

Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia

DiNardo C.D., Jonas B.A., Pullarkat V. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2020; 383: 617–629

W przypadku starszych chorych na ostrą białaczkę szpikową (*acute myeloid leukemia* – AML) rokowanie jest złe, nawet po leczeniu lekiem hipometylującym. Azacytydyna dodana do wenetoklaksu wykazywała obiecującą skuteczność w poprzednio przeprowadzonym badaniu fazy Ib.

Metody. Wcześniej nieleczonych chorych na potwierdzoną AML, którzy nie kwalifikowali się do standardowego leczenia indukcyjnego z powodu chorób schorzeń, wieku (75 lat lub starsi) lub z powodu obu tych czynników, przydzielano losowo do leczenia azacytydyną w połączeniu z wenetoklaksem lub z placebo. Wszyscy chorzy otrzymali standardową dawkę azacytydyny (75 mg/m² podskórnie lub dożylnie w dniach od 1. do 7. w 28-dniowych cyklach); wenetoklaks (dawka docelowa 400 mg) lub odpowiadające mu placebo podawano doustnie, raz dziennie, w cyklach 28-dniowych. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. Do leczenia przydzielono 431 chorych (286 do grupy leczonej azacytydyną z wenetoklaksem i 145 do grupy leczonej azacytydyną z placebo [grupa kontrolna]). Mediana wieku wynosiła 76 lat w obu grupach (zakres 49–91). Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 20,5 miesiąca mediana całkowitego przeżycia wyniosła 14,7 miesiąca w grupie leczonych azacytydyną z wenetoklaksem i 9,6 miesiąca w grupie kontrolnej (współczynnik ryzyka zgonu 0,66; 95% przedział ufności [confidence interval – CI] 0,52–0,85; $p < 0,001$). Udział całkowitych remisji był wyższy wśród leczonych azacytydyną i wenetoklaksem niż w grupie kontrolnej (36,7% vs 17,9%; $p < 0,001$), podobnie jak udział złożonych całkowitych remisji (całkowita remisja lub całkowita remisja z niepełną poprawą hematologiczną; 66,4% vs 28,3%; $p < 0,001$). Do najważniejszych zdarzeń niepożądanych należały nudności dowolnego stopnia (u 44% chorych wśród leczonych azacytydyną z wenetoklaksem i 35% w grupie kontrolnej), małopłytkowość 3. lub wyższego stopnia (odpowiednio u 45% i 38%), neutropenia (u 42% i 28%) oraz gorączka neutropeniczna (u 42% i 19%). Zakażenia dowolnego stopnia wystąpiły u 84% chorych z grupy leczonej azacytydyną z wenetoklaksem i 67% z grupy kontrolnej, a ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły odpowiednio u 83% i 73% chorych.

Wnioski. U wcześniej nieleczonych chorych niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, przeżycie całkowite było dłuższe, a częstość remisji - wyższa wśród chorych le-

czonych azacytydyną z wenetoklaksem w porównaniu do leczonych wyłącznie azacytydyną. Częstość występowania gorączki neutropenicznej była większa w grupie leczonej wenetoklaksem z azacytydyną niż w grupie kontrolnej.

The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality

Howlader N., Forjaz G., Mooradian M.J. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2020; 383: 640–649

Istnieją różne podtypy raka płuca, w tym typ niedrobnokomórkowy (*non-small cell lung cancer* – NSCLC) i drobnokomórkowy (*small cell lung cancer* – SCLC). Chociaż ogólna umieralność z powodu raka płuca w Stanach Zjednoczonych spada, niewiele wiadomo o trendach umieralności zależnych od podtypu raka, ponieważ akty zgonu nie zawierają takich informacji.

Metody. Korzystając z danych Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), oceniono umieralność z powodu raka płuca i powiązano zgony z powodu tego nowotworu ze zdarzeniami w rejestrach SEER. Umożliwiło to ocenę ogólnych trendów umieralności związanych z określonymi podtypami raka płuca (umieralność oparta na zachorowalności). Oceniono również zachorowalność na raka płuca i przeżycie według podtypu raka, płci i roku kalendarzowego. Do oceny zmian zachorowalności i trendów w umieralności zależnej od zachorowań użyto oprogramowania Joinpoint.

Wyniki. Umieralność z powodu NSCLC malała nawet szybciej niż częstość występowania tego podtypu, a spadek był związany ze znacznym wydłużeniem czasu przeżycia, co odpowiadało wprowadzeniu leczenia celowanego do praktyki klinicznej. Wśród mężczyzn umieralność z powodu NSCLC spadała o 6,3% rocznie od 2013 do 2016 roku, podczas gdy zachorowalność zmniejszała się o 3,1% rocznie od 2008 do 2016 roku. Udział przeżyć związanych z rakiem płuca wyniósł 26% wśród mężczyzn chorych na NSCLC, rozpoznanego w 2001 roku, a 35% wśród mężczyzn, u których chorobę rozpoznano w 2014 roku. Poprawę przeżywalności stwierdzono wśród wszystkich ras i grup etnicznych. Podobne wyniki uzyskano wśród kobiet chorych na NSCLC. Natomiast umieralność z powodu SCLC spadła prawie całkowicie w wyniku zmniejszającej się zachorowalności, bez poprawy przeżywalności. Wynik ten koreluje z ograniczonymi postępami w leczeniu SCLC w badanych ramach czasowych.

Wnioski. Ogólna umieralność z powodu NSCLC w Stanach Zjednoczonych gwałtownie spadła w okresie 2013–2016 roku,

a przeżycie po rozpoznaniu znacznie się poprawiło. Zmniejszenie częstości występowania wraz z postęпами w leczeniu, w szczególności z wprowadzeniem leczenia celowanego, prawdopodobnie wyjaśnia obserwowane w tym okresie zmniejszenie umieralności.

Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study

Abramson J.S., Palomba M.L., Gordon L.I. i wsp.
Lancet, 2020; 396: 839–852

Lisocabtagene maraleucel (liso-cel) jest autologicznym, ukie-runkowanym na CD19, preparatem zawierającym limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym (CAR). Celem badania była ocena aktywności i bezpieczeństwa preparatu *liso-cel* u chorych na nawrotowe lub oporne na leczenie chłoniaki z dużych komórek B.

Metody. Badanie przeprowadzono w 14 ośrodkach onkologicznych w USA. Do badania kwalifikowano dorosłych chorych (w wieku ≥ 18 lat) na nawracające lub oporne na leczenie chłoniaki z dużych komórek B, w tym na rozlanego chłoniaka z dużych komórek B, chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości z rearanżacją *MYC* i/lub *BCL2*, *BCL6* (chłoniak z podwójnym lub potrójnym trafieniem), rozlanego chłoniaka z dużych komórek B przekształconego z dowolnego indolentnego chłoniaka, pierwotnego, chłoniaka śródpiersia z komórek B i chłoniaka grudkowego stopnia 3B. Chorych przydzielano do leczenia za pomocą jednej z trzech docelowych dawek preparatu *liso-cel*, kolejno testowanych w badaniu (50×10^6 limfocytów T-CAR+ [jedna lub dwie dawki], 100×10^6 limfocytów T-CAR+ i 150×10^6 limfocytów T-CAR+), które podawano jako sekwencyjny wlew dwóch składników (limfocyty T-CD8+ i -CD4+ -CAR+) w równych dawkach docelowych. Głównymi punktami końcowymi były: zdarzenia niepożądane, toksyczność ograniczająca dawkę i udział obiektywnych odpowiedzi (oceniany według kryteriów z Lugano). Punkty końcowe zostały ocenione przez niezależną komisję w grupie podlegającej ocenie skuteczności (obejmującej wszystkich chorych na chłoniaka potwierdzonego w badaniu PET, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę preparatu *liso-cel*).

Wyniki. Od 11 stycznia 2016 roku do 5 lipca 2019 roku u 344 chorych przeprowadzono leukaferzę w celu wytworzenia limfocytów T-CAR+ (*liso-cel*), z których 269 otrzymało co najmniej jedną dawkę *liso-cel*. Chorzy otrzymali medianę trzech (zakres 1–8) wcześniejszych linii leczenia systemowego, przy czym 260 chorych (97%) otrzymało co najmniej dwie linie. 112 chorych (42%) było w wieku 65 lat lub starszych, u 181 (67%) stwierdzono oporność na chemioterapię, a u 7 (3%) – wtórne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Mediana czasu obserwacji całkowitego przeżycia wszystkich

344 chorych, u których przeprowadzono leukaferzę, wynosiła 18,8 miesiący (95% CI 15,0–19,3). Ogólne bezpieczeństwo i aktywność preparatu *liso-cel* nie różniły się w zależności od dawki. Zalecana dawka docelowa wynosiła 100×10^6 limfocytów T-CAR+ (50×10^6 limfocytów T-CD8+ i 50×10^6 limfocytów T-CD4+ CAR+). Spośród 256 chorych włączonych do oceny skuteczności obiektywną odpowiedź stwierdzono u 186 chorych (73%, 95% CI 66,8–78,0), a całkowitą – u 136 (53%, 46,8–59,4). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego były: neutropenia u 161 chorych (60%), niedokrwistość u 101 (37%) i małopłytkowość u 72 (27%). Zespół uwalniania cytokin i zdarzenia neurologiczne wystąpiły odpowiednio u 113 (42%) i 80 (30%) chorych; zespół uwalniania cytokin w stopniu 3. lub wyższym i zdarzenia neurologiczne wystąpiły odpowiednio u sześciu (2%) i 27 chorych (10%). U dziewięciu chorych (6%) wystąpiła toksyczność, z powodu której ograniczono dawkę, w tym jeden chory zmarł z powodu rozlanego uszkodzenia pęcherzyków płucnych po podaniu dawki 50×10^6 limfocytów T-CAR+.

Wnioski. Stosowanie preparatu *liso-cel* u chorych na nawrotowe lub oporne na leczenie chłoniaki z dużych komórek B, w tym na różne podtypy histologiczne z cechami wysokiego ryzyka, wiązało się z wysokim udziałem obiektywnych odpowiedzi, z małą częstością występowania zespołu uwalniania cytokin w stopniu 3. lub wyższym oraz zdarzeń neurologicznych. *Liso-cel* jest obecnie oceniany w pierwszym nawrocie chłoniaków z dużych komórek B oraz w leczeniu innych nawrotów lub opornych na leczenie nowotworów z komórek B.

Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study

Dimopoulos M., Quach H., Mateos M.-V. i wsp.
Lancet, 2020; 396: 186–197

Stosowanie lenalidomidu i bortezomibu w pierwszej linii leczenia chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego wywołało rosnące zapotrzebowanie na nowe metody. W badaniu I fazy karfilzomib w skojarzeniu z daratumumabem wykazał znaczną skuteczność w leczeniu chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego, przy akceptowalnym bezpieczeństwie. Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa karfilzomibu, deksametazonu i daratumumabu z karfilzomibem i deksametazonem u chorych na nawracającego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego.

Metody. W wieloośrodkowym, otwartym badaniu III fazy z randomizacją, 466 chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego, włączonych w 102 ośrodkach w Ameryce Północnej, Europie, Australii i Azji, przydzielano

losowo w stosunku 2:1 do leczenia karfilzomibem, deksametazonem i daratumumabem (KdD) lub karfilzomibem z deksametazonem (Kd). Wszyscy chorzy otrzymywali karfilzomib dwa razy w tygodniu w dawce 56 mg/m² (20 mg/m² w 1. i 2. dniu 1. cyklu). Daratumumab w dawce 8 mg/kg podawano dożylnie w 1. i 2. dniu 1. cyklu, 16 mg/kg – co tydzień, w pozostałych dawkach pierwszych dwóch cykli co 2 tygodnie w czterech kolejnych cyklach (cykle 3.–6.), a następnie co 4 tygodnie. Chorzy otrzymywali 40 mg deksametazonu raz w tygodniu (20 mg u chorych w wieku ≥75 lat, począwszy od 2. tygodnia). Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od progresji oceniany zgodnie z intencją leczenia. Zdarzenia niepożądane oceniano w grupie bezpieczeństwa. Badanie trwa nadal, ale nie jest prowadzona rekrutacja.

Wyniki. Od 13 czerwca 2017 roku do 25 czerwca 2018 roku włączono do badania 466 spośród 569 chorych poddanych badaniom przesiewowym. Po medianie obserwacji wynoszącej około 17 miesięcy, mediana czasu wolnego od progresji nie została osiągnięta w grupie KdD w porównaniu z medianą 15,8 miesiąca w grupie Kd (współczynnik ryzyka [hazard ratio – HR] 0,63; 95% CI 0,46–0,85; p = 0,0027). Mediana czasu trwania leczenia była dłuższa w grupie KdD w porównaniu z grupą Kd (70,1 vs 40,3 tygodni). Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego stwierdzono u 253 chorych (82%) w grupie KdD i 113 chorych (74%) w grupie Kd. Częstość działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była podobna w obu grupach (KdD 69 [22%]; Kd 38 [25%]).

Wnioski. Leczenie KdD znacznie wydłużyło czas wolny od progresji u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego w porównaniu ze stosowaniem Kd i wiązało się z korzystnym profilem korzyści do ryzyka.

Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study

Kuderer N.M., Toni K Choueiri T.K., Dimpy P., Shah D.P. i wsp.

Lancet, 2020; 395: 1907–1918

Brakuje danych dotyczących chorych na COVID-19, którzy jednocześnie chorują/chorowali na (rozpoznany) nowotwór. Przedstawiono charakterystykę chorych na nowotwory i COVID-19 oraz określono potencjalne czynniki rokownicze śmiertelności i ciężkiego przebiegu choroby.

Metody. W badaniu kohortowym zebrano dane dotyczące chorych na aktywny lub przebyty nowotwór, w wieku 18 lat i starszych, z potwierdzonym ciężkim ostrym zespołem niewydolności oddechowej związanym z zakażeniem koronawirusem 2 (SARS-CoV-2) z bazy danych COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19), do której dane podstawowe zostały dodane od 17 marca do 16 kwietnia 2020 roku. Zebrano dane dotyczące stanu klinicznego, stosowanych leków, diagnostyki i leczenia nowotworu oraz przebiegu choroby COVID-19.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była umieralność ze wszystkich przyczyn w ciągu 30 dni od rozpoznania COVID-19. Oceniono związek pomiędzy wynikiem a potencjalnymi zmiennymi rokowniczymi za pomocą analiz regresji logistycznej, uwzględniających wiek, płeć, palenie i otyłość. Badanie jest w toku.

Wyniki. Spośród 1035 chorych wprowadzonych do bazy danych CCC19 w czasie trwania badania, 928 spełniło kryteria włączenia do analizy. Mediana wieku wynosiła 66 lat (IQR 57–76), 279 (30%) było w wieku 75 lat lub starszych, a 468 (50%) chorych stanowili mężczyźni. Do najczęściej występujących nowotworów należały: rak piersi (191 [21%]) i gruczolę krokowego (152 [16%]). 366 chorych (39%) było aktywnie leczonych przeciwnowotworowo, a 396 (43%) miało czynną (mierzalną) chorobę. Podczas analizy (do 7 maja 2020 r.) 121 chorych (13%) zmarło. W analizie regresji logistycznej niezależnymi czynnikami związanymi ze zwiększoną 30-dniową umieralnością po częściowej korekcie były: starszy wiek (na 10 lat; częściowo skorygowany iloraz szans 1,84, 95% CI 1,53–2,21), płeć męska (1,63, 1,07–2,48), palenie (były palacz vs nigdy nie palący: 1,60, 1,03–2,47), liczba chorób współistniejących (dwa vs żadne: 4,50, 1,33–15,28), stan sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group 2 lub wyższy (2 vs 0 lub 1: 3,89, 2,11–7,18), aktywny nowotwór (progresja vs remisja: 5,20, 2,77–9,77) oraz otrzymanie azytromycyny i hydroksychlorochiny (w porównaniu z leczeniem bez ich użycia: 2,93, 1,79–4,79; nie można wykluczyć błędu ze względu na wskazanie do stosowania tego leczenia). Miejsce zamieszkania w Kanadzie (0,24, 0,07–0,84) lub na Środkowym Zachodzie Stanów Zjednoczonych (0,50, 0,88–0,80) wiązało się z mniejszą 30-dniową umieralnością z *Lancet*, 2020; 395: 1907–1918. Brakuje danych dotyczących chorych na COVID-19, którzy jednocześnie chorują/chorowali na (rozpoznany) nowotwór. Przedstawiono charakterystykę chorych na nowotwory i COVID-19 oraz określono potencjalne czynniki rokownicze śmiertelności i ciężkiego przebiegu choroby. Metody. W badaniu kohortowym zebrano dane dotyczące chorych na aktywny lub przebyty nowotwór, w wieku 18 lat i starszych, z potwierdzonym ciężkim ostrym zespołem niewydolności oddechowej związanym z zakażeniem koronawirusem 2 (SARS-CoV-2) z bazy danych COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19), do której dane podstawowe zostały dodane od 17 marca do 16 kwietnia 2020 roku. Zebrano dane dotyczące stanu klinicznego, stosowanych leków, diagnostyki i leczenia nowotworu oraz przebiegu choroby COVID-19. Pierwszorzędownym punktem końcowym była umieralność ze wszystkich przyczyn w ciągu 30 dni od rozpoznania COVID-19. Oceniono związek pomiędzy wynikiem a potencjalnymi zmiennymi rokowniczymi za pomocą analiz regresji logistycznej, uwzględniających wiek, płeć, palenie i otyłość. Badanie jest w toku. Wyniki. Spośród 1035 chorych wprowadzonych do bazy danych CCC19 w czasie trwania badania, 928 spełniło kryteria włączenia do analizy. Mediana wieku wynosiła 66 lat (IQR 57–76), 279 (30%) było w wieku 75 lat

lub starszych, a 468 (50%) chorych stanowili mężczyźni. Do najczęściej występujących nowotworów należały: rak piersi (191 [21%]) i gruczolę krokowego (152 [16%]). 366 chorych (39%) było aktywnie leczonych przeciwnowotworowo, a 396 (43%) miało czynną (mierzalną) chorobę. Podczas analizy (do 7 maja 2020 r.) 121 chorych (13%) zmarło. W analizie regresji logistycznej niezależnymi czynnikami związanymi ze zwiększoną 30-dniową umieralnością po częściowej korekcie były: starszy wiek (na 10 lat; częściowo skorygowany iloraz szans 1,84, 95% CI 1,53–2,21), płeć męska (1,63, 1,07–2,48), palenie (były palacz vs nigdy nie palący: 1,60, 1,03–2,47), liczba chorób współistniejących (dwa vs żadne: 4,50, 1,33–15,28), stan sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group 2 lub wyższy (2 vs 0 lub 1: 3,89, 2,11–7,18), aktywny nowotwór (progresja vs remisja: 5,20, 2,77–9,77) oraz otrzymanie azytromycyny i hydroksychlorochiny (w porównaniu z leczeniem bez ich użycia: 2,93, 1,79–4,79; nie można wykluczyć błędu ze względu na wskazanie do stosowania tego leczenia). Miejsce zamieszkania w Kanadzie (0,24, 0,07–0,84) lub na Środkowym Zachodzie Stanów Zjednoczonych (0,50, 0,88–0,80) wiązało się z mniejszą 30-dniową umieralnością z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z miejscem zamieszkania w północno-wschodnich stanach USA. Rasa i pochodzenie etniczne, otyłość, typ nowotworu, rodzaj leczenia przeciwnowotworowego i niedawno przebyty zabieg operacyjny nie były związane z umieralnością.

Wnioski. Wśród chorych na nowotwór i COVID-19, 30-dniowa umieralność z jakiegokolwiek przyczyny była wysoka i związana z ogólnymi czynnikami ryzyka oraz z czynnikami ryzyka charakterystycznymi dla chorych na nowotwór. Potrzebna jest dłuższa obserwacja, aby lepiej zrozumieć wpływ COVID-19 na wyniki leczenia chorych na nowotwory, w tym możliwość kontynuowania określonego leczenia przeciwnowotworowego.

COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study

Lee L.Y. W., Cazier J.-B., Angelis V. i wsp.

Lancet, 2020; 395: 1919–1926

Chorzy na nowotwory, szczególnie otrzymujący ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe, mogą być narażeni na zwiększone ryzyko zgonu z powodu COVID-19. To przypuszczenie ma znaczący wpływ na ich leczenie, a dane z dużych, wieloośrodkowych badań potwierdzających to założenie są nieliczne z powodu nieprzewidywanych okoliczności związanych z pandemią. Celem badania było opisanie cech klinicznych i demograficznych oraz wyników leczenia COVID-19 u Lee L.Y. W., Cazier J.-B., Angelis V. i wsp. *Lancet*, 2020; 395: 1919–1926 Chorzy na nowotwory, szczególnie otrzymujący

ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe, mogą być narażeni na zwiększone ryzyko zgonu z powodu COVID-19. To przypuszczenie ma znaczący wpływ na ich leczenie, a dane z dużych, wieloośrodkowych badań potwierdzających to założenie są nieliczne z powodu nieprzewidywanych okoliczności związanych z pandemią. Celem badania było opisanie cech klinicznych i demograficznych oraz wyników leczenia COVID-19 u chorych na nowotwory.

Metody. Wszyscy chorzy na aktywny nowotwór zgłaszający się do sieci ośrodków onkologicznych kwalifikowali się do rejestracji w brytyjskim projekcie Coronavirus Cancer Monitoring Project (UKCCMP). UKCCMP to pierwszy rejestr kliniczny COVID-19, który umożliwia przekazanie lekarzom niemal w czasie rzeczywistym wiadomości na temat wpływu COVID-19 na chorych na nowotwory. Do prospektywnego badania obserwacyjnego włączano chorych, którzy uzyskali dodatni wynik testu na obecność koronawirusa ostrego zespołu oddechowego typu 2 w teście RT-PCR z wymazu z nosa lub gardła. Wykluczano chorych z radiologicznym lub klinicznym rozpoznaniem COVID-19, bez dodatniego testu RT-PCR. Pierwszorzędnym punktem końcowym była umieralność z jakiegokolwiek przyczyny lub wypis ze szpitala, jak oceniano w raportowanych miejscach podczas przyjęcia chorego do szpitala.

Wyniki. Od 18 marca do 26 kwietnia 2020 roku oceniono 800 chorych na nowotwór i objawowy COVID-19. 412 chorych (52%) miało łagodny przebieg choroby COVID-19. 226 chorych (28%) zmarło, a ryzyko zgonu było znamienne związane ze starszym wiekiem chorych (iloraz szans [odds ratio – OR] 9,42 [95% CI 6,56–10,02]; $p < 0,0001$), płcią męską (1,67 [1,19–2,34]; $p = 0,003$) oraz obecnością innych chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie (1,95 [1,36–2,80]; $p < 0,003$) i choroby układu krążenia (2,32 [1,47–3,64]). 281 chorych (35%) przeszło chemioterapię w ciągu 4 tygodni przed dodatnim wynikiem testu na COVID-19. Po uwzględnieniu wieku, płci i chorób współistniejących, nie stwierdzono znamienego wpływu chemioterapii stosowanej w ciągu ostatnich 4 tygodni na umieralność z powodu choroby COVID-19 w porównaniu z chorymi na nowotwory, którzy nie przeszli ostatnio chemioterapii (1,18 [0,81–1,72]; $p = 0,380$). Nie stwierdzono znamienego wpływu immunoterapii, leczenia hormonalnego, celowanego, radioterapii, stosowanych w ciągu ostatnich 4 tygodni na umieralność chorych.

Wnioski. Wydaje się, że umieralność z powodu COVID-19 u chorych na nowotwory jest uzależniona głównie od wieku, płci i chorób współistniejących. Nie znaleziono dowodów na to, że chorzy na nowotwory poddawani chemioterapii lub innemu leczeniu przeciwnowotworowemu są bardziej narażeni na zgon z powodu choroby COVID-19 w porównaniu z osobami, które nie są aktywnie leczone.

First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer

Shaw A.T., Bauer T.M., de Marinis F. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2020; 383: 2018–2029

Lorlatinib, inhibitor kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK) trzeciej generacji, wykazuje aktywność przeciwnowotworową u uprzednio leczonych chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Skuteczność lorlatinibu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego ALK-dodatniego NDRP w porównaniu z kryzotynibem pozostaje niewyjaśniona.

Metody. Przeprowadzono badanie III fazy z randomizacją, porównujące lorlatinib z kryzotynibem u 296 chorych na zaawansowanego ALK-dodatniego NDRP, którzy uprzednio nie otrzymywali leczenia systemowego z powodu rozsiaanej choroby. Głównym punktem końcowym był czas wolny od progresji, a dodatkowymi: obiektywna odpowiedź na leczenie oraz ocena wewnątrzczaszkowa, oceniane centralnie przez niezależną komisję. Analizę skuteczności w trakcie badania zaplanowano po wystąpieniu około 133 spośród 177 (75%) spodziewanych zdarzeń (progresji choroby lub zgonu).

Wyniki. Udział rocznych przeżyć bez progresji wyniósł 78% w grupie leczonych lorlatinibem (95% przedział ufności [CI] 70–84) oraz 39% (95% CI 30–48) wśród leczonych kryzotynibem (współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu 0,28; 95% CI 0,19–0,41; $p < 0,001$), a udział obiektywnych odpowiedzi – odpowiednio 76% (95% CI 68–83) oraz 58% (95% CI 49–66), w tym wśród chorych z mierzalnymi przerzutami w obrębie mózgowia odpowiednio: 82% (95% CI 57–96) oraz 23% (95% CI 5–54). Udział całkowitych odpowiedzi w obszarze mózgowia wśród leczonych lorlatinibem wyniósł 71%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u leczonych lorlatinibem były: hiperlipidemia, obrzęki, zwiększenie masy ciała, neuropatia obwodowa oraz zaburzenia poznawcze. Więcej działań niepożądanych w stopniu 3. i 4. stwierdzono wśród leczonych lorlatinibem (głównie zaburzenia w gospodarce lipidowej) w porównaniu z leczonymi kryzotynibem (72% vs 56%). Z powodu działań niepożądanych leczenie zakończono odpowiednio u 7% oraz 9% chorych.

Wnioski. Zastosowanie lorlatinibu u chorych na uprzednio nielezonego ALK-dodatniego NDRP wiązało się ze znamienne dłuższym czasem wolnym od progresji oraz wyższym udziałem odpowiedzi w obszarze mózgowia w porównaniu z chorymi leczonymi kryzotynibem. Zaburzenia w gospodarce lipidowej w stopniu 3. i 4. występowały częściej u leczonych lorlatinibem niż u leczonych kryzotynibem.

Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer

André T., Shiu K.-K., Kim T.W. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2020; 383: 2207–2118

Blokada 1. receptora programowanej śmierci (PD-1) przynosi kliniczną korzyść u uprzednio leczonych chorych z guzami z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) lub z niedoborem dopasowania naprawczego (dMMR). Skuteczność blokady PD-1 w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego lub rozsiaanego raka jelita grubego MSI-H-dMMR w porównaniu z chemioterapią pozostaje niewyjaśniona.

Metody. Do otwartego badania III fazy włączono 307 wcześniej nieleczonych chorych na rozsiaanego raka jelita grubego MSI-H-dMMR. Chorych przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do leczenia pembrolizumabem (200 mg co 3 tygodnie) lub do stosowania chemioterapii zawierającej 5-fluorouracyl w połączeniu z bewacyzumabem lub cetuksymabem (podawanymi co 2 tygodnie) lub bez dołączenia tych leków. Chorym poddanym chemioterapii umożliwiano *cross-over* w przypadku progresji choroby. Dwoma głównymi punktami końcowymi były: czas wolny od progresji oraz czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. W drugiej analizie okresowej po medianie obserwacji (od randomizacji do odcięcia danych) wynoszącej 32,4 miesiąca (zakres od 24,0–48,3) czas wolny od progresji był dłuższy wśród leczonych pembrolizumabem w porównaniu z poddanymi chemioterapii (16,5 vs 8,2 miesiąca; HR 0,60; 95% CI 0,45–0,80; $p = 0,0002$). Szacowany ograniczony średni czas przeżycia po 24 miesiącach obserwacji wyniósł 13,7 miesiąca (12,0–15,4) w porównaniu z 10,8 miesiąca (9,4–12,2). Od zakończenia zbierania danych zmarło 56 chorych leczonych pembrolizumabem oraz 69 chorych poddanych chemioterapii.

Dane dotyczące czasu całkowitego przeżycia nadal są oceniane (wystąpiło 66% wymaganych zdarzeń) i pozostają zaślepienie do czasu końcowej analizy. Odpowiedź na leczenie (częściową lub całkowitą) ocenianą w skali RECIST wersja 1.1 stwierdzono u 43,8% chorych leczonych pembrolizumabem oraz u 33,1% poddanych chemioterapii. Po 24 miesiącach odpowiedź na leczenie utrzymywała się u 83% chorych leczonych pembrolizumabem w porównaniu z 35% chorych poddanych chemioterapii. Działania niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3. lub wyższym wystąpiły u 22% chorych leczonych pembrolizumabem oraz u 66% chorych poddanych chemioterapii (w tym jeden zgon).

Wnioski. Pembrolizumab znamienne wydłużył czas wolny od progresji w leczeniu pierwszej linii chorych na rozsiaanego raka jelita grubego MSI-H-dMMR oraz wiązał się z mniejszą częstością działań niepożądanych w porównaniu z chemioterapią.

Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data

Vale C., Fisher D., Kneebone A. i wsp.
Lancet, 2020; 396: 1422–1431

Nie wyjaśniono, czy lepiej zastosować pooperacyjną, czy ratującą radioterapię u chorych na wczesnego lub miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego po zabiegu operacyjnym. Przeprowadzono systematyczny przegląd badań z losowym doбором chorych, porównujących te dwa sposoby postępowania.

Metody. Zastosowano prospektywne ramy adaptacyjnej metaanalizy, rozpoczynając przegląd podczas trwania zakwalifikowanych badań. Do analizy włączano badania z losowym doбором chorych porównujące natychmiastową pooperacyjną radioterapię u chorych na wczesnego lub miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego (w wieku ≥ 18 lat) pośredniego lub wysokiego ryzyka po zabiegu operacyjnym z radioterapią ratującą. Przeszukiwano rejestry badań oraz materiały konferencyjne opublikowane do 8 czerwca 2020 roku. Dzięki współpracy z badaczami oszacowano, kiedy pojawią się wyniki badań włączonych do analizy i opracowano oraz zarejestrowano protokół przed ich poznaniem. Przeżycie wolne od zdarzeń określono jako czas od randomizacji do pierwszego dowodu progresji biochemicznej (PSA $\geq 0,4$ ng/ml oraz wzrost po zakończeniu radioterapii), klinicznej lub radiologicznej, rozpoczęcia leczenia poza badaniem, zgonu z powodu raka gruczołu krokowego lub wystąpienia stężenia PSA co najmniej 2,0 ng/ml. Przewidziano, kiedy będą wystarczające dane, aby ocenić czy pooperacyjna radioterapia jest bardziej korzystna niż wczesna ratująca radioterapia. Badacze dostarczyli wyniki dotyczące przeżycia wolnego od zdarzeń wszystkich chorych oraz określonych podgrup. Współczynniki ryzyka dla wpływu czasu zastosowania radioterapii na przeżycie wolne od zdarzeń oraz interakcje podgrup połączono za pomocą metaanalizy o stałym efekcie.

Wyniki. Oceniono dane dotyczące przeżycia wolnego od zdarzeń 2135 chorych włączonych do 3 badań od listopada 2007 roku do grudnia 2016 roku. Mediana obserwacji wynosiła 60–78 miesięcy z najdłuższym czasem obserwacji 132 miesięcy. 1075 chorych zostało zakwalifikowanych do pooperacyjnej radioterapii i 1078 do wczesnej, ratunkowej radioterapii, z których 421 (39,1%) rozpoczęło leczenie w czasie analizy. Charakterystyka chorych w badaniach była zrównoważona. Średnia wieku w trzech badaniach była podobna i wynosiła 64 lub 65 lat (z IQRs pomiędzy 59. a 68. r.ż.), u większości chorych (1671 [77,6%]) wskaźnik Gleasona wynosił 7. Na podstawie 270 zdarzeń nie wykazano wydłużenia czasu wolnego od zdarzeń wśród poddanych pooperacyjnej radioterapii w porównaniu z chorymi, u których zastosowano wczesną ratunkową radio-

terapię (współczynnik ryzyka 0,95, 95% CI 0,75–1,21; $p = 0,70$), z tylko jednym procentem różnicy (95% CI 2–3) w udziale 5-letnich przeżyć wolnych od zdarzeń (89% vs 88%). Wyniki były zgodne pomiędzy badaniami (niejednorodność $p = 0,18$; $I^2 = 42\%$).

Wnioski. Oparty na współpracy i perspektywicznie skonstruowany przegląd systematyczny oraz metaanaliza sugerują, że pooperacyjna radioterapia nie wydłuża czasu wolnego od zdarzeń u chorych na wczesnego lub miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Do czasu udostępnienia danych dotyczących wyników odległych, wczesna ratunkowa radioterapia wydaje się preferowaną opcją, umożliwiającą pominięcie radioterapii u części chorych oraz uniknięcie związanych z nią działań niepożądanych.

Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial

Parker C.C., Clarke N.W., Cook A.D. i wsp.
Lancet, 2020; 396: 1413–1421

Optymalny czas zastosowania radioterapii po zabiegu operacyjnym u chorych na raka gruczołu krokowego jest niejasny. Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa pooperacyjnej radioterapii z obserwacją z ratunkową radioterapią po progresji biochemicznej.

Metody. Przeprowadzono badanie z randomizacją RADICALS-RT, do którego zakwalifikowano chorych z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka progresji biochemicznej (patologiczna cecha T3 lub T4, ocena w skali Gleasona 7–10, dodatnie marginesy lub przedoperacyjne stężenie PSA ≥ 10 ng/ml) po radykalnej prostatektomii. W badaniu brały udział akredytowane ośrodki w Kanadzie, Danii, Irlandii i Wielkiej Brytanii. Chorych przydzielano losowo w stosunku 1:1 do stosowania pooperacyjnej radioterapii lub do obserwacji z ratującą radioterapią po progresji biochemicznej (stężenie PSA $\geq 0,1$ ng/ml lub trzy kolejne wzrosty). Zaślepienie było niemożliwe. Czynniki stratyfikacji były wynikiem oceny w skali Gleasona, stan marginesów, schemat radioterapii (52,5 Gy w 20 frakcjach lub 66 Gy w 33 frakcjach) i ośrodek. Głównym punktem końcowym oceny był udział przeżyć wolnych od odległych przerzutów. Badanie zaprojektowano, aby z 80% mocą stwierdzić poprawę z 90% po ratującej radioterapii (kontrola) do 95% po 10 latach po pooperacyjnej radioterapii. Oceniano czas wolny od progresji biochemicznej, czas wolny od hormonoterapii poza protokołem, bezpieczeństwo i wyniki zgłaszane przez chorych. Użyto standardowych metod analizy przeżycia. Współczynnik ryzyka mniejszy niż 1 wiązał się z korzyścią po zastosowaniu pooperacyjnej radioterapii.

Wyniki. Od 22 listopada 2007 roku do 30 grudnia 2016 roku 1396 chorych przydzielono losowo do ratującej (699 chorych,

50%) lub pooperacyjnej radioterapii (697 chorych, 50%). Grupy było zrównoważone, ze średnią wieku 65 lat (IQR 60–68). Mediana czasu obserwacji wyniosła 4,9 lat (IQR 3,0–6,1). 649 spośród 697 chorych (93%) poddanych pooperacyjnej radioterapii przeszło to leczenie w ciągu 6 miesięcy, a u 228 spośród 699 chorych (33%) poddanych ratującej radioterapii przeprowadzono ją w ciągu 8 lat od randomizacji. Wśród 169 zdarzeń, udział 5-letnich przeżyć wolnych od progresji biochemicznej wyniósł 85% po pooperacyjnej i 88% po ratunkowej radioterapii (HR 1,10, 95% CI 0,81–1,49; $p = 0,56$). Udział 5-letnich przeżyć wolnych od hormonoterapii poza protokołem wyniósł 93% wśród poddanych pooperacyjnej radioterapii i 92% po radioterapii ratunkowej (HR 0,88, 95% CI 0,58–1,33; $p = 0,53$). Oceniane przez chorych nietrzymanie moczu po roku było bardziej nasilone wśród poddanych pooperacyjnej radioterapii (średni wskaźnik 4,8 vs 4,0; $p = 0,0023$). Zwężenie cewki moczowej w stopniu 3. i 4. stwierdzono w ciągu 2 lat u 6% chorych poddanych pooperacyjnej radioterapii i 4% chorych poddanych ratunkowej radioterapii ($p = 0,020$).

Wyniki. Wstępne wyniki nie przemawiają za stosowaniem rutynowej radioterapii pooperacyjnej po zabiegu operacyjnym. Pooperacyjna radioterapia przyczynia się do zwiększenia ryzyka chorób układu moczowego. Obserwacja z ratującą radioterapią po progresji biochemicznej powinna być standardem u chorych po zabiegu operacyjnym.

Adavosertib plus gemcitabine for platinum-resistant or platinum-refractory recurrent ovarian cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial

Lheureux S., Cristea M., Bruce J. i wsp.

Lancet, 2021; 397: 281–292

W badaniach przedklinicznych wykazano synergiczne działanie inhibitora kinazy tyrozynowej Wee1 (WEE1hu) adawosertibu i gemcytabiny, a w badaniach klinicznych wczesnej fazy ich obiecującą aktywność. Celem badania było określenie skuteczności połączenia tych leków u chorych na raka jajnika.

Metody. Do podwójnie zaślepionego badania II fazy z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo włączono chore na nawrotowego platynoopornego lub platynoopornego niskozróżnicowanego surowiczego raka jajnika, w 11 ośrodkach akademickich w USA i Kanadzie. Kryteria włączenia do badania obejmowały: wiek powyżej 18 lat, wynik oceny za pomocą skali ECOG 0–2, spodziewany czas przeżycia powyżej 3 miesięcy i prawidłową funkcję narządów i szpiku. Chore na raka jajnika innego typu niż niskozróżnicowany surowiczy włączano do nierandomizowanej grupy badawczej. Chore na niskozróżnicowanego surowiczego raka jajnika przydzielano losowo, w stosunku 2:1, bez stratyfikacji, do leczenia gemcytabiną (1000 mg/m² dożylnie, dzień 1., 8., 15.) w połączeniu z adawosertibem (175 mg doustnie) lub

z placebo podawanymi raz dziennie w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. w 28-dniowych cyklach – do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia. Przydział leczenia był zamaskowany dla chorych oraz zespołu. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od progresji. Bezpieczeństwo i analiza skuteczności obejmowała całą grupę chorych, które otrzymały co najmniej jedną dawkę leku. Badanie jest już zamknięte.

Wyniki. Od 22 września 2014 roku do 30 maja 2018 roku włączono do badania 124 chore, spośród których 99 chorych na niskozróżnicowanego surowiczego raka jajnika przydzielono losowo dostosowania adawosertibu z gemcytabiną (65 [66%]) albo placebo z gemcytabiną (34 [34%]), a 25 chorych na inny niż niskozróżnicowany typ raka jajnika zostało włączonych do grupy badawczej. Po randomizacji, 5 chorych na niskozróżnicowanego surowiczego raka jajnika nie spełniło kryteriów włączenia (4 w grupie eksperymentalnej i 1 w grupie kontrolnej) i nie otrzymało leczenia. Mediana wieku chorych ($n = 119$) wyniosła 63 lata (IQR 54–67). Czas wolny od progresji był dłuższy w grupie leczonych adawosertibem z gemcytabiną (mediana odpowiednio 4,6 miesiąca [95% CI 3,6–6,4] vs 3 miesiące [1,8–3,8]; HR 0,55 [95% CI 0,35–0,90]; log-rank $p = 0,015$). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3. i wyższym były powikłania hematologiczne (neutropenia u 38 spośród 61 chorych [62%] leczonych adawosertibem i gemcytabiną vs 10 spośród 33 chorych [30%] otrzymujących placebo z gemcytabiną; małopłytkowość u 19 spośród 61 chorych [31%] leczonych adawosertibem z gemcytabiną vs 2 spośród 33 przyjmujących [6%] leczonych placebo z gemcytabiną. Nie było zgonów związanych z leczeniem; dwie chore na niskozróżnicowanego surowiczego raka jajnika (po jednej z każdej z grup) zmarły w trakcie leczenia (z powodu posocznicy w grupie eksperymentalnej oraz progresji choroby w grupie kontrolnej).

Wnioski. Obserwowana kliniczna korzyść z zastosowania inhibitora kinazy tyrozynowej Wee1 w połączeniu z gemcytabiną uzasadnia ocenę leków związanych z odpowiedzią na uszkodzenia DNA u chorych na niskozróżnicowanego surowiczego raka jajnika z mutacją *TP53* z wysokim stresem replikacyjnym. Ta metoda leczenia może być również odpowiednia dla chorych z innymi guzami z wysokim stresem replikacyjnym. Konieczne są dalsze badania potwierdzające uzyskane wyniki.

Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial

Cortes J., Cescon D., Rugo H. i wsp.

Lancet, 2020; 396:1817–1828

Wykazano trwałą aktywność przeciwnowotworową i odpowiednie bezpieczeństwo wyłącznego leczenia pembrolizumabem u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi. Celem badania było sprawdzenie, czy dodanie pembrolizumabu do chemioterapii zwiększa aktywność przeciwnowotworową u chorych na rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi.

Metody. W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy z grupą kontrolną i z użyciem placebo prowadzonym w 209 ośrodkach w 29 krajach, chore na rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi lub z nieleczoną nieoperacyjną miejscową wznową przydzielano losowo (w stosunku 2:1) do stosowania pembrolizumabu (200 mg) podawanego co 3 tygodnie w połączeniu z chemioterapią (nabpaklitaksel, paklitaksel, gemcytabina z karboplatyną) lub do grupy stosującej placebo z chemioterapią. Randomizację stratyfikowano według rodzaju chemioterapii (takany lub gemcytabina-karboplatyna), ekspresji PD-L1, (*combined positive score* [CPS] ≥ 1 lub < 1) i wcześniejszego zastosowania tego samego rodzaju chemioterapii w leczeniu uzupełniającym lub przedoperacyjnym (tak lub nie). Do kryteriów włączenia należał wiek, przynajmniej 18. r.ż, potwierdzony potrójnie ujemny rak piersi, przynajmniej jedna zmiana mierzalna, zabezpieczenie materiału z guza w celu potwierdzenia stanu potrójnie ujemnego raka piersi oraz stanu PD-L1 za pomocą immunohistochemii w centralnym laboratorium, stan ogólny oceniony za pomocą skali ECOG 0 lub 1 oraz prawidłowe funkcje narządów. Podanie pembrolizumabu i placebo było zaślepione dla sponsora, badaczy, innych członków zespołu (oprócz farmaceutów) oraz chorych. Dodatkowo wynik ekspresji PD-L1 był zaślepiony dla sponsora, badaczy, innych członków zespołu oraz dla chorych. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi było przeżycie wolne od progresji i całkowite przeżycie w zależności od ekspresji PD-L1, CPS co najmniej 10, CPS co najmniej 1 oraz grupa zgodna z zamiarem leczenia. Ostateczną ocenę przeżycia wolnego od progresji wykonano w analizie okresowej, obserwacja w celu oceny całkowitego przeżycia nadal jest kontynuowana. Do określenia przeżycia wolnego od progresji użyto hierarchicznej strategii testowania, które było jako pierwsze użyte w grupie chorych z CPS co najmniej 10 (wcześniej określone $\alpha = 0,00411$ dla analizy okresowej), a następnie w grupie chorych z CPS co najmniej 1 ($\alpha = 0,00111$ dla analizy okresowej) oraz na końcu dla grupy zgodnej z zamiarem leczenia ($\alpha = 0,00111$ dla analizy okresowej). Badanie nadal trwa.

Wyniki. Od 9 stycznia 2017 roku do 12 czerwca 2018 roku 1372 chore wzięły udział w badaniach przesiewowych, z których 847 zostało losowo przydzielonych do leczenia, w tym 566 do stosowania pembrolizumabu z chemioterapią i 281 do leczenia z użyciem placebo i chemioterapii. W drugiej okresowej analizie (11 grudnia 2019 r.) średni czas obserwacji wyniósł 25,9 miesiąca (IQR 22,8–29,9) dla stosujących pembrolizumab z chemioterapią oraz 26,3 miesiąca (22,7–29,7) dla otrzymujących placebo z chemioterapią. Wśród chorych z CPS co najmniej 10, mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 9,7 miesiąca wśród leczonych pembrolizumabem z chemioterapią oraz 5,6 miesiąca dla leczonych placebo z chemioterapią (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,65, 95% CI 0,49–0,86; jednostronny $p = 0,0012$ [osiągnięty główny cel]). Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła odpowiednio 7,6 i 5,6 miesiąca (HR 0,74, 0,61–0,90; jednostronny $p = 0,0014$ [nieistotny]) wśród chorych z CPS co najmniej 1 i 7,5 oraz 5,6 miesiąca (HR, 0,82, 0,69–0,97 [nietestowany]) w grupie zgodnej z intencją leczenia. Wyniki leczenia pembrolizumabem były lepsze, gdy ekspresja PD-L1 była wyższa. Udział działań niepożądanych w stopniu 3. i 4. wyniósł 68% wśród stosujących pembrolizumab z chemioterapią oraz 67% w grupie otrzymującej placebo z chemioterapią, w tym odpowiednio $< 1\%$ i 0% zgonów.

Wnioski. Zastosowanie pembrolizumabu i chemioterapii wiązało się ze znamienym wydłużeniem czasu wolnego od progresji u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi z CPS co najmniej 10 w porównaniu z zastosowaniem placebo z chemioterapią. Te dane sugerują korzyść z dołączenia pembrolizumabu do standardowej chemioterapii w pierwszej linii leczenia chorych na rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi.

Anna Kowalczyk

Ewa Szutowicz-Zielińska

Magdalena Dróżka