-2 z długą obserwacją potwierdzają, że VBT stanowi standard uzupełniającego leczenia chorych na raka trzonu macicy z HIR. Ocena molekularna czynników ryzyka może wpływać na dobór leczenia uzupełniającego. Zastosowanie EBRT wiąże się z lepszą kontrolą w obszarze miednicy u chorych z niekorzystnymi czynnikami ryzyka.

Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial

Parker CC, James ND, Brawley CD i wsp.

Lancet 2018; 392: 2353–2366

Na podstawie wcześniejszych badań postawiono hipotezę, że radioterapia w obszarze gruczołu krokowego wydłuży czas całkowitego przeżycia chorych na rozsiały raka gruczołu krokowego, i że ta korzyść będzie największa u chorych z małą masą rozsiały choroby. Celem było porównanie standardowego leczenia rozsiały raka gruczołu krokowego z dołączeniem radioterapii.

Metody. Przeprowadzono kontrolowane badanie III fazy z losowym doбором chorych w 117 szpitalach w Szwajcarii i Wielkiej Brytanii. Chorych na nowo rozpoznany rozsiały raka gruczoły krokowego spełniających kryteria włączenia przydzielano losowo (1:1) do leczenia standardowego lub w połączeniu z radioterapią. Chorych stratyfikowano wg ośrodka, wieku, zajęcia węzłów chłonnych, stanu sprawności wg WHO, planowanej blokady androgenowej, planowanego stosowania docetakselu (od grudnia 2015) oraz regularnego stosowania aspiryny lub niesterydowych leków przeciwpalnych. Standardem leczenia była dożywnia blokada androgenowa z jednoczesnym podawaniem docetakselu od początku leczenia (od grudnia 2015). Chorzy przydzieleni do radioterapii otrzymywali 55 Gy w 20 frakcjach podawanych codziennie przez 4 tygodnie lub 36 Gy w 6 frakcjach podawanych raz w tygodniu (schemat był określony przed randomizacją). Głównym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia oceniany liczbą zgonów. Analiza miała 90% moc z jednostronnym α 2,5% dla współczynnika ryzyka (HR) 0,75. Dodatkowymi punktami końcowej analizy był czas wolny od niepowodzenia, czas wolny od progresji, czas wolny od rozsiewu, czas przeżycia związany z rakiem gruczołu krokowego i czas wolny od objawowych miejscowych zdarzeń. Analizy obejmowały współczynniki ryzyka Coxa i elastyczne modele parametryczne, z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych. Główną analizę skuteczności przeprowadzono w grupie zgodnej z intencją leczenia. Dwie wcześniej określone analizy podgrup oceniały wpływ radioterapii na obszar gruczołu krokowego w zależności od masy przerzutów przed rozpoczęciem leczenia i schematu radioterapii.

Wyniki. Od stycznia 2013 do 2 września 2016 roku 2061 chorych poddano randomizacji, 1029 przydzielono do grupy kontrolnej i 1032 do radioterapii. Grupy były porównywalne, mediana wieku wyniosła 68 lat (IQR 63–73), a mediana stężenia PSA 97 ng/mL (33–315). Trzystu sześćdziesięciu siedmiu chorych (18%) otrzymało docetaksel na początku leczenia; 1082 chorych (52%) zakwalifikowano przed randomizacją do radioterapii podawanej w dziennych frakcjach, a 979 (48%) do frakcji podawanych co tydzień. U 819 chorych (40%) stwierdzo-

no niską masę odległych przerzutów, u 1120 (54%) – wysoką, u 122 (6%) była nieznana. Radioterapia wydłużyła czas wolny od niepowodzeń (HR 0,76, 95% CI 0,68–0,84; $p < 0,0001$), ale nie wpłynęła na czas całkowitego przeżycia (0,92, 0,80–1,06; $p = 0,266$). Radioterapia była dobrze tolerowana, działania niepożądane (3. i 4. stopnia wg Radiation Therapy Oncology Group) wystąpiły u 48 chorych (5%) w trakcie radioterapii i u 37 (4%) po radioterapii. Udziały poważnych działań niepożądanych (stopień 3. lub wyższy wg Common Terminology Criteria for Adverse Events) były podobne w obu grupach w analizie bezpieczeństwa (398 [38%] w grupie kontrolnej i 380 [39%] w grupie poddanej radioterapii).

Wnioski. Radioterapia na obszar gruczołu krokowego nie wydłużyła czasu całkowitego przeżycia w całej grupie chorych na nowo rozpoznanego rozlanego raka gruczołu krokowego.

Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer

Melamed A, Margul DJ i Chen L i wsp.

N Engl J Med 2018; 379: 1905–1914

Minimalnie inwazyjna chirurgia została wprowadzona jako alternatywa dla laparotomii (otwartej chirurgii) u chorych na wczesnego raka szyjki macicy poddawanych radykalnej histerektomii zanim dowody wysokiej jakości odnoszące się do jej wpływu na czas przeżycia były dostępne. Oceniono wpływ minimalnie inwazyjnej chirurgii na umieralność z wszystkich przyczyn wśród kobiet poddanych radykalnej histerektomii z powodu raka szyjki macicy.

Metody. Przeprowadzono badanie kohortowe wśród chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IA2 do IB1 poddanych radykalnej histerektomii w latach 2010–2013 w szpitalach akredytowanych przez *Commission on Cancer* w Stanach Zjednoczonych. W badaniu stosowano metody uwzględniające wpływ innych czynników na skuteczność leczenia (*inverse probability of treatment propensity-score weighting*). Wyniki leczenia porównano z wynikami chorych poddanych radykalnej histerektomii z powodu raka szyjki macicy w latach 2000–2010 na podstawie danych z Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER).

Wyniki. Tysiąc dwieście dwadzieścia pięć spośród 2461 kobiet (49,8%) poddano minimalnie inwazyjnej chirurgii. Kobiety poddane minimalnie inwazyjnej chirurgii były częściej rasy białej, miały prywatne ubezpieczenie, miały lepszy status socjoekonomiczny (na podstawie kodu adresu), miały guzy mniejsze o niższym stopniu złośliwości i miały większe prawdopodobieństwo otrzymania rozpoznania w późniejszym okresie leczenia niż kobiety poddane otwartej chirurgii. Po medianie czasu obserwacji 45 miesięcy udział 4-letniej umieralności wyniósł 9,1% wśród poddanych minimalnie inwazyjnej chirurgii i 5,3% wśród poddanych otwartej chirurgii (współczynnik ryzyka 1,65; 95% przedział ufności [CI] 1,22 do 2,22; $p = 0,002$ w teście log-rank). Przed

wprowadzeniem minimalnie inwazyjnej radykalnej histerektomii (np. w okresie 2000–2006) udział względnych 4-letnich przeżyć wśród kobiet poddanych radykalnej histerektomii z powodu raka szyjki macicy pozostawał stały (procentowa zmiana roczna 0,3%; 95% CI –0,1 do 0,6). Wprowadzenie minimalnie inwazyjnej chirurgii wiązało się z obniżeniem udziału względnych 4-letnich przeżyć o 0,8% (95% CI 0,3 do 1,4) na rok po 2006 roku ($p = 0,01$ dla zmiany trendu).

Wnioski. W badaniu epidemiologicznym zastosowanie minimalnie inwazyjnej radykalnej histerektomii wiązało się z krótszym czasem całkowitego przeżycia chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IA2 lub IB1 w porównaniu do otwartej chirurgii.

Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer

Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R i wsp.

N Engl J Med 2018; 379: 1895–1904

Istnieje mało danych z retrospektywnych badań oceniających, czy przeżycie po histerektomii laparoskopowej lub z użyciem robota (*minimally invasive surgery*) jest podobne do uzyskiwanego po otwartej brzusznej radykalnej histerektomii (otwarta chirurgia) wśród chorych na raka szyjki macicy we wczesnym stopniu zaawansowania.

Metody. Chore na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IA1 (z inwazją naczyń limfatycznych), IA2 lub IB1 z histologicznym podtypem płaskonabłonkowym, gruczolowym lub mieszanym (*adenosquamous*) przydzielano losowo do minimalnie inwazyjnego lub otwartego zabiegu chirurgicznego. Głównym punktem końcowej oceny był udział przeżyć wolnych od choroby po 4,5 roku. Kryterium *noninferiority* było spełnione, jeśli dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności różnicy pomiędzy grupami (*minimally invasive surgery minus open surgery*) była większa niż –7,2 punktów procentowych (tj. bliższych zero).

Wyniki. Trzysta dziewiętnaście chorych przydzielono do minimalnie inwazyjnej chirurgii i 312 – do otwartej. Spośród przydzielonych do minimalnie inwazyjnego zabiegu operacyjnego 84,4% poddano laparoskopii i 15,6% chirurgii z udziałem robota. Średnia wieku chorych wyniosła 46,0 lat. Większość chorych (91,9%) było w stopniu zaawansowania IB1. Grupy były podobne w odniesieniu do podtypu histologicznego, udziału inwazji naczyń limfatycznych, udziału nacieków przymacic, zajęcia węzłów chłonnych, wielkości guza, stopnia złośliwości, udziału leczenia uzupełniającego. Udział przeżyć wolnych od choroby po 4,5 roku wyniósł 86,0% wśród poddanych minimalnie inwazyjnej chirurgii i 96,5% wśród poddanych otwartej chirurgii, różnica –10,6 punktów procentowych (95% przedział ufności [CI] –16,4 do –4,7). Minimalnie inwazyjna chirurgia wiązała się z niższym udziałem przeżyć wolnych od choroby w porównaniu do otwartego zabiegu operacyjnego

(udział 3-letnich przeżyć 91,2% vs 97,1%; współczynnik ryzyka nawrotu lub zgonu z powodu raka szyjki macicy 3,74; 95% CI 1,63 do 8,58), różnica pozostawała po uwzględnieniu wieku, wskaźnika masy ciała, stopnia zaawansowania, nacieku naczyń limfatycznych, zajęcia węzłów chłonnych; minimalnie inwazyjna chirurgia wiązała się również z niższym udziałem całkowitych przeżyć (udział 3-letnich przeżyć 93,8% vs 99,0%; współczynnik ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny 6,00; 95% CI 1,77 do 20,30).

Wnioski. W niniejszym badaniu zastosowanie minimalnie inwazyjnej radykalnej histerektomii u chorych na raka szyjki macicy we wczesnym stadium zaawansowania wiązało się z niższymi udziałami przeżyć wolnych od choroby i całkowitych w porównaniu do otwartej chirurgii.

Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer

Turner NC, Slamon DJ, Ro J i wsp.

N Engl J Med 2018; 379: 1926–1936

Inhibitor kinaz zależnych od cyklin 4. i 6. (CDK4/6), palbocyklib, w połączeniu z fulwestrantem wydłuża czas do progresji chorych na zaawansowanego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych bez receptora HER2. Przedstawiono dane dotyczące czasu całkowitego przeżycia.

Metody. Chore na zaawansowanego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych bez receptora HER2, z progresją lub nawrotem podczas wcześniejszej hormonoterapii, przydzielono losowo do leczenia fulwestrantem w połączeniu z palbocyklibem lub placebo. Oceniano czas całkowitego przeżycia, skuteczność palbocyklibu zależnie od wcześniej określonych czynników stratyfikacyjnych: wrażliwości na hormonoterapię, obecności przerzutów trzewnych, stanu menopauzalnego oraz skuteczność leczenia stosowanego po progresji i bezpieczeństwo.

Wyniki. Wśród 521 chorych poddanych randomizacji mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 34,9 miesiące (95% przedział ufności [CI] 28,8 do 40,0) wśród leczonych palbocyklibem z fulwestrantem i 28,0 miesiące (95% CI 23,6 do 34,6) wśród leczonych placebo z fulwestrantem (współczynnik ryzyka zgonu 0,81; 95% CI 0,64 do 1,03; $p = 0,09$; bezwzględna różnica 6,9 miesiące). Leczenie inhibitorem CDK4/6 po zakończeniu badania stosowano u 16% chorych z grupy leczonej placebo z fulwestrantem. Wśród 410 chorych wrażliwych na poprzednio stosowaną hormonoterapię mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 39,7 miesiące (95% CI 34,8 do 45,7) w grupie leczonej palbocyklibem z fulwestrantem i 29,7 miesiące (95% CI, 23,8 do 37,9) w grupie otrzymującej placebo z fulwestrantem (współczynnik ryzyka 0,72; 95% CI 0,55 do 0,94; bezwzględna różnica 10,0 miesiące). Mediana trwania następnego leczenia była podobna w obu grupach, mediana czasu do otrzymania chemioterapii wyniosła 17,6 miesiące w grupie leczonej pal-

bocyklibem z fulwestrantem w porównaniu do 8,8 miesięcy w grupie otrzymującej placebo z fulwestrantem (współczynnik ryzyka 0,58; 95% CI 0,47 do 0,73; $p < 0,001$). Nie obserwowano nowych toksyczności w czasie 44,8 miesięcy obserwacji.

Wnioski. Leczenie palbocyklibem w połączeniu z fulwestrantem wiązało się z dłuższym czasem całkowitego przeżycia chorych na zaawansowanego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych bez receptora HER2, z wrażliwością na wcześniejszą hormonoterapię, w porównaniu do placebo z fulwestrantem. Różnice w czasie całkowitego przeżycia nie były znamienne.

Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer

Moore K, Colombo N, Scambia G i wsp.

N Engl J Med 2018; 379: 2495–2505

U większości chorych na zaawansowanego raka jajnika dochodzi do nawrotu w ciągu 3 lat po standardowym leczeniu (zabieg operacyjny i uzupełniająca chemioterapia zawierająca analogi platyny). Korzyść z doustnego inhibitora polimerazy poli(ADP-rybozy), olaparybu, w nawrocie choroby została ustalona, ale korzyść z uzupełniającego leczenia olaparybem w nowo rozpoznanym raku jajnika jest niepewna.

Metody. Przeprowadzono międzynarodowe randomizowane podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy do oceny skuteczności olaparybu w uzupełniającym leczeniu chorych na nowo rozpoznanego zaawansowanego raka jajnika w III lub IV stopniu zaawansowania wg FIGO (podtyp nisko zróżnicowany surowiczy lub endometrioidalny), pierwotnego raka otrzewnej lub jajowodu (lub połączenia wyżej wymienionych) z mutacją *BRCA1*, *BRCA2* lub w obu genach (*BRCA1/2*), z całkowitą lub częściową odpowiedzią po chemioterapii zawierającej związku platyny. Chorych przydzielono losowo (w stosunku 2:1) do leczenia olaparybem (300 mg 2 razy dziennie doustnie) lub placebo. Głównym punktem końcowej oceny był czas wolny od progresji.

Wyniki. Spośród 391 chorych poddanych randomizacji 260 przydzielono do leczenia olaparybem i 131 do placebo. Trzysta osiemdziesiąt osiem chorych miało centralnie potwierdzoną germinálną mutację *BRCA1/2* i dwie – somatyczną. Po medianie czasu obserwacji 41 miesiące ryzyko progresji lub zgonu było o 70% niższe wśród leczonych olaparybem w porównaniu do placebo (szacowany wg Kaplana-Meiera udział 3-letnich przeżyć wolnych od progresji lub zgonu 60% vs 27%; współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,30; 95% przedział ufności 0,23 do 0,41; $p < 0,001$). Działania niepożądane były zgodne z wcześniej opisywanymi dla olaparybu.

Wnioski. Uzupełniające leczenie olaparybem wiązało się ze znamienym wydłużeniem czasu wolnego od progresji u chorych na nowo rozpoznanego zaawansowanego raka jajnika mutacją *BRCA1/2*, z niższym o 70% ryzykiem progresji lub zgonu po zastosowaniu olaparybu w porównaniu do placebo.

Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL

N Engl J Med 2018; 379: 2517–2528

Ibrutinib został zaaprobowany przez Food and Drug Administration do leczenia chorych na wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczkę limfatyczną (*chronic lymphocytic leukemia* – CLL) w 2016 roku, ale nie był porównywany z chemoimmunoterapią. Przeprowadzono badanie III fazy oceniające skuteczność ibrutinibu stosowanego samodzielnie lub w połączeniu z rytuksymabem w porównaniu do chemoimmunoterapii.

Metody. Chorych na nieleczoną CLL w wieku 65 lat lub starszych przydzielano losowo do leczenia bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem, leczenia wyłącznie ibrutinibem lub ibrutinibem w połączeniu z rytuksymabem. Głównym punktem końcowej oceny był czas wolny od progresji. Alliance Data and Safety Monitoring Board podjęła decyzję o publikacji wyników po osiągnięciu skuteczności założonej przez protokół.

Wyniki. Sto osiemdziesiąt trzech chorych przydzielono do leczenia bendamustyną z rytuksymabem, 182 otrzymywało ibrutinib i 182 – ibrutinib z rytuksymabem. Mediana czasu do progresji została osiągnięta tylko wśród leczonych bendamustyną z rytuksymabem. Szacowany udział 2-letnich przeżyć wolnych od progresji wyniósł 74% wśród leczonych bendamustyną z rytuksymabem i był wyższy wśród leczonych wyłącznie ibrutinibem (87%; współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,39; 95% przedział ufności [CI] 0,26 do 0,58; $p < 0,001$) i wśród leczonych ibrutinibem w połączeniu z rytuksymabem (88%; współczynnik ryzyka 0,38; 95% CI 0,25 do 0,59; $p < 0,001$). Nie było znamiennej różnicy pomiędzy leczonymi ibrutinibem w połączeniu z rytuksymabem oraz leczonymi wyłącznie ibrutinibem w czasie wolnym od progresji (współczynnik ryzyka 1,00; 95% CI 0,62 do 1,62; $p = 0,49$). Po medianie czasu obserwacji 38 miesięcy nie było znamiennej różnicy pomiędzy wszystkimi trzema grupami w czasie całkowitego przeżycia. Udział hematologicznych działań niepożądanych 3., 4. lub 5. stopnia był wyższy wśród leczonych bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (61%) w porównaniu do leczonych ibrutinibem lub ibrutinibem w połączeniu z rytuksymabem (odpowiednio 41% i 39%), podczas gdy udział niehematologicznych działań niepożądanych 3., 4. lub 5. stopnia był niższy wśród leczonych bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem (63%) w porównaniu do leczonych z udziałem ibrutinibu (74% dla każdego z ramion).

Wnioski. Zastosowanie ibrutinibu u starszych chorych na wcześniej nieleczoną CLL wiązało się z wydłużeniem czasu do progresji w porównaniu do leczenia bendamustyną w połączeniu z rytuksymabem. Czas do progresji nie różnił się znamiennej pomiędzy leczonymi ibrutinibem i ibrutinibem w połączeniu z rytuksymabem.

FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer

Conroy T, Hammel P, Hebbar M i wsp.

N Engl J Med 2018; 379: 2395–2406

Chemioterapia wielolekowa fluorouracyl, leukoworyna, irynotekan i oksaliplatyna (FOLFIRINOX) wydłuża czas całkowitego przeżycia chorych na rozsianego raka trzustki w porównaniu do leczenia gemcytabiną. Porównano skuteczność i bezpieczeństwo zmodyfikowanego schematu FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) z gemcytabiną w leczeniu uzupełniającym u chorych na raka trzustki po zabiegu operacyjnym.

Metody. Czteryestu dziewięćdziesięciu trzech chorych na gruczolakoraka cewkowego trzustki po zabiegu operacyjnym przydzielono losowo do leczenia mFOLFIRINOX (oksaliplatyna 85 mg/m², irynotekan 180 mg/m², obniżony do 150 mg/m² po analizie bezpieczeństwa, leukoworyna 400 mg/m² i fluorouracyl 2400 mg/m² co 2 tygodnie) lub gemcytabiną (1000 mg/m² w dniach 1., 8. i 15. co 4 tygodnie) przez 24 tygodnie. Głównym punktem końcowej analizy był czas wolny od progresji. Dodatkowymi punktami końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia i bezpieczeństwo.

Wyniki. Po medianie czasu obserwacji 33,6 miesięcy mediana czasu wolnego od choroby wyniosła 21,6 miesięcy wśród leczonych mFOLFIRINOX i 12,8 miesięcy wśród leczonych gemcytabiną (stratyfikowany współczynnik ryzyka zdarzeń związanych z nowotworem, wtórnych nowotworów lub zgonu 0,58; 95% przedział ufności [CI] 0,46 do 0,73; $p < 0,001$). Udział 3-letnich przeżyć wolnych od choroby wyniósł 39,7% wśród leczonych mFOLFIRINOX i 21,4% wśród leczonych gemcytabiną. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 54,4 miesiące wśród leczonych mFOLFIRINOX i 35 miesięcy wśród leczonych gemcytabiną (stratyfikowany współczynnik ryzyka zgonu 0,64; 95% CI 0,48 do 0,86; $p = 0,003$). Udział całkowitych 3-letnich przeżyć wyniósł 63,4% wśród leczonych mFOLFIRINOX i 48,6% wśród leczonych gemcytabiną. Udział działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia wyniósł 75,9% wśród leczonych mFOLFIRINOX i 52,9% wśród leczonych gemcytabiną. Jeden chory leczony gemcytabiną zmarł z powodu toksyczności leczenia (śródmięzszowe zapalenie płuc).

Wnioski. Uzupełniające leczenie mFOLFIRINOX znamienne wydłużyło czas przeżycia chorych po zabiegu operacyjnym z powodu raka trzustki w porównaniu do gemcytabiny, za cenę większej toksyczności leczenia.

Sorafenib for advanced and refractory desmoid tumors

Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA i wsp.

N Engl J Med 2018; 379: 2417–2428

Guzy desmoidalne (tzw. *aggressive fibromatosis*) są nowotworami tkanki łącznej, które mogą wyrosnąć w każdym miejscu

oraz naciekać kreskę, struktury nerwowo-naczyniowe i narządy wewnętrzne. Nie istnieje standard postępowania.

Metody. W podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym III fazy 87 chorych na guzy desmoidalne z progresją, objawowe lub nawrotowe przydzielono losowo do leczenia sorafenibem (400 mg raz dziennie doustnie) lub placebo. Crossover do leczenia sorafenibem było dozwolone dla chorych z grupy placebo po potwierdzeniu progresji. Głównym punktem końcowej oceny był oceniany przez badacza czas wolny od progresji; oceniano również udział obiektywnych odpowiedzi i działań niepożądanych.

Wyniki. Po medianie czasu obserwacji 27,2 miesiący udział 2-letnich przeżyć wolnych od progresji wyniósł 81% (95% przedział ufności [CI] 69 do 96) w grupie leczonej sorafenibem i 36% (95% CI 22 do 57) w grupie placebo (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,13; 95% CI 0,05 do 0,31; $p < 0,001$). Udział obiektywnych odpowiedzi przed crossover wyniósł 33% (95% CI 20 do 48) w grupie leczonej sorafenibem and 20% (95% CI 8 do 38) w grupie placebo. Mediana czasu do uzyskania obiektywnej odpowiedzi wśród chorych z odpowiedzią wyniosła 9,6 miesięcy (zakres międzykwartyłowy 6,6 do 16,7) wśród leczonych sorafenibem i 13,3 miesięcy (zakres międzykwartyłowy 11,2 do 31,1) w grupie placebo. Obiektywne odpowiedzi nadal trwają. Wśród chorych leczonych sorafenibem najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: wysypka (73%), zmęczenie (67%), nadciśnienie (55%), biegunka (51%) w 1. lub 2. stopniu zaawansowania.

Wnioski. Sorafenib znamienne wydłużał czas wolny od progresji chorych na guzy desmoidalne z progresją, oporne lub objawowe. Uzyskane odpowiedzi były długotrwałe.

Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer - 29-year follow-up

Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H i wsp.

N Engl J Med 2018; 379: 2319–2329

Doszczętno usunięcie gruczołu krokowego obniża umieralność chorych na wykrytego klinicznie wczesnego raka gruczołu krokowego, ale dowody z badań z losowych doborem chorych z długim okresem obserwacji są nieliczne.

Metody. Sześciuset dziewięćdziesięciu pięciu chorych na wczesnego raka gruczołu krokowego przydzielono losowo do aktywnej obserwacji lub doszczętnego usunięcia gruczołu krokowego od października 1989 do lutego 1999, a okres obserwacji trwał do 2017 roku. Występowanie i względne ryzyko (z 95% przedziałami ufności) zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z powodu raka gruczołu krokowego oraz odległych przerzutów oceniano w grupie zgodnej z intencją leczenia oraz w grupie zgodnej z protokołem. Oszacowano również liczbę zyskanych lat. Wartość rokowniczą czynników histopatologicznych oceniano przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa.

Wyniki. Od 31 grudnia 2017 roku 261 spośród 347 chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu i 292 spośród 348 chorych poddanych aktywnej obserwacji zmarło; 71 zgonów w grupie poddanej doszczętnemu usunięciu gruczołu krokowego i 110 w grupie poddanej aktywnej obserwacji było związanych z rakiem gruczołu krokowego (względne ryzyko 0,55; 95% przedział ufności [CI] 0,41 do 0,74; $p < 0,001$; bezwzględna różnica w ryzyku 11,7 punktów procentowych 95% CI 5,2 do 18,2). Liczba chorych, których trzeba poddać leczeniu, aby uniknąć jednego zgonu z jakiegokolwiek przyczyny wyniósł 8,4. Po 23 latach zyskano średnio 2,9 dodatkowych lat życia poprzez zastosowanie doszczętnego usunięcia gruczołu krokowego. Wśród chorych poddanych doszczętnemu usunięciu gruczołu krokowego naciek pozatorebkowy wiązał się z 5-krotnie wyższym ryzykiem zgonu z powodu raka gruczołu krokowego, a wskaźnik Gleasona wyższy niż 7 wiązał się z 10-krotnym ryzykiem w porównaniu do 6 lub mniej.

Wnioski. Chorzy na klinicznie stwierdzonego wczesnego raka gruczołu krokowego odnosili długotrwałą korzyść z zastosowania radykalnej prostatektomii, ze średnią 2,9 zyskanych lat życia. Wysoki wskaźnik Gleasona i obecność nacieku poza torebką stwierdzonego u chorych poddanych doszczętnemu usunięciu gruczołu krokowego wiązały się ze znamienne wyższym ryzykiem zgonu z powodu raka gruczołu krokowego.

Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D i wsp.

N Engl J Med 2018; 379: 2342–2350

We wcześniejszych analizach niniejszego badania III fazy wykazano, że durwalumab znamienne wydłuża czas wolny od progresji chorych na nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) w III stopniu zaawansowania bez progresji po jednoczesnej radiochemioterapii w porównaniu do placebo. Przedstawiono wyniki dotyczące wtórnego punktu końcowego, czasu całkowitego przeżycia.

Metody. Chorych przydzielono losowo w stosunku 2:1 do leczenia dożylnym durwalumabem w dawce 10 mg/kg lub placebo podawanymi co 2 tygodnie do 12 miesięcy. Randomizację przeprowadzano 1 do 42 dni po zakończeniu radiochemioterapii, chorych stratyfikowano wg wieku, płci i palenia. Głównym punktem końcowej oceny był czas wolny od progresji (oceniany przez zaślepioną niezależną centralną komisję) i czas całkowitego przeżycia. Dodatkowymi punktami końcowej oceny były: czas do zgonu lub odległych przerzutów, czas do drugiej progresji i bezpieczeństwo.

Wyniki. Spośród 713 chorych poddanych randomizacji 709 poddano leczeniu (473 chorych otrzymywało durwalumab i 236 – placebo). Do 22 marca 2018 roku mediana czasu obserwacji wyniosła 25,2 miesiący. Udział 24-miesięcznych całkowitych przeżyć wyniósł 66,3% (95% przedział ufności [CI] 61,7

do 70,4) wśród leczonych durwalumabem w porównaniu do 55,6% (95% CI 48,9 do 61,8) w grupie placebo (dwustronne $p = 0,005$). Durwalumab znacząco wydłużył czas całkowitego przeżycia w porównaniu do placebo (stratyfikowany współczynnik ryzyka lub zgonu 0,68; 99,73% CI 0,47 do 0,997; $p = 0,0025$). Uaktualnione analizy dotyczące czasu wolnego od progresji były podobne po poprzednio raportowanych z medianą trwania 17,2 miesiący wśród leczonych durwalumabem i 5,6 miesiący w grupie placebo (stratyfikowany współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,51; 95% CI 0,41 do 0,63). Mediana czasu do zgonu lub odległych przerzutów wyniosła 28,3 miesiący w grupie leczonej durwalumabem i 16,2 miesiący w grupie placebo (stratyfikowany współczynnik ryzyka 0,53; 95% CI 0,41 do 0,68). Udział wszystkich działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia wyniósł 30,5% w grupie leczonej durwalumabem i 26,1% w grupie placebo; odpowiednio 15,4% i 9,8% chorych przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych.

Wnioski. Durwalumab znacząco wydłużył czas całkowitego przeżycia w porównaniu do placebo. Nie stwierdzono nowych działań niepożądanych.

First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer

Horn L, Mansfield AS, Szczęśna A i wsp.
N Engl J Med 2018; 379: 2220–2229

Wzmocnienie aktywności limfocytów T przeciw guzowi poprzez zahamowanie przekazywania sygnału przez receptory PD-L1 (*programmed death ligand 1*) i PD-1 (*programmed death 1*) wydaje się obiecujące w leczeniu rozległej postaci drobnokomórkowego raka płuca. Połączenie zahamowania punktów kontrolnych układu immunologicznego z cytotoksyczną chemioterapią może mieć efekt synergistyczny i poprawiać skuteczność.

Metody. Przeprowadzono podwójnie zaślepienie kontrolowane placebo badanie III fazy oceniające atezolizumab w połączeniu z karboplatiną i etopozydem u chorych na rozległą postać drobnokomórkowego raka płuca bez wcześniejszego leczenia. Chorych przydzielono losowo w stosunku 1:1 do leczenia karboplatiną z etopozydem w połączeniu z atezolizumabem lub placebo w 21-dniowych cyklach (faza indukcji), a następnie do fazy podtrzymującej atezolizumabem lub placebo (zgodnie z wcześniejszym losowym przydziałem). Leczenie kontynuowano do nieakceptowalnej toksyczności, progresji wg *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, wersja 1.1, lub braku kluczowej korzyści. Dwoma głównymi punktami końcowej oceny był oceniany przez badacza czas wolny od progresji i czas całkowitego przeżycia w grupie zgodnej z intencją leczenia.

Wyniki. Dwustu jeden chorych przydzielono losowo do leczenia atezolizumabem i 202 i do placebo. Mediana czasu obserwacji wyniosła 13,9 miesiący, mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 12,3 miesiący wśród leczonych atezolizu-

mabem i 10,3 miesiący w grupie placebo (współczynnik ryzyka zgonu 0,70; 95% przedział ufności [CI] 0,54 do 0,91; $p = 0,007$). Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła odpowiednio 5,2 i 4,3 miesiący (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,77; 95% CI 0,62 do 0,96; $p = 0,02$). Profil bezpieczeństwa leczenia atezolizumabem w połączeniu z karboplatiną i etopozydem był zgodny z wcześniej opisywanym dla poszczególnych leków, nie wystąpiły nowe działania niepożądane.

Wnioski. Dołączenie atezolizumabu do chemioterapii w pierwszej linii leczenia rozległej postaci drobnokomórkowego raka płuca znacząco wydłużyło czas całkowitego przeżycia i czas wolny od progresji w porównaniu do wyłącznej chemioterapii.

Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer

Schmid P, Adams S, Rugo HS i wsp.
N Engl J Med 2018; 379: 2108–2121

Nieresekcyjny miejscowo zaawansowany lub rozsiały potrójnie ujemny rak piersi jest agresywną chorobą o złym rokowaniu. Nanocząsteczka związana z albuminą nab-paklitaksel może zwiększyć antynowotworową aktywność atezolizumabu.

Metody. W badaniu III fazy chore na nieleczony rozsiały potrójnie ujemny rak piersi przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do leczenia atezolizumabem z nab-paklitaksellem lub placebo w połączeniu z nab-paklitaksellem; chore kontynuowały leczenie do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Czynniki stratyfikującymi były: otrzymywanie indukcyjnej lub uzupełniającej chemioterapii z udziałem taksoidów, obecność przerzutów do watroby, ekspresja PD-L1 (*programmed death ligand 1*) – dodatnia lub ujemna. Głównymi punktami końcowej oceny były czas do progresji (w grupie leczonej zgodnie z intencją i w grupie z ekspresją PD-L1) i czas całkowitego przeżycia (oceny w grupie zgodnej z intencją leczenia; w przypadku znalezienia znamiennej różnicy również ocena w grupie z ekspresją PD-L1).

Wyniki. Do każdej grupy włączono po 451 chorych (mediana czasu obserwacji 12,9 miesiący). W analizie zgodnej z intencją leczenia mediana czasu do progresji wyniosła 7,2 miesiący wśród leczonych atezolizumabem w połączeniu z nab-paklitaksellem w porównaniu do 5,5 miesiący wśród leczonych placebo z nab-paklitaksellem (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,80; 95% przedział ufności [CI] 0,69 do 0,92; $p = 0,002$); w grupie z ekspresją PD-L1 mediana czasu do progresji wyniosła odpowiednio 7,5 i 5 miesiący (współczynnik ryzyka 0,62; 95% CI 0,49 do 0,78; $p < 0,001$). W analizie zgodnej z intencją leczenia mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 21,3 miesiący wśród leczonych atezolizumabem z nab-paklitaksellem i 17,6 miesiący w grupie leczonej placebo z nab-paklitaksellem (współczynnik ryzyka zgonu 0,84; 95% CI 0,69 do 1,02; $p = 0,08$); wśród chorych z ekspresją PD-L1 mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła odpowiednio 25 i 15,5 miesiący (współczynnik ryzyka

0,62; 95% CI 0,45 do 0,86). Nie stwierdzono nowych działań niepożądanych. Udział niepożądanych działań, które doprowadziły do przerwania któregoś z leków wyniósł 15,9% wśród chorych otrzymujących atezolizumab z nab-paklitakselem i 8,2% wśród leczonych placebo z nab-paklitakselem.

Wnioski. Atezolizumab w połączeniu z nab-paklitakselem wydłużył czas wolny od progresji u chorych na rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi zarówno w grupie zgodnej z intencją leczenia, jak i w grupie z ekspresją PD-L1. Działania niepożądane były podobne w obu grupach i były typowe dla poszczególnych leków.

Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer

Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J i wsp.

N Engl J Med 2018; 379: 2027–39

Brygatynib, inhibitor ALK (*anaplastic lymphoma kinase*) kolejnej generacji, ma dużą skuteczność u chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) opornego na kryzotyrib. Skuteczność brygatynibu w porównaniu do kryzotyribu u chorych na zaawansowanego ALK-dodatniego NSCLC, którzy wcześniej nie otrzymywali inhibitora ALK, jest niejasna.

Metody. W otwartym badaniu III fazy chorych na zaawansowanego ALK-dodatniego NSCLC, którzy wcześniej nie otrzymywali inhibitorów ALK, przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do leczenia brygatynibem w dawce 180 mg raz dziennie (z 7-dniowym okresem wprowadzającym 90 mg) lub kryzotyribem w dawce 250 mg dwa razy dziennie. Głównym punktem końcowej oceny był czas wolny od progresji oceniany przez niezależną centralną komisję. Wtórnymi punktami końcowej oceny były: udział obiektywnych odpowiedzi i odpowiedzi śródczaszkowych. Pierwszą analizę w trakcie badania zaplanowano, kiedy wystąpi około 50% spośród spodziewanych 198 zdarzeń związanych z progresją lub zgonem.

Wyniki. Dwustu siedziemdziesięciu pięciu chorych poddano randomizacji; 137 przydzielono do leczenia brygatynibem i 138 do leczenia kryzotyribem. Po pierwszej analizie w trakcie badania (99 zdarzeń) mediana czasu obserwacji wyniosła 11,0 miesiący wśród leczonych brygatynibem i 9,3 miesiący wśród leczonych kryzotyribem. Udział przeżyć wolnych od progresji był wyższy wśród leczonych brygatynibem w porównaniu do leczonych kryzotyribem (szacowany 12-miesięczny udział przeżyć wolnych od progresji 67% [95% przedział ufności {CI} 56 do 75] vs 43% [95% CI, 32 do 53]; współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,49 [95% CI 0,33 do 0,74]; $p < 0,001$ w teście log-rank). Udział potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi wyniósł 71% (95% CI 62 do 78) wśród leczonych brygatynibem i 60% (95% CI 51 do 68) wśród leczonych kryzotyribem; udział potwierdzonych odpowiedzi śródczaszkowych wśród chorych ze zmianami mierzalnymi wyniósł odpowiednio 78% (95% CI 52 do 94) i 29% (95% CI 11 to 52). Nie stwierdzono nowych działań niepożądanych.

Wnioski. Czas do progresji wśród chorych na ALK-dodatniego NSCLC, którzy wcześniej nie otrzymywali inhibitora ALK, był znamienne dłuższy wśród otrzymujących brygatynib w porównaniu do leczonych kryzotyribem.

Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer

Paz-Ares L, Luft A, Vicente D i wsp.

N Engl J Med 2018; 379: 2040–2051

Standardem leczenia 1. linii rozlanego płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) jest chemioterapia zawierająca związki platyny lub pembrolizumab (u chorych z ekspresją PD-L1 na $\geq 50\%$ komórek guza). Ostatnio udowodniono, że pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią znamienne wydłuża czas całkowitego przeżycia chorych na niepłaskonabłonkowego NSCLC.

Metody. W podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym III fazy 559 chorych na nieleczzonego rozlanego płaskonabłonkowego NSCLC przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do leczenia pembrolizumabem w dawce 200 mg lub placebo. Podawano do 35 cykli leczenia. Wszyscy chorzy otrzymywali również karboplatynę i paklitaksel lub nab-paklitaksel podczas pierwszych 4 cykli. Głównym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia oraz czas wolny od progresji.

Wyniki. Po medianie czasu obserwacji 7,8 miesiący mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 15,9 miesiący (95% przedział ufności [CI] 13,2 do nieosiągnięty) wśród leczonych z udziałem pembrolizumabu i 11,3 miesiący (95% CI 9,5 do 14,8) w grupie z placebo (współczynnik ryzyka zgonu 0,64; 95% CI 0,49 do 0,85; $p < 0,001$). Korzyść w czasie całkowitego przeżycia występowała niezależnie od ekspresji PD-L1. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 6,4 miesiący (95% CI 6,2 do 8,3) w grupie z pembrolizumabem i 4,8 miesiący (95% CI 4,3 do 5,7) w grupie z placebo (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,56; 95% CI 0,45 do 0,70; $p < 0,001$). Udział działań niepożądanych 3. lub wyższego stopnia wyniósł 69,8% w grupie lezonej pembrolizumabem i 68,2% wśród leczonych z udziałem placebo. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych było częstsze wśród leczonych z udziałem pembrolizumabu w porównaniu do placebo (13,3% vs 6,4%).

Wnioski. Dołączenie pembrolizumabu do chemioterapii z udziałem karboplatyny i paklitakselem lub nab-paklitakselem wiązało się ze znamienym wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia i czasu wolnego od progresji wcześniej nieleczonych chorych na rozlanego płaskonabłonkowego NSCLC w porównaniu do wyłącznej chemioterapii.

Opracowali:
Anna Kowalczyk
Ewa Szutowicz-Zielińska
Anna Wrona
Krzysztof Konopa