

### Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial

de Koning H.J., van der Aalst C.M., de Jong P.A. i wsp.

*N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 503–513

Dostępnych jest niewiele danych pochodzących z badań klinicznych z losowym doborem dotyczących roli niskodawkowej tomografii komputerowej (TK) z analizą objętościową w skryningu raka płuca oraz jej wpływu na zmniejszenie umieralności z powodu raka płuca wśród mężczyzn będących byłymi lub aktywnymi palaczami.

**Metody.** 13 195 mężczyzn (główna analiza) oraz 2594 kobiety (analiza podgrup) w wieku od 50 do 74 lat przydzielono losowo do skryningu z zastosowaniem TK (badanie wyjściowe, po roku, 3 latach oraz po 5,5 roku) lub do ramienia kontrolnego (brak skryningu). Dane dotyczące rozpoznania raka oraz daty i przyczyny zgonu uzyskano z narodowych rejestrów Holandii i Belgii. Komisyjnie sprawdzono informacje o raku płuca jako przyczynie zgonu. Wszyscy uczestnicy badania zakończyli do 31.12.2015 r. przynajmniej 10-letni okres obserwacji.

**Wyniki.** Wśród mężczyzn stosowanie się do protokołu skryningu TK wyniosło 90%. U średnio 9,2% poddanych skryningowi uczestników wykonano przynajmniej jedno dodatkowe wcześniej niezaplanowane badanie TK. Ogółem udział konsultacji z powodu podejrzanych guzków płuca wyniósł 2,1%. Po 10 latach obserwacji zapadalność na raka płuca wyniosła 5,58 na 1000 osobołat w grupie poddanej skryningowi oraz 4,91 na 1000 osobołat w grupie kontrolnej, a umieralność z powodu raka płuca wyniosła odpowiednio 2,5 na 1000 osobołat oraz 3,3 na 1000 osobołat. Skumulowany współczynnik ryzyka zgonu z powodu raka płuca po 10 latach wyniósł 0,76 (95% przedział ufności [confidence interval – CI] 0,61 do 0,94;  $p = 0,01$ ) w grupie poddanej skryningowi w porównaniu z grupą kontrolną, podobnie do wartości ocenionych po 8 i 9 latach. Wśród kobiet współczynnik wyniósł 0,67 (95% przedział ufności 0,38–1,14) po 10 latach obserwacji, z wartościami 0,41–0,52 odpowiednio po 7–9 latach.

**Wnioski.** W badaniu z udziałem osób wysokiego ryzyka umieralność z powodu raka płuca była niższa w grupie poddanej skryningowi w porównaniu do grupy kontrolnej. Udział badań zleconych z powodu podejrzenia raka płuca był niewielki.

### Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer

Slamon D.J., Neven P., Chia S. i wsp.

*N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 514–524

W badaniu III fazy leczenie fulwestrantem w połączeniu z rybocyklibem wydłużyło czas wolny od progresji pomenopauzalnych chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów steroidowych, bez amplifikacji HER2, w porównaniu z leczeniem wyłącznie fulwestrantem. Przedstawiono wyniki drugiej zaplanowanej w protokole analizy, która oceniała czas całkowitego przeżycia.

**Metody.** Chore przydzielano losowo w stosunku 2:1 do leczenia rybocyklibem lub placebo, w połączeniu z fulwestrantem, w pierwszej lub drugiej linii leczenia. Przeżycia oceniano stosując stratyfikowany test log-rank oraz metodę Kaplana–Meiera.

**Wyniki.** Analizę przeprowadzono po wystąpieniu 275 zgonów: 167 wśród 484 chorych (34,5%) otrzymujących rybocyklib oraz 108 wśród 242 (44,6%) otrzymujących placebo. Leczenie rybocyklibem w połączeniu z fulwestrantem wydłużyło czas całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem fulwestrantem z placebo. Udział całkowitych przeżyć po 42 miesiącach wyniósł 57,8% (95% przedział ufności [CI] 52,0–63,2) w grupie leczonej rybocyklibem i 45,9% (95% CI 36,9–54,5) w grupie otrzymującej placebo, co odpowiada 28% różnicy we względnym ryzyku zgonu (współczynnik ryzyka 0,72; 95% CI 0,57–0,92;  $p = 0,00455$ ). Korzyść obserwowano we wszystkich podgrupach. Czas wolny od progresji choroby wśród leczonych w pierwszej linii wyniósł 33,6 miesiąca (95% CI 27,1–41,3) wśród otrzymujących rybocyklib oraz 19,2 miesiąca (95% CI 14,9–23,6) u otrzymujących placebo. Nie stwierdzono nowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku.

**Wnioski.** Leczenie rybocyklibem w połączeniu z fulwestrantem znamiennie wydłuża czas całkowitego przeżycia u chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów steroidowych, bez amplifikacji HER2, w porównaniu z leczeniem fulwestrantem z placebo.

### Use of CAR-transduced Natural Killer cells in CD19-positive lymphoid tumors

Liu E., Marin D., Banerjee P. i wsp.

*N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 545–553

Leczenie z zastosowaniem chimerycznego receptora antygenowego limfocytów T (CAR-T) anty-CD19 ma wysoką skutecz-

ność kliniczną wśród chorych na nowotwory B-komórkowe. Komórki CAR-T mogą powodować istotne działania niepożądane, a ich przygotowanie jest skomplikowane. Zmodyfikowane komórki NK z ekspresją anty-CD19 CAR (CAR-NK) mogą potencjalnie przewyciężyć te ograniczenia.

**Metody.** W badaniu I i II fazy 11 chorym na oporne na leczenie lub nawrotowe CD19-dodatnie nowotwory (chłoniaki niezarnciczne lub przewlekła białaczka limfocytowa [CLL]) podawano niezgodne w HLA komórki anty-CD19 CAR-NK pozyskane z krwi pępowinowej. Komórki NK transdukowano wektorem retrowirusowym z ekspresją genów kodujących anty-CD19 CAR, interleukinę 15. oraz kaspazę 9. jako wyłącznik bezpieczeństwa. Komórki rozwijano *ex vivo* i podawano w pojedynczym dożylnym wlewie w jednej z trzech dawek ( $1 \times 10^5$ ,  $1 \times 10^6$  lub  $1 \times 10^7$  komórek CAR-NK na kilogram masy ciała), po uprzednim zastosowaniu chemioterapii w celu zmniejszenia liczby limfocytów.

**Wyniki.** Podanie komórek CAR-NK nie powodowało zespołu uwalniania cytokin, neurotoksyczności ani reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi. Nie obserwowano wzrostu stężenia cytokin prozapalnych, w tym interleukiny 6., w porównaniu z początkowymi wartościami. Nie osiągnięto najwyższej tolerowanej dawki. Odpowiedź na leczenie wystąpiła u 8 spośród 11 chorych (73%), w tym u 7 (4 chorych na chłoniaka, 3 na CLL) stwierdzono całkowitą remisję choroby, a u jednego – remisję składowej z transformacją Richtera przy przetrwałej CLL. Odpowiedzi występowały szybko, w ciągu 30 dni od leczenia niezależnie od podanej dawki. Podane komórki CAR-NK dzieliły się i utrzymywały w niskim stężeniu przez przynajmniej 12 miesięcy.

**Wnioski.** U większości spośród 11 chorych na oporne na leczenie lub nawrotowe CD19-dodatnie nowotwory uzyskano remisję choroby po leczeniu komórkami CAR-NK, bez towarzyszących działań niepożądanych.

### Deep learning for prediction of colorectal cancer outcome: a discovery and validation study

Skrede O-J., De Raedt S., Kleppe A. i wsp.  
*Lancet Lancet.* 2020; 395: 350–60

Potrzebne są lepsze czynniki rokownicze, aby właściwie dobrać chorych na wczesnego raka jelita grubego do leczenia uzupełniającego. Celem badania było opracowanie biomarkera oceniającego rokowanie chorych po pierwotnym usunięciu raka jelita grubego poprzez bezpośrednią analizę zeskanowanych preparatów barwionych hematoksyliną i eozyną z zastosowaniem algorytmów głębokiego uczenia.

**Metody.** Ponad 12 000 000 skanów preparatów chorych z czterech grup o skrajnie dobrych i złych wynikach leczenia użyto do trenowania dziesięciu konwolucyjnych sieci neuronowych, stworzonych do oceny powiększonych obrazów heterogennych. Rokowniczy biomarker łączący dziesięć sieci neuronowych opracowano wykorzystując materiał chorych, u których uzyskano podobne wyniki leczenia. Marker spraw-

dono na preparatach 920 chorych przygotowanych w Wielkiej Brytanii, a następnie niezależnie zwalidowano go zgodnie z zaplanowanym protokołem w grupie 1122 chorych leczonych uzupełniająco kapecytabiną, których preparaty przygotowano w Norwegii. Do wszystkich grup badania włączono wyłącznie chorych z guzami resekcyjnymi z dostępnym blozkiem parafinowym zawierającym wycinki guza. Oceniano czas przeżycia związanego z nowotworem.

**Wyniki.** Ośmiuset dwudziestu ośmiu chorych z 4 grup o skrajnych wynikach leczenia użyto jako grupy treningowej w celu uzyskania jednoznacznego obrazu wzorcowego. U 1645 chorych uzyskano podobne wyniki leczenia i ich danych użyto do dopracowania algorytmu. Zastosowanie biomarkera pozwoliło różnicować grupy o dobrym i złym rokowaniu, współczynnik ryzyka 3,84 (95% CI 2,72–5,43;  $p < 0,0001$ ) w pierwotnej analizie grupy walidacyjnej oraz 3,04 (2,07–4,47;  $p < 0,0001$ ) po uwzględnieniu uznanych czynników ryzyka znamiennych w analizie jednoczynnikowej, którymi były: pN, pT, naciekanie naczyń chłonnych i krwionośnych.

**Wnioski.** Na podstawie analizy zeskanowanych cyfrowo konwencjonalnych, barwionych hematoksyliną i eozyną preparatów guza, za pomocą głębokiego uczenia, opracowano użyteczny klinicznie marker rokowniczy. Wartość opracowanego testu sprawdzono w dużych, niezależnych grupach chorych. Przewyższa on uznane molekularne i morfologiczne czynniki rokownicze, pozwala uzyskać spójne wyniki w różnych stopniach zaawansowania. Opracowany test przydzieli chorych w II i III stopniu zaawansowania do grup o znamienne różnym rokowaniu, co można wykorzystać kwalifikując chorych z grupy wysokiego ryzyka do bardziej intensywnego leczenia uzupełniającego oraz ewentualnie odstąpić od takiego leczenia w grupie chorych o najlepszym rokowaniu.

### Family history of gastric cancer and *Helicobacter pylori* treatment

Choi I.J., Kim C.G., Lee J.Y. i wsp.  
*N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 427–436

Zakażenie *Helicobacter pylori* oraz obciążenie rodzinne rakiem żołądka są głównymi czynnikami ryzyka rozwoju tego nowotworu. Nie jest jasne, czy eradykacja *H. pylori* może zmniejszyć ryzyko zachorowania na raka żołądka u osób z zachorowaniami na ten nowotwór wśród krewnych pierwszego stopnia.

**Metody.** W jednoosrodkowym podwójnie zaślepionym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym badaniom przesiewowym poddano 3100 krewnych pierwszego stopnia chorych na raka żołądka. 1838 uczestników z zakażeniem *H. pylori* przydzielono losowo do eradykacji (lansoprazol [30 mg], amoksylicylina [1000 mg] i klarytromycyna [500 mg] – każdy z leków 2 razy dziennie przez 7 dni) lub placebo. Głównym punktem oceny był rozwój raka żołądka. Wcześniej określonym dodatkowym punktem oceny było zachorowanie na raka żołądka

zależnego od stanu eradykacji *H. pylori*, oceniane podczas okresu obserwacji.

**Wyniki.** Tysiąc sześćset siedemdziesięciu sześciu uczestników włączono do zmodyfikowanej analizy głównego punktu oceny w grupie zgodnej z intencją leczenia (832 w grupie leczonej i 844 w grupie placebo). Podczas mediany czasu obserwacji 9,2 roku rak żołądka rozwinął się u 10 uczestników (1,2%) w grupie leczonej i u 23 (2,7%) w grupie z placebo (współczynnik ryzyka 0,45; 95% CI 0,21–0,94;  $p = 0,03$  w teście log-rank). Wśród 10 osób z grupy leczonej, które zachorowały na raka żołądka, u 5 (50,0%) stwierdzono przetrwałe zakażenie *H. pylori*. Rak żołądka rozwinął się u 0,8% osób (5 spośród 608), u których zakażenie *H. pylori* zostało wyleczone i u 2,9% chorych (28 spośród 979) z przetrwałym zakażeniem (współczynnik ryzyka 0,27; 95% CI 0,10–0,70). Działania niepożądane były niewielkie i częściej występowały w grupie leczonej w porównaniu z grupą stosującą placebo (53,0% vs. 19,1%;  $p < 0,001$ ).

**Wnioski.** Wśród osób zakażonych *H. pylori* z zachorowaniami na raka żołądka w rodzinie wśród krewnych pierwszego stopnia, eradykacja *H. pylori* zmniejsza ryzyko zachorowania na raka żołądka.

### Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes

Fenaux P., Platzbecker U., Mufti G.J. i wsp.

*N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 140–151

Chorzy na zespoły mielodysplastyczne niższego ryzyka z niedokrwistością, u których leczenie czynnikiem stymulującym erytropozę nie jest skuteczne, zaczynają być zależni od przetoczeń krwinek czerwonych. Luspatercept, rekombinowane białko fuzyjne, które wiąże ligandy superrodziny czynnika transformującego wzrost  $\beta$ , zmniejszając przekazywanie sygnału przez SMAD2 i SMAD3 wykazało obiecującą skuteczność w badaniu II fazy.

**Metody.** W podwójnie zaślepionym kontrolowanym placebo badaniu III fazy chorych na zespoły mielodysplastyczne bardzo niskiego, niskiego lub średniego ryzyka (określonym wg Revised International Prognostic Scoring System) z pierścieniowymi syderoblastami, którzy byli regularnie poddawani przetoczeniom krwinek czerwonych, przydzielano losowo do leczenia luspaterceptem (w dawce 1,0–1,75 mg/kg) lub placebo podawanych podskórnie co 3 tygodnie. Głównym punktem końcowym oceny była niezależność od przetoczenia przez 8 tygodni lub dłużej w tygodniach 1.–24., a głównym dodatkowym punktem końcowym oceny była niezależność od przetoczenia przez 12 tygodni lub dłużej, oceniana zarówno w tygodniach 1.–24., jak i 1.–48.

**Wyniki.** Spośród 229 chorych włączonych do badania, 153 przydzielono losowo do leczenia luspaterceptem i 76 – do placebo; charakterystyka kliniczna chorych była dobrze zrównoważona. Niezależność od przetoczenia przez 8 tygodni lub dłużej obserwowano u 38% chorych leczonych luspaterceptem w porównaniu z 13% chorych leczonych placebo ( $p < 0,001$ ). Wyższy

udział wśród chorych leczonych luspaterceptem w porównaniu z placebo spełniło założony główny dodatkowy punkt końcowy oceny (28% vs. 8% w tygodniach 1.–24. i 33% vs. 12% w tygodniach 1.–48.;  $p < 0,001$  dla obu porównań). Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z leczeniem luspaterceptem (jakiegokolwiek stopnia) należały zmęczenie, biegunka, astenia, nudności i zawroty głowy. Występowanie działań niepożądanych zmniejszało się z upływem czasu.

**Wnioski.** Luspatercept zmniejszył głębokość niedokrwistości u chorych na zespoły mielodysplastyczne niższego ryzyka z pierścieniowymi syderoblastami, którzy regularnie byli poddawani przetoczeniom krwinek czerwonych, z chorobą oporną lub z małym prawdopodobieństwem odpowiedzi na czynniki stymulujące wzrost erytropoezy albo przerwali takie leczenie w powodu działań niepożądanych.

### Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC

Ramalingam S.S., Vansteenkiste J., Planchard D. i wsp.

*N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 41–50

Ozymertynib jest nieodwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGFR-TKI) trzeciej generacji, który wybiórczo blokuje zarówno mutacje wrażliwe na EGFR-TKI, jak i mutację oporności *EGFR* T790M. W badaniu III fazy porównano ozymertynib w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) z mutacją *EGFR* z innymi EGFR-TKIs i wykazano wydłużenie czasu wolnego od progresji wśród leczonych ozymertynibem w porównaniu z innymi EGFR-TKIs (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,46). Przedstawiono wyniki ostatecznej analizy dotyczącej czasu całkowitego przeżycia.

**Metody.** Pięćset pięćdziesięciu sześciu chorych na wcześniej nieleczony zaawansowany NSCLC z mutacją *EGFR* (delecja w eksonie 19. lub allel L858R) przydzielono losowo w stosunku 1:1 do leczenia ozymertynibem (80 mg raz dziennie) lub do jednego z dwóch innych EGFR-TKIs (gefitynib w dawce 250 mg raz dziennie lub erlotynib w dawce 150 mg raz dziennie, chorych otrzymujących jeden z tych leków włączono do jednej grupy porównawczej). Czas całkowitego przeżycia był dodatkowym punktem końcowym oceny.

**Wyniki.** Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 38,6 miesiący (95% CI 34,5–41,8) wśród leczonych ozymertynibem i 31,8 miesiący (95% CI 26,6–36,0) w grupie porównawczej (współczynnik ryzyka zgonu 0,80; 95,05% CI 0,64–1,00;  $p = 0,046$ ). Po 3 latach 79 spośród 279 chorych (28%) leczonych ozymertynibem i 26 spośród 277 (9%) w grupie porównawczej nadal otrzymywało przydzielony lek; mediana ekspozycji wyniosła odpowiednio 20,7 miesiący i 11,5 miesiący. Udział niepożądanych działań 3. lub wyższego stopnia wyniósł 42% wśród leczonych ozymertynibem i 47% w grupie porównawczej.

**Wnioski.** Wśród wcześniej nieleczonych chorych na zaawansowanego NSCLC z mutacją *EGFR*, wśród leczonych ozymertynibem czas całkowitego przeżycia był dłuższy w porównaniu z leczonymi innymi EGFR-TKI. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu był podobny w porównaniu z innymi EGFR-TKI, niezależnie od dłuższej ekspozycji na lek wśród leczonych ozymertynibem.

### Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial

Cuzick J., Sestak I., Forbes J.F. i wsp.

*Lancet.* 2020; 395: 117–122

W dwóch dużych badaniach klinicznych stwierdzono zmniejszony udział rozwoju raka piersi wśród kobiet z grupy wysokiego ryzyka po pierwszych 5 latach obserwacji po stosowaniu inhibitorów aromatazy (MAP3 i International Breast Cancer Intervention Study II [IBIS-II]). Przedstawiono wyniki badania IBIS-II, porównującego anastrozol z placebo, z celem oceny skuteczności anastrozolu w zapobieganiu rozwojowi raka piersi (zarówno inwazyjnego, jak i przewodowego *in situ*) w okresie po leczeniu i po dłuższym czasie obserwacji.

**Metody.** IBIS-II jest międzynarodowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem z losowym doborem chorych. Kobiety po menopauzie ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka piersi włączono i przydzielono losowo (1:1) do leczenia anastrozolem (1 mg dziennie doustnie) lub placebo przez 5 lat. Po zakończeniu leczenia kobiety poddano obserwacji. Co roku zbierano dane dotyczące wystąpienia raka piersi, zgonu, innych nowotworów oraz poważnych działań niepożądanych (zdarzenia sercowo-naczyniowe lub złamania). Głównie oceniano występowanie wszystkich raków piersi.

**Wyniki.** 3864 kobiet włączono do badania od 2 lutego 2003 do 31 stycznia 2012 roku. 1920 kobiet przydzielono losowo do leczenia przez 5 lat anastrozolem i 1944 – do placebo. Po medianie czasu obserwacji 131 miesięcy (IQR 105–156) stwierdzono 49% obniżenie występowania raka piersi wśród leczonych anastrozolem (85 vs. 165 przypadków; współczynnik ryzyka [HR] 0,51; 95% CI 0,39–0,66;  $p < 0,0001$ ). Obniżenie było większe w pierwszych 5 latach (35 vs. 89; 0,39; 0,27–0,58;  $p < 0,0001$ ), ale nadal znaczne po 5 latach (50 vs. 76 nowych przypadków; 0,64; 0,45–0,91,  $p = 0,014$ ) i nieznacznie różniło się od pierwszych 5 lat ( $p = 0,087$ ). Występowanie inwazyjnych raków piersi z obecnością receptorów estrogenowych było obniżone o 54% (HR 0,46; 95% CI 0,33–0,65;  $p < 0,0001$ ), z ciągłym znaczącym efektem w okresie po leczeniu. Stwierdzono obniżenie o 59% występowania przedinwazyjnego przewodowego raka piersi (0,41; 0,22–0,79;  $p = 0,0081$ ), szczególnie u chorych z obecnością receptorów estrogenowych (0,22; 0,78–0,65;  $p < 0,0001$ ). Nie stwierdzono znaczących różnic

w liczbie zgonów (69 vs. 70; HR 0,96; 95% CI 0,69–1,34;  $p = 0,82$ ) lub raków piersi (2 wśród leczonych anastrozolem vs. 2 w grupie placebo). Stwierdzono znaczące obniżenie nowotworów złośliwych, innych niż rak piersi wśród leczonych anastrozolem (147 vs. 200; 0,72; 95% CI 0,57–0,91;  $p = 0,0042$ ), głównie raków skóry. Nie stwierdzono zwiększenia złamań lub zdarzeń sercowo-naczyniowych.

**Wnioski.** Analiza stwierdziła znamienne trwale zmniejszenie częstości występowania raków piersi po leczeniu anastrozolem w okresie obserwacji po leczeniu, bez dowodów na nowe późne działania niepożądane. Dalszy okres obserwacji jest konieczny do oceny wpływu na umieralność z powodu raka piersi.

### Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study

Olén O., Erichsen R., Sachs M.C. i wsp.

*Lancet* Erichsen R., Sachs M.C. i wsp. *Lancet.* 2020; 395: 123–131

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*ulcerative colitis* – UC) jest czynnikiem ryzyka raka jelita grubego (*colorectal cancer* – CRC). Jednakże, dostępne badania odnoszą się do starszych metod leczenia i paradygmatów obserwacji, i głównie oceniają ryzyko wystąpienia CRC, a nie biorą pod uwagę obserwacji i błędów związanego z wcześniejszą diagnostyką (*lead-time bias*) oraz cech takich jak ocena stopnia zaawansowania CRC oraz uwzględnienie umieralności z powodu CRC zależnie od stopnia zaawansowania. Celem było porównanie zarówno całkowitego jak i swoistego dla kraju ryzyka umieralności z powodu CRC i wystąpienia CRC wśród chorych na UC.

**Metody.** W grupie 96 447 chorych na UC w Danii ( $n = 32 919$ ) i Szwecji ( $n = 63 528$ ), oceniono występowanie i umieralność z powodu CRC od 1 stycznia 1969 do 31 grudnia 2017 roku i porównano z dobranymi osobami z ogólnej populacji ( $n = 949 207$ ). Chorych na UC z narodowych rejestrów włączono do analizy, jeśli mieli 2 lub więcej rekordów z odpowiadającej International Classification of Disease w rejestrze chorych (w danym kraju) lub jeden taki rekord oraz wynik biopsji jelita grubego z kodem morfologicznym sugerującym chorobę zapalną jelita grubego. Dla każdego chorego na UC, dobrano osoby z rejestrów ogólnej populacji w Danii i Szwecji, dopasowane pod względem płci, wieku, roku urodzenia oraz miejsca zamieszkania. Stosowano model regresji Coxa do obliczenia współczynników ryzyka (*hazard ratios* – HRs) wystąpienia CRC i umieralności z powodu CRC, uwzględniając stopień zaawansowania.

**Wyniki.** W okresie obserwacji stwierdzono 1336 zachorowań na CRCs w grupie chorych na UC (1,29 na 1000 osobolat) i 9544 zachorowań na CRCs w grupie referencyjnej (0,82 na 1000 osobolat; HR 1,66; 95% CI 1,57–1,76). Wśród chorych na UC 639 chorych zmarło z powodu CRC (0,55 na 1000

osobolat) w porównaniu z 4451 w grupie referencyjnej (0,38 na 1000 osobolat; HR 1,59; 95% CI 1,46–1,72) w tym samym okresie. CRC u chorych na UC były mniej zaawansowane ( $p < 0,0001$ ) w porównaniu z grupą referencyjną, ale uwzględniając stopień zaawansowania, chorzy na UC i CRC mieli zwiększone ryzyko zgonu z powodu CRC (HR 1,54; 95% CI 1,33–1,78). Zwiększone ryzyko zmniejszało się z upływem czasu: w ciągu ostatnich 5 lat obserwacji (2013–2017, tylko w Szwecji), HR wystąpienia CRC u chorych na UC wyniósł 1,38 (95% CI 1,20–1,60 lub jedno dodatkowe zachorowanie na 1058 chorych na UC w ciągu 5 lat) i HR zgonu z powodu CRC wyniósł 1,25 (95% CI 1,03–1,51 lub jeden dodatkowy zgon na 3041 chorych na UC w ciągu 5 lat).

**Wnioski.** W porównaniu z chorymi bez UC, chorzy na UC mają zwiększone ryzyko rozwoju CRC, CRC są rozpoznawane w mniej zaawansowanym stadium, i mają większe ryzyko zgonu z powodu CRC, chociaż to zwiększone ryzyko zmniejszało się z upływem czasu. Nadal jest miejsce na poprawę międzynarodowych zaleceń dotyczących obserwacji.

### **Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial**

Mateos M.-V., Cavo M., Blade J. i wsp.

*Lancet Lancet.* 2020; 395: 132–141

Standardem leczenia chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych jest leczenie skojarzone. W głównej analizie badania III fazy ALCYONE czas do progresji był znamienne dłuższy wśród leczonych daratumumabem w połączeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (D-VMP) w porównaniu z leczonymi wyłącznie bortezomibem, melfalanem i prednizonem (VMP) u chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Przedstawiono uaktualnione wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z wcześniej określonej przeprowadzonej w trakcie badania ALCYONE analizy czasu całkowitego przeżycia z dłuższym niż 36 miesięcy czasem obserwacji.

**Metody.** Do wieloośrodkowego otwartego aktywnie kontrolowanego badania III fazy ALCYONE z losowym doбором chorych od 9 lutego 2015 do 14 lipca 2016 roku włączano chorych w 162 ośrodkach w 25 krajach w Ameryce Północnej, Południowej, Europie i regionu azjatycko-pacyficznego. Chorzy na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego spełniali kryteria włączenia do badania, jeśli nie kwalifikowali się do wysokodawkowej chemioterapii z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych z powodu wieku ( $\geq 65$  lat) lub z powodu poważnych chorób towarzyszących. Chorych przydzielono losowo w stosunku 1:1 do leczenia D-VMP lub VMP. Randomizację stratyfikowano wg

stopnia zaawansowania wg International Staging System, rejonu geograficznego i wieku. Wszyscy chorzy otrzymali do 9 6-tygodniowych cykli podskórnego bortezomibu ( $1,3 \text{ mg/m}^2$  w dniach 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32. cyklu 1. i w dniach 1., 8., 22. i 29. kolejnych cykli), doustnego melfalanu ( $9 \text{ mg/m}^2$  raz dziennie od 1. do 4. dnia każdego cyklu) oraz doustnego prednizonu ( $60 \text{ mg/m}^2$  raz dziennie od 1. do 4. dnia każdego cyklu). Chorzy w grupie D-VMP otrzymywali również dożylnie daratumumab ( $16 \text{ mg/kg}$  co tydzień podczas 1. cyklu, co 3 tygodnie w cyklach 2.–9., a następnie co 4 tygodnie w leczeniu podtrzymującym do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności). Głównym punktem końcowym oceny był czas wolny od progresji, który przedstawiono wcześniej. Przedstawiono wyniki wcześniej określonej analizy czasu całkowitego przeżycia przeprowadzonej w trakcie badania. Główną analizę (w tym dotyczącą czasu całkowitego przeżycia) przeprowadzono w grupie zgodnej z intencją leczenia wśród wszystkich chorych przydzielonych losowo do leczenia. Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leków.

**Wyniki.** Siedmiuset sześciu chorych przydzielono losowo do leczenia (350 do grupy D-VMP i 356 do grupy VMP). Po medianie czasu obserwacji 40,1 miesiąca (IQR 37,4–43,1) znamienne korzyść w czasie całkowitego przeżycia stwierdzono w grupie D-VMP. Współczynnik ryzyka (HR) zgonu w grupie D-VMP w porównaniu z grupą VMP wyniósł 0,60 (95% CI 0,46–0,80;  $p = 0,0003$ ). Oszacowany metodą Kaplana-Meiera udział 36-miesięcznych całkowitych przeżyć wyniósł 78,0% (95% CI 73,2–82,0) w grupie D-VMP i 67,9% (62,6–72,6) w grupie VMP. Czas wolny od progresji, główny punkt końcowy oceny, pozostał znamienne dłuższy w grupie D-VMP (HR 0,42 [0,34–0,51];  $p < 0,0001$ ). Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas podtrzymującego leczenia daratumumabem u chorych w grupie D-VMP były zakażenia dróg oddechowych (54 spośród 278 chorych [19%] miało zakażenie górnych dróg oddechowych; 42 [15%] – zapalenie oskrzeli, 34 [12%] – wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych), kaszel (34 [12%]) i biegunka (28 [10%]).

**Wnioski.** D-VMP wydłużył czas całkowitego przeżycia wśród chorych na rozpoznanego szpiczaka mnogiego niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Po ponad 3 latach obserwacji w grupie D-VMP utrzymywało się znamienne wydłużenie czasu wolnego od progresji, bez nowych obaw związanych z bezpieczeństwem.

### **Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries**

Brisson M., Kim J.J., Canfell K. i wsp.

*Lancet.* 2020; 395: 575–590

Dyrektor generalny WHO ogłosił wezwanie do działania w celu wyeliminowania raka szyjki macicy jako publicznego proble-

mu zdrowotnego. Aby wspomóc globalne wysiłki, wykonano model scenariuszy potencjalnych szczepień przeciw wirusowi ludzkiego brodawczaka (*human papillomavirus* – HPV) i badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy w krajach o niskim i średnio-niskim przychodzie (*low-income and lower-middle-income countries* – LMICs) w celu oceny wykonalności i czasu do eliminacji przy różnych progach oraz oszacowania liczby unikniętych raków szyjki macicy w drodze do eliminacji.

**Metody.** Konsorcjum modelujące eliminację raka szyjki macicy WHO (Cervical Cancer Elimination Modelling Consortium – CCEMC), które składa się z 3 niezależnych modeli dynamicznej transmisji ustalonych przez WHO wg wcześniej określonych kryteriów, przewidywało zmniejszenie występowania raka szyjki macicy z biegiem czasu w 78 LMICs dla trzech standaryzowanych opartych na przypadkach scenariuszach: szczepienie wyłącznie dziewczynek, szczepienie wyłącznie dziewczynek i raz w życiu badanie przesiewowe oraz szczepienie wyłącznie dziewczynki i dwa razy w życiu badanie przesiewowe. Dziewczynki były szczepione w wieku 9 lat (z wychwyceniem do wieku 14 lat), zakładano 90% wyszczepialność i 100% ochronę przeciwko typom 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58 HPV przez całe życie. Badanie przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy – test przeciw HPV – wykonywano raz lub 2 razy w życiu w wieku 35 lat i 45 lat, z zakładanym wzrostem od 45% (2023) do 90% (po 2045). Badane proggi eliminacji to wystandaryzowana pod względem wieku średnia częstości występowania raka szyjki macicy wynosząca 4 lub mniej przypadków na 100 000 kobietolat i 10 lub mniej przypadków na 100 000 kobietolat oraz 85% lub większe zmniejszenie częstości występowania. Przeprowadzono analizy czułości dla różnych strategii szczepień i badań przesiewowych. Podsumowano wyniki stosując medianę (zakres) przewidywań modelu.

**Wyniki.** Szczepienie HPV wyłącznie dziewcząt przewidywało obniżenie mediany standaryzowanego wg wieku występowania raka szyjki macicy w LMICs z 19,8 (zakres 19,4–19,8) do 2,1 (2,0–2,6) przypadków na 100 000 kobietolat w następnym wieku (89,4% [86,2–90,1] obniżenie) i uniknięcia 61,0 milionów (60,5–63,0) zachorowań w tym okresie. Dodanie 2 badań przesiewowych w życiu obniżyło występowanie do 0,7 (0,6–1,6) zachorowań na 100 000 kobietolat (96,7% [91,3–96,7] obniżenie) i pozwoliło na uniknięcie dodatkowych 12,1 milionów (9,5–13,7) zachorowań. Szczepienie wyłącznie dziewczynki wiązałoby się z eliminacją 60% (58–65) LMICs opartego na progu 4 lub mniej przypadków na 100 000 kobietolat, w 99% (89–100) LMICs opartego na progu 10 lub mniej przypadków na 100 000 kobietolat i w 87% (37–99) LMICs opartego na 85% lub większym obniżeniu proggu. Dołączenie 2 badań przesiewowych w życiu, 100% (71–100) LMICs osiągnęło eliminację dla wszystkich 3 progów. W regionach, w których we wszystkich krajach można osiągnąć wyeliminowanie raka szyjki macicy po zastosowaniu wyłącznie szczepienie dziewczynki mogłoby to wystąpić pomiędzy

2059 a 2102 rokiem, zależnie od proggu i regionu. Dołączenie badań przesiewowych 2 razy w życiu przyspieszyłoby eliminację o 11–31 lat. Długotrwała ochrona przez szczepienie była konieczna do eliminacji choroby.

**Wnioski.** Przewidywania były spójne w 3 modelach, co sugeruje, że wysoka wyszczepialność dziewczynki przeciw HPV może prowadzić do eliminacji raka szyjki macicy w większości LMICs do końca wieku. Badanie przesiewowe przy dużej zgłaszalności może przyspieszyć obniżenie i będzie niezbędne do wyeliminowania raka szyjki macicy w krajach o największej zachorowalności.

### **Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries**

Canfell K., Kim J.J., Kim J.J., Brisson M. i wsp.  
*Lancet Lancet.* 2020; 395: 591–603

WHO opracowuje globalną strategię eliminacji raka szyjki macicy jako problemu zdrowia publicznego, która proponuje próg eliminacji wynoszący cztery przypadki na 100 000 kobiet i obejmuje potrójną interwencję pod postacią zwiększenia skali szczepień przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) do 90%, badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy wykonywanych dwa razy w życiu do 70% oraz leczenia zmian przedinwazyjnych i raka inwazyjnego do 90% do 2030 r. Oceniono wpływ osiągnięcia celów potrójnej interwencji 90–70–90 na umieralność i zgony z powodu raka szyjki macicy, którym można by zapobiec w następnym stuleciu. Oceniono także potencjał tej interwencji do wsparcia punktu 3.4 z planów zrównoważonego rozwoju ONZ (*UN Sustainable Development Goals* – SDG) – obniżenia o jedną trzecią przedwczesnej umieralności z powodu chorób niezakaźnych do 2030 r.

**Metody.** Konsorcjum modelujące eliminację raka szyjki macicy WHO (CCEMC) obejmuje trzy niezależne, dynamiczne modele zakażenia HPV, karcynogenezy raka szyjki macicy, badań przesiewowych oraz leczenia stanów przedrakowych i raka inwazyjnego. Oszacowano standaryzowane pod względem wieku wskaźniki umieralności z powodu raka szyjki macicy w 78 krajach o niskim i średnim dochodzie (*low-income and lower-middle-income countries* – LMIC) w trzech podstawowych scenariuszach: szczepienia wyłącznie dla dziewcząt w wieku 9 lat (z wychwyceniem do wieku 10–14 lat), szczepienia tylko dla dziewcząt oraz jednorazowe badanie przesiewowe i leczenie oraz szczepienia tylko dla dziewcząt, badania przesiewowe dwa razy w życiu i leczenie. Założono, że szczepienia zapewniają 100% dożywnością ochronę przed zakażeniami HPV typu 16, 18, 31, 33, 45, 52 i 58, a także zwiększenie zasięgu szczepień do 90% w 2020 roku. Badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy obejmowałyby testy HPV u kobiet

w wieku 35 lat lub w wieku 35 i 45 lat, z zasięgiem do 45% do 2023 r., 70% do 2030 r. i 90% do 2045 r. Dodatkowo założono, że 50% chorych na inwazyjnego raka szyjki macicy zostanie poddanych odpowiedniemu leczeniu (zabieg operacyjny, radioterapia, chemioterapia) do 2023 r., a do 2030 r. – 90%. Podsumowano wyniki przy użyciu mediany (zakresu) prognoz modelu.

**Wyniki.** W 2020 r. szacowany wskaźnik umieralności z powodu raka szyjki macicy we wszystkich 78 LMIC wyniósł 13,2 (zakres 12,9–14,1) na 100 000 kobiet. W porównaniu z obecną sytuacją samo szczepienie miałoby minimalny wpływ na umieralność z powodu raka szyjki macicy, prowadząc do jej obniżenia o 0,1% (0,1–0,5) do 2030 r., ale dołączenie dwóch badań przesiewowych w życiu i odpowiedniego leczenia, obniżyłoby umieralność o 34,2% (23,3–37,8), pozwalając na uniknięcie 300 000 (300 000–400 000) zgonów do 2030 r. (z podobnymi wynikami dla badania przesiewowego wykonanego raz w życiu). Do 2070 r. szczepienia pokrywające większą populację obniżyłyby umieralność o 61,7% (61,4–66,1), zapobiegając 4,8 milionom (4,1–4,8) zgonów. Dodatkowe zwiększanie skali badań przesiewowych i leczenia zmniejszyłoby umieralność o 88,9% (84,0–89,3) do 2070 r., pozwalając na uniknięcie 13,3 miliona (13,1–13,6) zgonów (z jednym badaniem przesiewowym) i o 92,3% (88,4–93,0), pozwalając na uniknięcie 14,6 milionów (14,1–14,6) zgonów (przy dwukrotnym badaniu przesiewowym). Powszechnie dostępne szczepienia obniżyłyby umieralność o 89,5% (86,6–89,9) do 2120 r., zapobiegając 45,8 milionom (44,7–46,4) zgonów. Dodatkowe dołączenie badań przesiewowych i leczenia zmniejszyłoby do 2120 r. umieralność o 97,9% (95,0–98,0), pozwalając na uniknięcie 60,8 milionów (60,2–61,2) zgonów (z jednym badaniem przesiewowym) lub o 98,6% (96,5–98,6), pozwalając na uniknięcie 62,6 miliona (62,1–62,8) zgonów (przy dwukrotnym badaniu przesiewowym). Dzięki strategii potrójnej interwencji WHO w ciągu następnych 10 lat uniknięto by około połowy (48% [45–55]) zgonów w Afryce Subsaharyjskiej, a prawie jednej trzeciej (32% [29–34]) na południu Azji. W ciągu następnych 100 lat można by uniknąć prawie 90% zgonów właśnie w tych regionach. Potrójna interwencja WHO doprowadziłaby do zmniejszenia wskaźnika przedwczesnych zgonów (w wieku 30–69 lat) o 33,9% (24,4–37,9) do 2030 r., 96,2% (94,3–96,8) do 2070 r. i 98,6% (96,9–98,8) do 2120 r.

**Wnioski.** Wyniki podkreślają znaczenie natychmiastowych działań na trzech frontach zwiększenia zasięgu szczepień, badań przesiewowych i leczenia przedinwazyjnego i inwazyjnego raka szyjki macicy. Jest możliwe obniżenie o jedną trzecią w ciągu 10 lat wskaźnika przedwczesnej umieralności z powodu raka szyjki macicy w LMIC, przyczyniając się do realizacji celów zrównoważonego rozwoju ONZ na 2030 r. Udana wdrożenie strategii eliminacji WHO może w ciągu następnego stulecia zmniejszyć umieralność z powodu raka szyjki macicy o prawie 99% i uratować życie ponad 62 milionów kobiet.

## **Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer**

Schmid P, Cortes J, Pusztai L. i wsp.

*N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 810–821

W poprzednich badaniach wykazano obiecującą aktywność przeciwnowotworową i akceptowalny profil bezpieczeństwa pembrolizumabu u chorych na wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi. Nie wiadomo, czy dodanie pembrolizumabu do indukcyjnej chemioterapii znacząco zwiększy udział całkowitych patologicznych odpowiedzi (określonych jako brak inwazyjnego raka w piersi i węzłach chłonnych) podczas zabiegu operacyjnego w tej grupie chorych.

**Metody.** W badaniu III fazy chore na uprzednio nieleczonego potrójnie ujemnego raka piersi w II lub III stopniu zaawansowania przydzielano losowo (w stosunku 2:1) do indukcyjnego leczenia czterema cyklami pembrolizumabu (w dawce 200 mg) podawanego co 3 tygodnie w połączeniu z paklitaksemem i karboplatiną (784 chorych) lub do placebo podawanego co 3 tygodnie w połączeniu z paklitaksemem i karboplatiną (390 chorych). Obie grupy otrzymały następnie dodatkowe 4 cykle pembrolizumabu lub placebo oraz obie grupy otrzymały cyklofosfamid w połączeniu z dokсорubicyną lub epirubicyną. Po zabiegu operacyjnym chore otrzymywały uzupełniająco pembrolizumab lub placebo co 3 tygodnie do 9 cykli. Głównym punktem końcowym oceny był udział całkowitych odpowiedzi patologicznych podczas zabiegu operacyjnego oraz czas wolny od zdarzeń w grupie zgodnej z intencją leczenia.

**Wyniki.** W pierwszej częściowej analizie przeprowadzonej wśród pierwszych 602 chorych poddanych przydziałowi losowemu do leczenia udział całkowitych odpowiedzi patologicznych wyniósł 64,8% (95% CI 59,9–69,5) w grupie otrzymującej pembrolizumab z chemioterapią i 51,2% (95% CI 44,1–58,3) w grupie otrzymującej placebo z chemioterapią (szacowana różnica 13,6 punktów procentowych; 95% CI 5,4–21,8;  $p < 0,001$ ). Po medianie obserwacji wynoszącej 15,5 miesiąca (zakres 2,7–25,0) u 58 spośród 784 chorych (7,4%) w grupie otrzymującej pembrolizumab z chemioterapią i u 46 spośród 390 chorych (11,8%) w grupie otrzymującej placebo z chemioterapią stwierdzono progresję choroby, która wykluczała zabieg operacyjny, miejscowy lub odległy nawrót, drugi guz pierwotny lub zgon z dowolnej przyczyny (współczynnik ryzyka 0,63; 95% CI 0,43–0,93). We wszystkich fazach leczenia udziały zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3. lub wyższego wyniosły 78,0% w grupie otrzymującej pembrolizumab z chemioterapią i 73,0% w grupie placebo z chemioterapią, a zgonów odpowiednio 0,4% (3 chore) i 0,3% (1 chora).

**Wnioski.** Udział całkowitych odpowiedzi patologicznych był znacznie wyższy wśród chorych na wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi poddanych indukcyjnej chemioterapii w po-

łączeniu z pembrolizumabem w porównaniu z poddanymi indukcyjnej chemioterapii w połączeniu z placebo.

### **Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer**

Modi S., Cristina Saura C., Yamashita T. i wsp.

*N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 610–621

Trastuzumab derukstekan (DS-8201) jest połączeniem przeciwciała–lek składającym się z przeciwciała anty-HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) i cytotoksycznego inhibitora topoizomerazy I. W badaniu I fazy dobierającym dawkę większość chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi odpowiedziała na leczenie trastuzumabem derukstekanem (mediana trwania odpowiedzi 20,7 miesiąca). Skuteczność trastuzumabu derukstekanu u chorych na rozlanego HER2-dodatniego raka piersi wcześniej leczonego trastuzumabem emtanzyną wymaga potwierdzenia.

**Metody.** W dwuczściowym otwartym wielośrodkowym badaniu II fazy z jedną grupą chorych oceniano trastuzumab derukstekan u dorosłych chorych na patologicznie udokumentowanego HER2-dodatniego rozlanego raka piersi wcześniej leczonych trastuzumabem emtanzyną. W pierwszej części badania oceniano 3 różne dawki trastuzumabu derukstekanu celem ustalenia rekomendowanej dawki, a w drugiej części oceniano jej skuteczność i bezpieczeństwo. Głównym punktem końcowym oceny był udział obiektywnych odpowiedzi oceniany przez niezależną centralną komisję, a dodatkowymi: udział kontroli choroby, udział klinicznych korzyści, długość trwania odpowiedzi, czas wolny od progresji i bezpieczeństwo.

**Wyniki.** Sto osiemdziesiąt cztery chore po medianie 6 linii wcześniejszego leczenia otrzymało rekomendowaną dawkę trastuzumabu derukstekanu (5,4 mg/kg). W analizie zgodnej z intencją leczenia odpowiedź na leczenie stwierdzono u 112 chorych (60,9%; 95% CI 53,4–68,0). Mediana czasu obserwacji wyniosła 11,1 miesiący (zakres 0,7–19,9). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 14,8 miesiąca (95% CI 13,8–16,9), a mediana czasu wolnego od progresji – 16,4 miesiący (95% CI 12,7 – nieosiągnięta). Podczas badania najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego były neutropenia (u 20,7% chorych), niedokrwistość (u 8,7%) i nudności (u 7,6%). W niezależnej ocenie badany lek wiązał się ze śródmiąższową chorobą płuc u 13,6% chorych (stopień 1. lub 2. – 10,9%; stopień 3. lub 4. – 0,5%; stopień 5. – 2,2%).

**Wnioski.** Trastuzumab derukstekan wykazał długotrwałą przeciwnowotworową aktywność u przeleczonych chorych na HER2-dodatniego rozlanego raka piersi. Oprócz nudności i mielosupresji, u części chorych stwierdzono śródmiąższową chorobę płuc, co wymaga uważnej obserwacji objawów płucnych.

### **Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer**

Murthy R.K., Loi S., Okines A. i wsp.

*N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 597–609

Opcje leczenia chorych na rozlanego raka piersi z ekspresją HER2, z progresją po stosowaniu wielu leków przeciw-HER2, są ograniczone. Tucatinib jest doustnym, wysoce wybiórczym inhibitorem kinazy tyrozynowej HER2.

**Metody.** Chore na rozlanego HER2-dodatniego raka piersi wcześniej leczone trastuzumabem, pertuzumabem i trastuzumabem emtanzyną, z przerzutami lub bez przerzutów w mózgu, przydzielono losowo do leczenia tucatinibem lub placebo, w połączeniu z trastuzumabem i kapecytabiną. Głównym punktem końcowym oceny był czas wolny od progresji wśród pierwszych 480 chorych poddanych randomizacji. Dodatkowymi punktami końcowymi oceny w całej grupie (612 chorych), były: czas całkowitego przeżycia, czas wolny od progresji wśród chorych z przerzutami w mózgu, udział potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi i bezpieczeństwo.

**Wyniki.** Udział rocznych przeżyć wolnych od progresji wyniósł 33,1% wśród leczonych z udziałem tucatinibu i 12,3% wśród leczonych z udziałem placebo (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,54; 95% CI 0,42–0,71;  $p < 0,001$ ), a mediana czasu wolnego od progresji – odpowiednio 7,8 i 5,6 miesiąca. Udział 2-letnich całkowitych przeżyć wyniósł 44,9% wśród leczonych z udziałem tucatinibu i 26,6% wśród leczonych z udziałem placebo (współczynnik ryzyka zgonu 0,66; 95% CI 0,50–0,88;  $p = 0,005$ ), a mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła odpowiednio 21,9 i 17,4 miesiąca. Wśród chorych z przerzutami w mózgu udział rocznych przeżyć wolnych od progresji wyniósł 24,9% wśród leczonych z udziałem tucatinibu i 0% wśród leczonych z udziałem placebo (współczynnik ryzyka 0,48; 95% CI 0,34–0,69;  $p < 0,001$ ), a mediana czasu wolnego od progresji odpowiednio 7,6 i 5,4 miesiąca. Częstymi działaniami niepożądanymi wśród leczonych z udziałem tucatinibu były biegunka, zespół ręka–stopa, nudności, zmęczenie i wymioty. Biegunka i podwyższone stężenie aminotransferaz stopnia 3. lub wyższego były częstsze wśród leczonych z udziałem tucatinibu w porównaniu do leczonych z udziałem placebo.

**Wnioski.** U przeleczonych chorych na HER2-dodatniego rozlanego raka piersi, w tym chorych z przerzutami w mózgu, dołączenie tucatinibu do trastuzumabu i kapecytabiny, wiązało się z wydłużeniem czasu wolnego od progresji i czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z dodatkowym zastosowaniem placebo. Ryzyko biegunki oraz podwyższone stężenia aminotransferaz było wyższe wśród leczonych z udziałem tucatinibu.

Opracowali:

Anna Kowalczyk

Ewa Szutowicz-Zielińska

Anna Wrona

Krzysztof Konopka