

### Vorasidenib in *IDH1*- or *IDH2*-mutant low-grade glioma

Mellinghoff I., van den Bent M., Blumenthal D. i wsp.  
*N. Engl. J. Med.*, 2023; 389: 589–601

Glejaki II stopnia z mutacją genu dehydrogenazy izocytrynianowej (*isocitrate dehydrogenase* – *IDH*) to złośliwe nowotwory mózgu, które powodują znaczne upośledzenie sprawności i przedwczesny zgon. Wstępnie wykazano skuteczność wrażydenibu, doustnego inhibitora zmutowanych enzymów *IDH1* i *IDH2*, przenikającego przez barierę krew–mózg, u chorych na glejaka z mutacją *IDH*.

**Metody.** W podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym III fazy brali udział chorzy z masą resztkową nowotworu lub nawrotowym glejakiem II stopnia z mutacją *IDH*. Wcześniej nie byli oni leczeni innymi metodami niż zabieg operacyjny. Uczestników badania przydzielono losowo do leczenia wrażydenibem (40 mg raz dziennie doustnie) lub stosowania placebo w 28-dniowych cyklach. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji widocznej w badaniach obrazowych. Oceny dokonywała niezależna komisja. Drugorzędowym punktem końcowym był czas do następnego leczenia przeciwnowotworowego. Dozwolone było przejście z placebo na wrażydenib po potwierdzeniu progresji w badaniach obrazowych. Oceniono również bezpieczeństwo terapii.

**Wyniki.** Spośród łącznie 331 chorych 168 przydzielono do leczenia wrażydenibem, a 163 do otrzymywania placebo. Po obserwacji, której mediana trwania wynosiła 14,2 miesiąca, 226 chorych (68,3%) kontynuowało leczenie przyjmując nadal wrażydenib lub placebo. Przeżywalność wolna od progresji nowotworu (*progression-free survival* – PFS) była znamienne dłuższa w grupie otrzymującej wrażydenib w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (mediana przeżycia wolnego od progresji: 27,7 miesiąca vs 11,1 miesiąca; współczynnik ryzyka [*hazard ratio* – HR] progresji choroby lub zgonu wyniósł 0,39; 95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 0,27–0,56;  $p < 0,001$ ). Czas do podjęcia następnego leczenia był znamienne dłuższy w grupie otrzymującej wrażydenib w porównaniu z grupą placebo (HR 0,26; 95% CI 0,15–0,43;  $p < 0,001$ ). Częstość działań niepożądanych 3. lub wyższego stopnia wyniosła 22,8% dla otrzymujących wrażydenib oraz 13,5% u otrzymujących placebo. Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej 3. lub wyższego stopnia odnotowano u 9,6% chorych otrzymujących wrażydenib, natomiast nie odnotowano takiego zwiększenia u żadnego chorego z grupy otrzymujących placebo.

**Wniosek.** Leczenie wrażydenibem znamienne wydłużyło przeżywalność wolną od progresji u chorych na glejaka II stopnia z mutacją *IDH* oraz czas do podjęcia kolejnego leczenia.

### First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study

Lee S.M., Schulz C., Prabhaskar K. i wsp.  
*Lancet*, 2023, 402: 451–463

Pomimo istotnego postępu, jaki dotyczy leczenia chorych na zaawansowanego lub rozsianego płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca (*non-small-cell lung cancer* – NSCLC) związanego z zastosowaniem immunoterapii, najważniejsze badania w zakresie pierwszej linii leczenia były przeprowadzone z udziałem chorych w dobrym stanie sprawności (0–1 według Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]), których mediana wieku wynosiła 65 lat lub mniej. Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu stosowanego w pierwszej linii leczenia z jednolekową chemioterapią u chorych, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii zawierającej pochodną platyny.

**Metody.** W otwartym badaniu III fazy z grupą kontrolną, przeprowadzonym w 91 ośrodkach w 23 krajach Azji, Europy, Ameryki Północnej i Południowej, chorych na płaskonabłonkowego NSCLC:

- w stadium zaawansowania III B lub IV, niekwalifikujących się do dwulekowej chemioterapii zawierającej pochodną platyny z powodu stanu sprawności ECOG 2 lub 3 lub wieku  $\geq 70$  lat;
- w stanie sprawności ECOG 0–1 ale z istotnymi chorobami współistniejącymi, lub z przeciwwskazaniami do dwulekowej chemioterapii z udziałem pochodnej platyny, przydzielono losowo (w stosunku 2:1) do otrzymywania 1200 mg atezolizumabu (podawanego dożylnie co 3 tygodnie) lub do jednolekowej chemioterapii (winorelbina [doustnie lub dożylnie] lub gemcytabina [dożylnie]; dawkowanie zgodnie ze standardami ośrodka), którą prowadzono w cyklach co 3 lub co 4 tygodnie. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie ogólne, oceniane w grupie zgodnej z zamiarem leczenia. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich

chorych, którzy otrzymali dowolną liczbę dawek atezolizumabu lub chemioterapeutyku.

**Wyniki.** Od 11 września 2017 roku do 23 września 2019 roku włączono do badania 453 chorych. Do otrzymywania atezolizumabu przydzielono losowo 302 chorych, a do chemioterapii 151. Atezolizumab poprawił całkowite przeżycie w porównaniu z chemioterapią (mediana całkowitego przeżycia wyniosła 10,3 miesiąca [95% CI 9,4–11,9] w porównaniu z 9,2 miesiąca [5,9–11,2]; HR 0,78 [0,63–0,97],  $p = 0,028$ ), a udział dwuletnich przeżyć wyniósł 24% (95% CI 19,3–29,4) dla leczonych atezolizumabem w porównaniu z 12% (6,7–18,0) u poddanych chemioterapii. Leczenie atezolizumabem w porównaniu z chemioterapią wiązało się ze stabilizacją lub poprawą jakości życia związanej ze stanem zdrowia – w ocenie chorych – oraz z mniejszą liczbą działań niepożądanych związanych z leczeniem o nasileniu 3.–4. stopnia (49 spośród 300 [16%] w porównaniu z 49 spośród 147 [33%]) oraz zgonów związanych z leczeniem (3 [1%] w porównaniu z 4 [3%]).

**Wnioski.** Leczenie atezolizumabem w pierwszej linii wiązało się z wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia, podwojeniem udziału dwuletnich przeżyć, utrzymaniem jakości życia oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z jednolekową chemioterapią. Atezolizumab stanowi opcję leczenia pierwszej linii u chorych na zaawansowanego NSCLC niekwalifikujących się do leczenia pochodnymi platyny.

### **Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study**

Dasari A., Lonardi S., Garcia-Carbonero R. i wsp.

*Lancet*, 2023; 402: 41–53

Nie ma skutecznych metod leczenia systemowego dla chorych na zaawansowanego, opornego na chemioterapię raka jelita grubego. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa frukwintynibu – wysoce selektywnego i silnego doustnego inhibitora receptorów czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (*vascular endothelial growth factor* receptor – VEGFR) 1, 2 i 3 – u chorych na intensywnie leczonego rozlanego raka jelita grubego.

**Metody.** Przeprowadzono międzynarodowe, podwójnie zaślepienie badanie III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo (FRESCO-2). Wzięły w nim udział 124 szpitale i ośrodki onkologiczne w 14 krajach. Do udziału włączono chorych (w wieku  $\geq 18$  lat,  $\geq 20$  lat w Japonii) na histologicznie lub cytologicznie potwierdzonego, rozlanego gruczolakoraka jelita grubego, którzy otrzymali wszystkie aktualnie zatwierdzone standardowe linie leczenia cytotoksycznego i celowanego. Chorzy byli w trakcie progresji nowotworu lub wystąpiła u nich nietolerancja triflurydyny-typiracylu, regorafenibu albo obu leków. Uczestników badania przydzielono losowo (2:1) do leczenia

frukwintynibem (kapsułka 5 mg doustnie raz dziennie) lub do przyjmowania dopasowanego placebo w dniach 1.–21. w 28-dniowych cyklach, wraz z najlepszym leczeniem wspomagającym. Czynniki stratyfikacji podczas leczenia były: wcześniejsze leczenie triflurydyną-typiracylem, regorafenibem lub oboma lekami, stan mutacji *RAS* i czas trwania rozlanego choroby. Chorzy, badacze, personel ośrodka badawczego i sponsorzy – z wyjątkiem wybranego personelu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii sponsora – nie znali przydziału do grup. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie całkowite, określone jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Niewiązącą analizę daremności przeprowadzono, gdy wystąpiła około jedna trzecia oczekiwanych zdarzeń związanych z przeżyciem całkowitym. Ostateczna analiza miała miejsce po 480 zdarzeniach związanych z przeżyciem całkowitym.

**Wyniki.** Od 12 sierpnia 2020 roku do 2 grudnia 2021 roku spośród 934 ocenianych chorych, 691 włączono i losowo przydzielono do grupy otrzymującej frukwintynib ( $n = 461$ ) lub placebo ( $n = 230$ ). Chorzy otrzymali wcześniej średnio cztery linie leczenia systemowego z powodu rozsiewu choroby, a 502 spośród 691 chorych (73%) otrzymało więcej niż trzy linie. Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 7,4 miesiąca (95% CI 6,7–8,2) w grupie frukwintynibu w porównaniu z 4,8 miesiąca (4,0–5,8) w grupie placebo (HR 0,66, 95% CI 0,55–0,80;  $p < 0,0001$ ). Zdarzenia niepożądane 3. lub wyższego stopnia wystąpiły u 286 spośród 456 (63%) leczonych frukwintynibem i u 116 spośród 230 (50%) otrzymujących placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. lub wyższego stopnia w grupie frukwintynibu było nadciśnienie ( $n = 62$  [14%]), osłabienie ( $n = 35$  [8%]) oraz zespół ręka–stopa ( $n = 29$  [6%]). W obu grupach odnotowano po jednym zgonie związanym z leczeniem: doszło do niego w wyniku perforacji jelita u chorego z grupy leczonej frukwintynibem i w wyniku zatrzymania akcji serca u chorego z grupy placebo.

**Wnioski.** Leczenie frukwintynibem w porównaniu z placebo znamienne wydłużyło czas całkowitego przeżycia u chorych na opornego na leczenie, rozlanego raka jelita grubego. Frukwintynib stanowi opcję leczenia dla tej grupy chorych. Tocząca się analiza danych dotyczących jakości życia pozwoli na dalsze określenie korzyści klinicznych ze stosowania frukwintynibu.

### **Perioperative nivolumab and chemotherapy in stage III non-small-cell lung cancer**

Provencio M., Nadal E., González-Larriba J. i wsp.

*N. Engl. J. Med.*, 2023; 389: 504–513

U około 20% chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) stwierdza się III stadium zaawansowania nowotworu. Nie ma obecnie jednoznacznych wytycznych co do najlepszego leczenia tej grupy chorych.

**Metody.** W otwartym badaniu II fazy chorych na operacyjnego NSCLC w stopniach zaawansowania IIIA lub IIIB przydzielono losowo do przedoperacyjnego leczenia niwolumabem w połączeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny (grupa badana) lub do wyłącznej chemioterapii (grupa kontrolna), a następnie poddano zabiegowi operacyjnemu. Chorzy w grupie badanej po resekcji R0 otrzymali niwolumab jako leczenie uzupełniające przez 6 miesięcy. Głównym punktem końcowym była całkowita odpowiedź patologiczna (0% komórek nowotworowych w usuniętym płucu i węzłach chłonnych), a drugorzędowymi: czas wolny od progresji, całkowite przeżycie po 24 miesiącach oraz bezpieczeństwo terapii.

**Wyniki.** Łącznie 86 chorych przydzielono losowo do leczenia: 57 do grupy badanej, a 29 do grupy kontrolnej. Udział całkowitych odpowiedzi patologicznych w grupie badanej wyniósł 37%, a w grupie kontrolnej – 7% (HR 5,34; 95% CI 1,34–21,23;  $p = 0,02$ ). Zabieg operacyjny przeprowadzono u 93% chorych z grupy badanej i u 69% z grupy kontrolnej (ryzyko względne [relative risk – RR] 1,35; 95% CI 1,05–1,74). Przewidywany odsetek przeżywalności bez progresji choroby po 24 miesiącach wyniósł 67,2% w grupie badanej i 40,9% w grupie kontrolnej (HR progresji, nawrotu choroby lub zgonu 0,47; 95% CI 0,25–0,88). Przewidywane całkowite przeżycie po 24 miesiącach wyniosło 85,0% w grupie badanej i 63,6% w grupie kontrolnej (HR zgonu 0,43; 95% CI 0,19–0,98). Poważne działania niepożądane w stopniu 3.–4. stwierdzono u 11 chorych z grupy badanej (19%) oraz u 3 z grupy kontrolnej (10%).

**Wnioski.** W porównaniu z wyłączną chemioterapią okołoperacyjne leczenie niwolumabem w połączeniu z chemioterapią skutkowało większą częstością całkowitych odpowiedzi patologicznych oraz dłuższym przeżyciem chorych na operacyjnego płaskonabłonkowego lub gruczołowego NSCLC w stopniu zaawansowania IIIA lub IIIB.

### Omitting radiotherapy after breast-conserving surgery in luminal A breast cancer

Whelan T., Smith S., Parpia S. i wsp.

*N. Engl. J. Med.*, 2023; 389: 612–619

Uzupełniającą radioterapię stosuje się po leczeniu oszczędzającym pierś w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu miejscowego. Radioterapia jest uciążliwa, kosztowna i wiąże się zarówno z wczesnymi, jak i odległymi działaniami niepożądanymi. Wyniki kliniczno-patologiczne mają ograniczoną wartość jeśli chodzi o określenie niskiego ryzyka miejscowego nawrotu w celu wyłonienia chorych, u których radioterapię można by pominąć. W tym celu dodatkowych informacji rokowniczych mogłoby dostarczyć określenie molekularnego podtypu raka piersi.

**Metody.** Przeprowadzono prospektywne badanie kohortowe obejmujące kobiety w wieku  $\geq 55$  lat, po operacji oszczędzającej pierś z powodu raka T1N0 (rozmiar guza  $< 2$  cm, brak zajęcia węzłów chłonnych), G1 lub G2, podtyp luminalny A (określony

jako obecność receptorów estrogenowych  $\geq 1\%$ , obecność receptorów progesteronowych  $> 20\%$ , brak ekspresji receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 oraz wskaźnik Ki-67  $\leq 13,25\%$ ), które otrzymały uzupełniającą hormonoterapię. Chore spełniające kryteria kliniczne zostały zarejestrowane, a analizę immunohistochemiczną wskaźnika Ki-67 przeprowadzono centralnie. Chore ze wskaźnikiem Ki-67  $\leq 13,25\%$  zakwalifikowano do badania i nie poddawano ich radioterapii. Pierwszorzędowym punktem końcowym był nawrót miejscowy w tej samej piersi. Po konsultacji ze specjalistami radioterapii onkologicznej i chorymi na raka piersi ustalono, że jeśli górna granica CI na poziomie 90% dla kumulatywnej częstości występowania w ciągu 5 lat będzie mniejsza niż 5%, to będzie to stanowiło akceptowalne ryzyko miejscowego nawrotu w ciągu 5 lat.

**Wyniki.** Spośród 740 zarejestrowanych kobiet do badania zakwalifikowano 500. Po 5 latach udział nawrotów wyniósł 2,3% (90% CI 1,3–3,8; 95% CI 1,2–4,1), co spełniło wcześniej ustalone kryterium. Rak piersi wystąpił w drugiej piersi u 1,9% chorych (90% CI 1,1–3,2), a nawrót dowolnego typu zaobserwowano u 2,7% (90% CI 1,6–4,1).

**Wnioski.** Udział nawrotów miejscowych po upływie 5 lat był niski wśród chorych (w wieku co najmniej 55 lat) na raka piersi T1N0, G1 lub G2, typ luminalny A, u których zastosowano leczenie oszczędzające pierś oraz leczenie hormonalne a pominięto radioterapię.

### Single-agent divarasilb (GDC-6036) in solid tumors with a KRAS G12C mutation

Sacher A., LoRusso P., Patel M. i wsp.

*N. Engl. J. Med.*, 2023; 389: 710–721

Dywarazyb (GDC-6036), kowalentny inhibitor KRAS G12C, został stworzony z myślą o wysokiej skuteczności i selektywności.

**Metody.** W badaniu klinicznym I fazy oceniono dywarazyb (podawany doustnie w dawkach 50–400 mg raz dziennie) u chorych na zaawansowane lub rozsiiane nowotwory lite z mutacją KRAS G12C. Głównym celem była ocena bezpieczeństwa; oceniano również farmakokinetykę, aktywność przeciwnowotworową (według opinii badacza) oraz biomarkery odpowiedzi i oporności.

**Wyniki.** Łącznie 137 chorych (60 chorych na płaskonabłonkowego NSCLC, 55 na raka jelita grubego i 22 na inne nowotwory lite) otrzymało dywarazyb. Nie stwierdzono działań niepożądanych, które wymagałyby ograniczenia dawki, ani zgonów związanych z leczeniem. Działania niepożądane związane z leczeniem stwierdzono u 127 chorych (93%); w tym 3. stopnia u 15 chorych (11%), a 4. stopnia u 1 chorego (1%). Działania niepożądane związane z leczeniem spowodowały zmniejszenie dawki u 19 chorych (14%) i przerwanie leczenia przez 4 chorych (3%). Wśród chorych na NSCLC udział odpowiedzi wyniósł 53,4% (95% CI 39,9–66,7), a mediana czasu

przeżycia wolnego od progresji wyniosła 13,1 miesiąca (95% CI 8,8–niemożliwe do oszacowania). Wśród chorych na raka jelita grubego udział odpowiedzi wyniósł 29,1% chorych (95% CI 17,6–42,9), a mediana czasu wolnego od progresji 5,6 miesiąca (95% CI 4,1–8,2). Odpowiedzi obserwowano również u chorych na inne nowotwory lite. Ocena krążącego nowotworowego DNA wykazała zmniejszenie częstości występowania allelu wariantowego *KRAS* G12C u chorych z odpowiedzią oraz pozwoliła na określenie zaburzeń genetycznych, które mogą się przyczynić do oporności na dywarazyb.

**Wnioski.** Leczenie dywarazybem prowadzi do trwałych odpowiedzi klinicznych u chorych na nowotwory z mutacją *KRAS* G12C, przy głównie łagodnych działaniach niepożądanych.

### **BRAF-MEK inhibition in newly diagnosed papillary craniopharyngiomas**

Brastianos P.K., Twohy E., Geyer S. i wsp.  
*N. Engl. J. Med.*, 2023; 389: 118–126

Czaszkoogardlaki – pierwotne nowotwory osi przysadkowo-podwzgórzowej mózgu – mogą powodować klinicznie istotne następstwa. Leczenie z zastosowaniem chirurgii, radioterapii lub połączenie obu tych metod, często wiąże się ze znacznie zwiększonym ryzykiem utraty wzroku, dysfunkcji układu neuroendokrynnego i zaburzeń pamięci.

Badania genetyczne wykazały obecność mutacji *BRAF* V600E u ponad 90% chorych na brodawkowate czaszkoogardlaki. Nie ma danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności zastosowania inhibitorów BRAF–MEK u chorych na czaszkoogardlaka brodawkowatego, którzy nie zostali poddani wcześniejszej radioterapii.

**Metody.** Do badania II fazy z jedną grupą kontrolną rekrutowano chorych na czaszkoogardlaka brodawkowatego z mutacją *BRAF*, którzy wcześniej nie zostali poddani radioterapii oraz mieli zmiany mierzalne. Uczestnicy badania otrzymywali połączenie inhibitorów BRAF–MEK (wemurafenib–kobimetynib) w 28-dniowych cyklach. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie po 4 miesiącach, określona przez centralną komisję.

**Wyniki.** Spośród 16 chorych biorących udział w badaniu u 15 (94%; 95% CI 70–100) stwierdzono trwałą, obiektywną, częściową lub lepszą odpowiedź na zastosowane leczenie. Mediana zmniejszenia objętości guza wyniosła 91% (zakres: 68–99), mediana obserwacji wyniosła 22 miesiące (95% CI 19–30), a mediana liczby cykli leczenia 8. Czas wolny od progresji po 12 miesiącach wynosił 87% (95% CI 57–98) a po 24 miesiącach 58% (95% CI 10–89). U 3 chorych w trakcie obserwacji po przerwaniu leczenia doszło do progresji choroby; żaden z nich nie zmarł. Jedyńy chory, u którego nie uzyskano odpowiedzi na leczenie, przerwał je po 8 dniach z powodu toksyczności. Zdarzenia niepożądane 3. stopnia prawdopodobnie związane z leczeniem wystąpiły u 12 chorych, w tym u 6 była to

wysypka. 2 chorych zgłosiło zdarzenia niepożądane 4. stopnia (hiperglikemia u jednego chorego i zwiększone stężenie kinazy kreatynowej u jednego chorego); 3 chorych przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

**Wnioski.** W niewielkim badaniu u 15 spośród 16 chorych na czaszkoogardlaka brodawkowatego odnotowano częściową lub lepszą odpowiedź na zastosowanie skojarzonego leczenia inhibitorami BRAF–MEK (wemurafenib–kobimetynib).

### **Atezolizumab plus cabozantinib versus cabozantinib monotherapy for patients with renal cell carcinoma after progression with previous immune checkpoint inhibitor treatment (CONTACT-03): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial**

Pal K.S., Albiges L., Tomczak P. i wsp.  
*Lancet*, 2023; 402: 185–195

Zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego jest obecnie standardem w pierwszej linii leczenia chorych na rozlanego raka nerkowokomórkowego. Nieznane jest jednak skuteczne leczenie dla chorych z progresją po tym leczeniu. Celem badania było ustalenie, czy dodanie atezolizumabu do kabozantynibu opóźnia progresję choroby i wydłuża przeżywalność u chorych w trakcie progresji w czasie leczenia lub po wcześniejszym leczeniu inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego.

**Metody.** Przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte badanie III fazy CONTACT-03, w 135 ośrodkach badawczych, w 15 krajach w Azji, Europie, Ameryce Północnej i Ameryce Południowej. Biorących w nim udział chorych (w wieku  $\geq 18$  lat) na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka nerkowokomórkowego, z progresją choroby w trakcie stosowania inhibitorów punktów kontrolnych, przydzielano losowo (1:1) do grupy otrzymującej atezolizumab (1200 mg dożylnie co 3 tygodnie) w skojarzeniu z kabozantynibem (60 mg doustnie raz na dobę) lub do wyłącznego leczenia kabozantynibem. Chorych stratyfikowano według grup ryzyka International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC), zastosowanej wcześniej linii leczenia inhibitorami punktów kontrolnych oraz typu histologicznego raka nerkowokomórkowego. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: przeżywalność wolna od progresji (określona centralnie przez niezależnych ekspertów na podstawie zaślepionego przeglądu wyników) i całkowity czas przeżycia. Pierwszorzędowe punkty końcowe oceniano w grupie zgodnej z zamiarem leczenia, a bezpieczeństwo u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Rekrutacja chorych do badania została zakończona.

**Wyniki.** Spośród zgłoszonych – od 28 lipca 2020 roku do 27 grudnia 2021 roku – 692 chorych, zakwalifikowano do badania 522 i przydzielono do grupy otrzymującej atezolizumab

z kabozantynibem (263 chorych) lub wyłącznie kabozantynib (259 chorych). Łącznie w tym badaniu obserwowano 401 mężczyzn (77%) i 121 kobiet (23%). W chwili zbierania danych (3 stycznia 2023 r.) mediana obserwacji wyniosła 15,2 miesiąca (IQR 10,7–19,3). Według oceny centralnej komisji u 171 chorych (65%) otrzymujących atezolizumab z kabozantynibem i u 166 (64%) otrzymujących kabozantynib stwierdzono progresję choroby lub zgon. Mediana przeżywalności wolnej od progresji wyniosła 10,6 miesiąca (95% CI 9,8–12,3) wśród leczonych atezolizumabem w połączeniu z kabozantynibem i 10,8 miesiąca (10,0–12,5) wśród leczonych wyłącznie kabozantynibem (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 1,03 [95% CI 0,83–1,28];  $p = 0,78$ ). Zmarło 89 chorych (34%) z grupy otrzymującej atezolizumab oraz kabozantynib i 87 (34%) z grupy otrzymującej kabozantynib. Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 25,7 miesiąca (95% CI 21,5–brak możliwości oceny) dla grupy otrzymującej atezolizumab oraz kabozantynib i była nie do oceny (21,1–brak możliwości oceny) wśród leczonych wyłącznie kabozantynibem (HR zgonu 0,94 [95% CI 0,70–1,27],  $p = 0,69$ ). Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 126 spośród 262 chorych (48%) leczonych atezolizumabem z kabozantynibem i u 84 spośród 256 chorych (33%) leczonych kabozantynibem. Zgony w wyniku zdarzeń niepożądanych wystąpiły u 17 chorych (6%) leczonych atezolizumabem w połączeniu z kabozantynibem i u 9 (4%) w grupie otrzymującej kabozantynib.

**Wnioski.** Dodanie atezolizumabu do kabozantynibu nie poprawiło wyników leczenia oraz zwiększyło toksyczność leczenia. Wyniki te powinny odwieść lekarzy od sekwencyjnego leczenia chorych przy użyciu inhibitorów punktów kontrolnych poza badaniami klinicznymi.

### Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma

San-Miguel J., Dhakal B., Yong K. i wsp.

*N. Engl. J. Med.*, 2023; 389: 335–347

Ciltakabtagen autoleucel (cilta-cel) zawierający chimeryczny receptor antygenowy komórek T (CAR-T), ukierunkowany na antygen dojrzwania limfocytów B (BCMA), jest skuteczny u chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego po wielu liniach leczenia. Porównywano skuteczność leczenia cilta-celem we wcześniejszych liniach leczenia u chorych na szpiczaka mnogiego opornego na leczenie lenalidomidem.

**Metody.** W otwartym badaniu III fazy przydzielono losowo chorych na szpiczaka mnogiego w fazie odpornej na leczenie lenalidomidem, do leczenia cilta-celem lub do kolejnej linii leczenia zgodnie z przyjętym standardem wybranym przez lekarza prowadzącego. Wszyscy chorzy otrzymali od jednej do trzech wcześniejszych linii leczenia. Pierwszorzędownym punktem końcowym była przeżywalność wolna od progresji.

**Wyniki.** W badaniu wzięło udział 419 chorych, z których 208 przydzielono losowo do leczenia cilta-celem, a pozostałych 211 do kolejnej standardowej linii leczenia. Mediana obserwacji wyniosła 15,9 miesiąca (zakres 0,1–27,3 miesiąca). Mediana przeżycia wolnego od progresji nie została osiągnięta w grupie otrzymującej cilta-cel, a w grupie leczonej standardowo wyniosła 11,8 miesiąca (HR 0,26; 95% CI 0,18–0,38;  $p < 0,001$ ). Udział 12-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji wyniósł 75,9% (95% CI 69,4–81,1) w grupie otrzymującej cilta-cel i 48,6% (95% CI 41,5–55,3) w grupie poddawanej standardowej terapii. Udział ogólnych odpowiedzi był wyższy w grupie otrzymującej cilta-cel niż w grupie leczonej standardowo (84,6% w porównaniu z 67,3%). Całkowitą odpowiedź na leczenie lub lepszą uzyskało 73,1% chorych leczonych cilta-celem w porównaniu z 21,8% spośród leczonych standardowo. Minimalna choroba resztkowa była niewykrywalna u 60,6% otrzymujących cilta-cel oraz u 15,6% leczonych standardowo. Zgon z dowolnej przyczyny stwierdzono odpowiednio u 39 i 46 chorych (HR dla zgonu 0,78; 95% CI 0,5–1,2). W trakcie leczenia u większości chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia. U 134 spośród 176 chorych (76,1%) leczonych cilta-celem wystąpiły zdarzenia niepożądane w postaci zespołu uwalniania cytokin (w stopniu 3. lub 4. 1,1%; brak stopnia 5.), a u 8 chorych (4,5%) – zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (tylko stopień 1. oraz 2.), u jednego chorego stwierdzono zaburzenia ruchowe oraz neurokognitywne (stopień 1.), u 16 chorych (9,1%) porażenie nerwu czaszkowego (stopień 2. – 8,0%; stopień 3. – 1,1%), a u 5 chorych (2,8%) neuropatię obwodową związaną z leczeniem CAR-T (stopień 1. lub 2. – 2,3%; stopień 3. – 0,6%).

**Wnioski.** Ryzyko progresji lub zgonu wśród chorych na szpiczaka mnogiego opornego na leczenie lenalidomidem, po 1–3 poprzednich liniach leczenia, który otrzymali jednorazowy wlew cilta-celu było mniejsze niż po leczeniu standardowym.

### Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer

Wakelee H., Liberman M., Kato T. i wsp.

*N. Engl. J. Med.*, 2023; 389: 491–503

Leczenie okołoperacyjne, obejmujące zarówno indukcyjne, jak i uzupełniające hamowanie punktów kontrolnych układu immunologicznego, u chorych na resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) we wczesnym stadium, może zapewnić więcej korzyści niż stosowanie tych metod osobno.

**Metody.** Przeprowadzono badanie III fazy z podwójnie ślełą próbą, w celu określenia skuteczności okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem u chorych na NSCLC we wczesnym stadium. Chorych na resekcyjnego NSCLC w stopniu II, IIIA lub IIIB (cecha N2) przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do indukcyjnego leczenia pembrolizumabem (200 mg) lub do otrzymywania placebo (podawanego co 3 tygodnie)



skojarzonego z 4. cyklami chemioterapii zawierającej cisplatinę, poprzedzającego zabieg operacyjny oraz do uzupełniającego leczenia pembrolizumabem (200 mg) lub placebo (podawane co 3 tygodnie przez maksymalnie 13 cykli). Dwoma pierwszorzędownymi punktami końcowymi były: przeżywalność wolna od zdarzeń niepożądanych (określana jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia miejscowej progresji, która wykluczała planowany zabieg operacyjny, nieoperacyjny guz, uogólnioną progresję, nawrót po remisji lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny – w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej) oraz przeżycie całkowite. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały znaczną i całkowitą odpowiedź patologiczną oraz bezpieczeństwo leczenia.

**Wyniki.** Ogółem 397 chorych przydzielono do leczenia pembrolizumabem, a 400 do otrzymywania placebo. W pierwszej analizie okresowej mediana obserwacji wyniosła 25,2 miesiąca. Udział przeżyć wolnych od zdarzeń niepożądanych po 24 miesiącach w grupie pembrolizumabu wyniósł 62,4%, a w grupie placebo 40,6% (HR progresji, nawrotu lub zgonu 0,58; 95% CI 0,46–0,72;  $p < 0,001$ ). Udział szacunkowych 24-miesięcznych przeżyć całkowitych w grupie pembrolizumabu wyniósł 80,9%, a w grupie placebo 77,6% ( $p = 0,02$ , nie spełniało kryterium znamienności). Częstość znacznych odpowiedzi patologicznych oceniono na 30,2% w grupie pembrolizumabu i 11,0% w grupie placebo (różnica 19,2 punktów procentowych; 95% CI 13,9–24,7;  $p < 0,0001$ ; próg  $p = 0,0001$ ), a udział całkowitych odpowiedzi patologicznych, odpowiednio: 18,1% i 4,0% (różnica 14,2 punktów procentowych; 95% CI 10,1–18,7;  $p < 0,0001$ ; próg  $p = 0,0001$ ). We wszystkich fazach leczenia u 44,9% chorych w grupie otrzymującej pembrolizumab i 37,3% chorych w grupie placebo wystąpiły związane z leczeniem zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego, w tym odpowiednio u 1,0% i 0,8% zdarzenia stopnia 5.

**Wnioski.** Zastosowanie indukcyjnej immunoterapii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią przed zabiegiem operacyjnym oraz uzupełniającej immunoterapii pembrolizumabem znamienne wydłużyło czas wolny od progresji oraz zwiększyło udział znacznych i całkowitych odpowiedzi patologicznych u chorych na resekcyjnego wczesnego NSCLC w porównaniu z indukcyjną chemioterapią poprzedzającą zabieg operacyjny. Czas całkowitego przeżycia był w obu grupach podobny.

### **Lisocabtagene maraleucel in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (TRANSCEND CLL 004): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 study**

Siddiqi T., Maloney D.G., Kenderian S.S. i wsp.  
*Lancet*, 2023; 402: 641–654

Chorzy na oporną na leczenie lub nawrotową przewlekłą białaczkę limfocytową lub chłoniaka z małych limfocytów, u któ-

rych leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) oraz wenetoklaksem zakończyło się niepowodzeniem, mają niewiele możliwości leczenia oraz niekorzystne rokowanie. Celem badania była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia lizokabtagenem maraleucelu (lizo-cel) u chorych na nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczką limfocytową lub chłoniaka z małych limfocytów.

**Metody.** Przedstawiono wyniki pierwotnej analizy przeprowadzonego w USA otwartego, jednoramiennego badania fazy I–II TRANSCEND CLL 004. Chorzy (w wieku 18 lat lub starsi) na nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczkę limfocytową lub chłoniaka z małych limfocytów, po dwóch liniach leczenia systemowego (w tym z zastosowaniem inhibitorów BTK), otrzymywali dożylny wlew lizo-celu (limfocytów T z chimerycznymi receptorami antygenów) w jednej z dwóch należnych dawek:  $50 \times 10^6$  (stężenie nr 1; *dose level* – DL1) lub  $100 \times 10^6$  (stężenie nr 2 – DL2). Pierwszorzędownym punktem końcowym była całkowita odpowiedź lub remisja (w tym z niepełną regeneracją szpiku), oceniana w niezależnym podsumowaniu, zgodnie z kryteriami International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia z 2018 roku, u chorych po niepowodzeniu leczenia inhibitorami BTK oraz wenetoklaksem (pierwotna analiza skuteczności) przy DL2 (hipoteza zerowa  $\leq 5\%$ ).

**Wyniki.** Od 2 stycznia 2018 roku do 16 czerwca 2022 roku 137 chorych włączonych do badania poddano leukaferizie w 27 ośrodkach w USA. Lizo-cel otrzymało 117 chorych (mediana wieku: 65 lat [IQR 59–70]; 37 kobiet [32%] i 80 mężczyzn [68%]; 99 chorych rasy białej [85%], 5 [4%] – rasy czarnej lub Afroamerykanów, 2 innej rasy [2%] i 11 nieznaney rasy [9%]; mediana poprzednich linii leczenia wyniosła 5 [IQR 3–7]); u wszystkich 117 chorych leczenie inhibitorem BTK zakończyło się niepowodzeniem. U części uczestników doszło również do niepowodzenia leczenia wenetoklaksem ( $n = 70$ ). W pierwotnej analizie skuteczności ustalonej dla DL2 ( $n = 49$ ) udział całkowitych odpowiedzi lub remisji (w tym z niepełną regeneracją szpiku) był znamienny i wyniósł 18% ( $n = 9$ ; 95% CI 9–32;  $p = 0,0006$ ). Zespół uwalniania cytokin w stopniu 3. zgłoszono u dziesięciu spośród 117 chorych (9%) leczonych lizo-celem (nie wystąpiły zdarzenia niepożądane 4. lub 5. stopnia). Neurologiczne zdarzenia niepożądane 3. stopnia stwoetrdzono u 21 chorych (18%); 4. stopnia u 1 chorego [1%], nie było zdarzeń 5. stopnia.

Spośród 51 zgonów 43 wystąpiły po wlewie lizo-celu, w tym 5 jako wynik zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia (w ciągu 90 dni od wlewu lizo-celu). Jeden zgon był związany z zespołem aktywacji makrofagów (limfohistocytozą hemofagocytarną).

**Wnioski.** Pojedynczy wlew lizo-celu indukuje całkowitą odpowiedź lub remisję (w tym z niepełną regeneracją szpiku) u chorych na nawrotową lub oporną na leczenie przewlekłą białaczkę limfocytową lub chłoniaka z małych limfocytów, u których leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) oraz

wenetoklaksem zakończyło się niepowodzeniem. Powyższe leczenie wykazywało również możliwość do kontrolowania profilu bezpieczeństwa.

### **Pirtobrutynib after a covalent BTK inhibitor in chronic lymphocytic leukemia**

Mato A., Woyach J., Brown J. i wsp.  
*N. Engl. J. Med.*, 2023; 389: 33–44

Chorzy na przewlekłą białaczkę limfocytową (*chronic lymphocytic leukemia* – CLL) lub chłoniaka z małych limfocytów (*small-lymphocyte leukemia* – SLL) mają niekorzystne rokowanie po niepowodzeniu leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Potrzebne są nowe możliwości leczenia dla tej grupy chorych. Pirtobrutynib, wysoce selektywny, niekowalencyjny (odwracalny) inhibitor BTK, został stworzony w celu przywrócenia hamowania BTK.

**Metody.** Przeprowadzono badanie I–II fazy, w którym chorzy na nawrotowe lub odporne na leczenie nowotwory B-komórkowe otrzymywali pirtobrutynib. Przedstawiono wyniki skuteczności leczenia chorych na CLL lub SLL, po wcześniejszym leczeniu inhibitorem BTK, a także wyniki działań niepożądanych u wszystkich chorych na CLL lub SLL. Pierwszorzędownym punktem końcowym była ogólna odpowiedź (częściowa lub lepsza) oceniana przez niezależną komisję, a drugorzędowymi – przeżywalność wolna od progresji oraz bezpieczeństwo terapii.

**Wyniki.** Łącznie 317 chorych na CLL lub SLL otrzymało pirtobrutynib, w tym 247 osoby wcześniej leczone inhibitorem BTK. Wśród 247 chorych mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 3 (zakres 1–11), a 100 chorych (40,5%) otrzymało również inhibitor limfocytów B2 (BCL2), np. wenetoklaks. Udział chorych z ogólną odpowiedzią na pirtobrutynib wyniósł 73,3% (95% CI 67,3–78,7), a 82,2% (95% CI, 76,8–86,7), gdy uwzględniono częściową odpowiedź z limfocytozą. Mediana przeżywalności wolnej od progresji wyniosła 19,6 miesiąca (95% CI, 16,9–22,1). Wśród wszystkich 317 chorych na CLL lub SLL, którzy otrzymali pirtobrutynib, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zakażenia (u 71,0% chorych), krwawienia (u 42,6%) oraz neutropenia (u 32,5%). Przy medianie leczenia wynoszącej 16,5 miesiąca (zakres 0,2–39,9), niektóre działania niepożądane zwykle związane z inhibitorami BTK wystąpiły stosunkowo rzadko, w tym nadciśnienie tętnicze (u 14,2% chorych), migotanie lub trzepotanie przedsionków (u 3,8%) oraz poważne krwawienia (u 2,2%). Jedynie 9 spośród 317 chorych (2,8%) zakończyło stosowanie pirtobrutynibu z powodu działania niepożądanego związanego z leczeniem.

**Wnioski.** Pirtobrutynib wykazał skuteczność u chorych na CLL lub SLL po kilku liniach leczenia, którzy otrzymywali inhibitor BTK. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zakażenia, krwawienia i neutropenia.

### **Overall survival with osimertinib in resected EGFR-mutated NSCLC**

Tsuboi M., Herbst R., John T. i wsp.  
*N. Engl. J. Med.*, 2023; 389: 137–147

W badaniu ADAURA uzupełniające leczenie ozymertynibem, z lub bez wcześniejszej uzupełniającej chemioterapii, znacząco wydłużyło przeżywalność wolną od choroby u chorych po usunięciu niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) w stopniu zaawansowania IB–IIIA, z obecnością mutacji receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*), w porównaniu z placebo. Przedstawiono wyniki planowanej analizy końcowej dotyczącej czasu całkowitego przeżycia.

**Metody.** W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy chorych przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do otrzymywania ozymertynibu (80 mg raz dziennie) lub placebo – do nawrotu choroby, zakończenia badania (3 lata) lub spełnienia kryterium przerwania. Pierwszorzędownym punktem końcowym była oceniana przez badacza przeżywalność wolna od choroby w stopniu zaawansowania II–IIIA, drugorzędowymi: przeżywalność wolna od choroby w stopniu zaawansowania IB–IIIA, czas całkowitego przeżycia i bezpieczeństwo.

**Wyniki.** Spośród 682 chorych poddanych randomizacji, 339 otrzymało ozymertynib, a 343 placebo. Wśród chorych w stopniu zaawansowania II do IIIA, udział pięcioletnich całkowitych przeżyć wyniósł 85% wśród leczonych ozymertynibem i 73% – w grupie placebo (wskaźnik ogólnego ryzyka zgonu 0,49; 95,03% CI 0,33–0,73;  $p < 0,001$ ). Udział pięcioletnich całkowitych przeżyć w całej grupie (chorzy w stopniu zaawansowania IB–IIIA) wyniósł 88% w grupie leczonej ozymertynibem i 78% w grupie placebo (wskaźnik ogólnego ryzyka zgonu 0,49; 95,03% CI 0,34–0,70;  $p < 0,001$ ). Po poprzednio opublikowanej dacie zakończenia gromadzenia danych, zgłoszono jedno nowe poważne działanie niepożądane: zapalenie płuc związane z zakażeniem koronawirusem 2019 (COVID-19). Zdarzenie nie było związane z leczeniem, a chory w pełni wyzdrowiał. Profil bezpieczeństwa uzupełniającego leczenia ozymertynibem był zgodny z przedstawionym w analizie głównej.

**Wnioski.** Uzupełniające leczenie ozymertynibem znacząco wydłużyło czas całkowitego przeżycia chorych po całkowitym usunięciu NSCLC z mutacją *EGFR* w stopniu zaawansowania IB do IIIA.

### **Dose-escalated simultaneous integrated boost radiotherapy in early breast cancer (IMPORT HIGH): a multicentre, phase 3, non-inferiority, open-label, randomised controlled trial**

Coles C., Haviland J., Kirby A. i wsp.  
*Lancet*, 2023; 401: 2124–2137

Podwyższenie dawki w obszarze łoży po usuniętym guzie po napromieniowaniu całej piersi zwiększa kontrolę miejscową

nowotworu, ale wymaga większej liczby wizyt i może powodować stwardnienie piersi. W badaniu IMPORT HIGH porównano jednoczesne i sekwencyjne podanie dodatkowego napromieniowania, aby ocenić możliwość skrócenia leczenia przy zachowaniu doskonałej kontroli miejscowej i podobnej lub mniejszej toksyczności.

**Metody.** W otwartym badaniu III fazy z grupą kontrolną, typu *non-inferiority*, IMPORT HIGH, chore na inwazyjnego raka piersi w stopniu zaawansowania pT1–3 pN0–3a M0, po operacji oszczędzającej pierś, ze specjalistycznych ośrodków radioterapii w Wielkiej Brytanii, przydzielano losowo do jednego z trzech schematów leczenia (w stosunku 1:1:1) i stratyfikowano według ośrodków. Grupa kontrolna otrzymywała 40 Gy w 15 frakcjach na całą pierś, a następnie 16 Gy w 8 frakcjach na obszar łoży po usuniętym guzie. Wyłoniono dwie grupy badane: 1. grupa badana – 36 Gy w 15 frakcjach na całą pierś, 40 Gy w 15 frakcjach na część piersi i 48 Gy w 15 frakcjach jako jednoczesne napromienianie obszaru łoży po usuniętym guzie; 2. grupa badana – 36 Gy w 15 frakcjach na całą pierś, 40 Gy w 15 frakcjach na część piersi i 53 Gy w 15 frakcjach jako jednoczesne napromienianie obszaru łoży po usuniętym guzie. Stosowano promieniowanie fotonowe. Objętość obszaru łoży po guzie objętego dodatkową dawką określano na podstawie klipsów umieszczonych w łoży. Chore i badacze nie byli zaślepieni pod względem przypisanego leczenia. Pierwszorzędownym punktem końcowym był nawrót raka piersi po tej samej stronie (*ipsilateral breast tumor recurrence* – IBTR) oceniany w grupie zgodnej z zamiarem leczenia; przy założeniu 5% wskaźnika zachorowalności w ciągu 5 lat w grupie kontrolnej, nie mniejsza skuteczność została określona jako nieprzekraczający 3% wzrost w grupach badanych (górny limit dwustronnego CI 95%). Działania niepożądane były oceniane przez badaczy, chore oraz przy użyciu fotografii.

**Wyniki.** Od 4 marca 2009 roku do 16 września 2015 roku włączono do badania 2617 chorych, w tym 871 – do grupy kontrolnej, 874 – do 1. grupy badanej i 872 – do 2. grupy badanej. Mediana objętości obszaru dodatkowego napromieniania wyniosła 13 cm<sup>3</sup> (IQR 7–22). Po obserwacji, której mediana wyniosła 74 miesiące, stwierdzono 76 IBTR (20 w grupie kontrolnej, 21 w 1. grupie badanej i 35 w 2. grupie badanej). Udział 5-letnich IBTR określono jako 1,9% (95% CI 1,2–3,1) w grupie kontrolnej, 2,0% (1,2–3,2) w 1. grupie badanej i 3,2% (2,2–4,7) w 2. grupie badanej. Szacowane różnice bezwzględne wyniosły 0,1% (–0,8–1,7) w 1. grupie badanej i 1,4% (0,03–3,8) w 2. grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. Górny przedział ufności dla 1. grupy badanej w porównaniu z grupą kontrolną wskazywał na nie mniejszą skuteczność dla 48 Gy. Skumulowany wskaźnik umiarkowanego lub poważnego obrzęku piersi zgłaszanego przez badaczy w ciągu 5 lat wyniósł 11,5% w grupie kontrolnej, 10,6% w 1. grupie badanej ( $p = 0,40$  w porównaniu z grupą kontrolną) i 15,5% w 2. grupie badanej ( $p = 0,015$  w porównaniu z grupą kontrolną).

**Wnioski.** Udział IBTR we wszystkich grupach był niższy niż pierwotnie oczekiwano, niezależnie od sposobu podania dodatkowej dawki na obszar po usunięciu guza. Zmiany dawki nie przyniosły korzyści. Udziały umiarkowanych lub poważnych działań niepożądanych po 5 latach były niskie dla małych objętości napromieniowania. Jednoczesne podanie dodatkowego napromieniania w badaniu IMPORT HIGH było bezpieczne i ograniczyło liczbę wizyt.

Anna Kowalczyk  
Ewa Szutowicz-Zielińska  
Magdalena Dróżka  
Paweł Szymański