

Maciej Kawecki

Klinika Onkologii i Radioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kawecki M. Current literature review. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0029.

Należy cytować wersję pierwotną.

Bezpośrednie doustne leki przeciwkrzepliwe jako nowa opcja terapeutyczna w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, a zwłaszcza zatorowość płucna, jest jedną z głównych przyczyn, innych niż progresja choroby podstawowej, zgonów chorych na nowotwory. Sam proces nowotworowy jest związany z istotnie wyższym ryzykiem rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, z 13-krotnym wzrostem względnego ryzyka w porównaniu z populacją ogólną. Dodatkowo chorych na nowotwory cechuje wysokie ryzyko nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, niezależnie od stosowanego leczenia przeciwkrzepliwego. Badanie CLOT ustanowiło obecny standard postępowania, a mianowicie 6-miesięczne leczenie przeciwkrzepliwe heparynami drobnocząsteczkowymi (LMWH, *low-molecular-weight heparin*) u chorych na nowotwory z żyłną chorobą zakrzepowo-zatorową. Wykazano jednoznacznie większą skuteczność LMWH w porównaniu z antagonistami witaminy K. Dodatkowo pomimo braku bezpośrednich danych z badań klinicznych, większość krajowych oraz międzynarodowych wytycznych sugeruje przedłużenie stosowania LMWH po epizodzie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej tak długo, jak długo utrzymują się czynniki ryzyka odpowiedzialne za zaistniałe zdarzenie. W przypadku choroby nowotworowej może to się wiązać z dożywotnim stosowaniem LMWH. Niemniej, z uwagi na podskórną drogę podania, wielu chorych nie akceptuje tej formy leczenia i przerywa stosowanie LMWH przedwcześnie. Wprowadzenie bezpośrednich doustnych antykoagulantów (DOAs, *direct oral anticoagulants*), takich jak inhibitor czynnika Xa rywaroksaban czy bezpośredni inhibitor trombiny dabigatran, stanowi nową opcję leczenia dla chorych wymagających długoterminowej terapii przeciwkrzepliwiej. Niestety pierwsze badania oceniające skuteczność DOAs w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej objęły jedynie niewielkie grupy chorych na nowotwory, co uniemożliwiło wyciągnięcie wniosków dotyczących profilu bezpieczeństwa metody. Przewlekłe objawy związane z nowotworem (takie jak nudności, wymioty czy biegunka), jak również stosowane leki przeciwnowotworowe (zarówno chemioterapia, jak i leki ukierunkowane molekularnie) mogą modyfikować

farmakokinetykę oraz farmakodynamikę DOAs, co może zmniejszać ich skuteczność lub zwiększać ryzyko działań niepożądanych. Rola DOAs w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w grupie chorych na nowotwory uległa zmianie, jako że dwa badania o wysokiej wiarygodności dostarczyły dowody na skuteczność i bezpieczeństwo DOAs w tej populacji.

Wyniki pierwszego ze wspomnianych badań, nazwanego SELECT-D, zostały opublikowane przez Young i wsp. [1] 10 czerwca 2018 roku w „*Journal of Clinical Oncology*”. W badaniu tym porównano rywaroksaban, lek z grupy DOAs, ze standardowym leczeniem dalteparyną (przedstawiciel LMWH) u chorych na nowotwory z rozpoznaną objawową lub bezobjawową zatorowością płucną lub objawową zakrzepicą żył głębokich. Dalteparynę stosowano w dawce 200 j.m./kg przez pierwsze 30 dni, a następnie w dawce 150 j.m./kg przez pełne 6 miesięcy leczenia. Rywaroksaban był podawany w dobowej dawce 15 mg przez pierwsze 3 tygodnie leczenia, a następnie kontynuowano jego stosowanie w dawce 20 mg przez pełne 6 miesięcy. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był nawrót żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, a drugorzędowymi punktami końcowymi były, między innymi, odsetki epizodów nasilonego krwawienia (*major bleeding*) oraz ograniczonego, ale istotnego klinicznie krwawienia (CRNMB, *clinically relevant non-major bleeding*). Do badania włączono 406 chorych z grupy 2060 chorych poddanych badaniu przesiewowemu. W trakcie realizacji badania, po stwierdzeniu trendu w kierunku istotnie zwiększonego ryzyka krwawienia u chorych na nowotwory przełyku oraz połączenia żołądkowo-przełykowego, tę grupę pacjentów wyłączono z dalszej rekrutacji. Skumulowany odsetek nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ciągu 6 miesięcy był istotnie niższy w grupie chorych przyjmujących rywaroksaban [4%; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 2–9%] w porównaniu z przyjmującymi dalteparynę (11%; 95% CI 7–16%), co odpowiada współczynnikiowi ryzyka (HR, *hazard ratio*) wynoszącemu 0,43 (95% CI 0,19–0,99). Uzyskane wyniki spełniły kryteria pierwszorzędownego punktu końcowego

badania. Skumulowany odsetek epizodów nasilonych krwawień w ciągu 6 miesięcy wyniósł 6% (95% CI 3–11%) w ramieniu rywaroksabanu oraz 4% (95% CI 2–8%) w ramieniu dalteparyny, co odpowiada HR 1,83 (95% CI 0,68–4,96). Odsetek epizodów nasilonych krwawień związany z rywaroksabanem był wyższy w grupie chorych na nowotwory zlokalizowane w przełyku oraz zespoleńiu żołądkowo-przełykowym. Dodatkowo leczenie rywaroksabanem wiązało się z istotnie wyższym odsetkiem CRNMB w porównaniu z dalteparyną [13% vs. 4% (HR 3,76; 95% CI 1,63–8,69)]. Różnice pomiędzy oboma ramionami badania w zakresie nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka epizodów nasilonego krwawienia i CRNMB nie przełożyły się na różnice w przeżyciu całkowitym, które było porównywalne w obu analizowanych grupach [odsetek 6-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 70% (95% CI 63–76%) w grupie dalteparyny oraz 75% (95% CI 69–81%) w grupie rywaroksabanu].

W drugim badaniu, *Hokusai VTE Cancer*, porównywano inny lek z grupy DOAs, inhibitor czynnika Xa edoksaban, ze standardowym leczeniem LMWH — dalteparyną. Wyniki zostały opublikowane przez Raskob i wsp. [2] w „New England Journal of Medicine” z dnia 15 lutego 2018 roku i, podobnie jak SELECT-D, dostarczyły pozytywnych danych co do stosowania DOAs w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w grupie chorych na nowotwory. Edoksaban stosowano w dawce 60 mg podawanej raz dziennie przez 6–12 miesięcy po wstępnym 5-dniowym leczeniu LMWH podawaną podskórnie, natomiast dalteparynę podawano w dawce 200 j.m./kg przez miesiąc, a następnie w dawce 150 j.m./kg także przez 6–12 miesięcy. Epizod żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej spełniający kryteria kwalifikacji do badania obejmował zarówno objawową, jak i bezobjawową zakrzepicę żył głębokich (żyły podkolanowej, udowej, żyły biodrowych lub żyły głównej dolnej) lub objawowy i bezobjawowy epizod zatorowości płucnej. Chorzy ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka krwawienia (takimi jak potwierdzony rozsiew choroby, w tym rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego, otrzymywanie bewacyzumabu lub leków przeciwplatekcyjnych czy też nowotwór wywodzący się z układu pokarmowego lub moczowego) mogli otrzymywać na podstawie decyzji badacza edoksaban w dawce zredukowanej do 30 mg na dobę. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była częstość występowania złożonego zdarzenia składającego się z połączenia nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i/lub epizodu nasilonego krwawienia, ocenianych w analizie *non-inferiority*. Badaniem objęto 1050 chorych, poddanych randomizacji w stosunku 1:1 do obu ramion badania. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania został spełniony, z połączonym odsetkiem nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz epizodów nasilonego krwawienia wynoszącym

12,8% w ramieniu edoksabanu oraz 13,5% w ramieniu dalteparyny, co odpowiada HR wynoszącemu 0,97 (95% CI 0,70–1,36; $p = 0,006$ dla założenia *non-inferiority*). Niemniej oceniane niezależnie odsetki nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz epizodów nasilonego krwawienia różniły się pomiędzy ramionami badania. Zaobserwowano trend w kierunku zmniejszonego ryzyka nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (7,9% vs. 11,3%; HR 0,71; 95% CI 0,48–1,06; $p = 0,09$) oraz istotne zwiększenie odsetka epizodów nasilonych krwawień (6,9% vs. 4,0%; HR 1,77; 95% CI 1,03–3,04; $p = 0,04$) w ramieniu edoksabanu. Uzyskane wyniki były porównywalne we wszystkich analizowanych podgrupach, z wyłączeniem chorych na nowotwory wywodzące się z przewodu pokarmowego, u których zaobserwowano istotnie większe ryzyko epizodów nasilonych krwawień ($p = 0,02$).

Wyniki omówionych badań stanowią racjonalną podstawę do podawania DOAs u chorych na nowotwory, którzy wymagają stosowania leczenia przeciwkrzepliwego po przebytej żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej. Zarówno rywaroksaban, jak i edoksaban charakteryzuje porównywalny indeks terapeutyczny do LMWH i mogą one zostać uznane za standard postępowania u chorych nieakceptujących przedłużonego stosowania leków podawanych podskórnie. Doustna droga podawania jest zazwyczaj lepiej tolerowana, gdyż obciążenie stosowaniem iniekcji podskórnych narasta z czasem. Może to tłumaczyć dłuższe mediany stosowania rywaroksabanu i edoksabanu w porównaniu z LMWH, które zaobserwowano w obu omawianych badaniach. Dodatkowo wydaje się, że DOAs zapewniają skuteczniejsze leczenie przeciwkrzepliwie, co przekłada się na mniejsze ryzyko nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Niemniej podstawowy minus stosowania DOAs wydaje się oczywisty, a jest nim istotne zwiększenie ryzyka epizodów nasilonych i istotnych klinicznie ograniczonych krwawień. Wydaje się, że ten niekorzystny efekt może zostać przynajmniej częściowo zredukowany odpowiednim doborem chorych przy uwzględnieniu czynników zwiększających ryzyko krwawień, takich jak np. lokalizacja nowotworu w obszarze przewodu pokarmowego. Innym istotnym czynnikiem wartym podkreślenia jest kwestia długoterminowego bezpieczeństwa DOAs. W obu badaniach, SELECT-D i *Hokusai VTE Cancer*, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia jedynie przez 12 miesięcy. Liczne międzynarodowe zalecenia sugerują przedłużanie leczenia przeciwkrzepliwego tak długo, jak długo nowotwór pozostaje aktywny. Uwzględniając ciągły postęp w leczeniu onkologicznym, wielu chorych żyje dłużej niż 12 miesięcy i może wymagać leczenia przeciwkrzepliwego latami. Pytanie, czy DOAs mogą być bezpiecznie stosowane u chorych na nowotwory przez okres dłuższy niż 12 miesięcy, wymaga dalszych analiz. Należy też zwrócić uwagę na populację,

w których stosowanie DOAs może być przeciwwskazane, czyli chorych z przewlekłą biegunką, wymiotami, zaburzeniami wchłaniania lub innymi czynnikami mogącymi zaburzać wchłanianie leku z przewodu pokarmowego. Niezależnie od tych wątpliwości można uznać rywaroksaban i edoksaban za cenną opcję dla dotychczasowych metod leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

u chorych na nowotwory. Rosnący zakres danych oceniających bezpieczeństwo DOAs w tej populacji może przełożyć się także na postępowanie w innych chorobach wymagających leczenia przeciwkrzepliwego u chorych na nowotwory, takich jak migotanie przedsionków. Ostatecznie będzie to jednak wymagać kolejnych, pilnie oczekiwanych badań klinicznych dotyczących DOAs.

Czas na zmianę paradygmatu — czy można zrezygnować z nefrektomii w leczeniu chorych na rozsialego raka nerkowokomórkowego?

Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (mRCC, *metastatic renal cell carcinoma*), zarówno w wariantach jasno-, jak i niejasnokomórkowym, jest nowotworem opornym na klasyczne leczenie systemowe i obciążonym niekorzystnym rokowaniem. Wprowadzenie wczesnych form immunoterapii, cytokin IL-2 oraz interferonu α , doprowadziło jedynie do niewielkiej poprawy rokowania chorych na mRCC. Brak skutecznego leczenia stał się przyczyną poświęcenia szczególnej uwagi łączeniu różnych możliwości terapeutycznych, w tym nefrektomii cytoredukcyjnej kojarzonej z leczeniem systemowym. Skuteczność takiego postępowania oceniono w kilku randomizowanych badaniach klinicznych [3, 4], które doprowadziły do uznania nefrektomii poprzedzającej leczenie systemowe za złoty standard leczenia. Wprowadzenie do praktyki leków ukierunkowanych molekularnie, takich jak inhibitory kinaz związanych z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) czy inhibitory szlaku sygnałowego mTOR, zrewolucjonizowało leczenie chorych na mRCC i zastąpiło schematy oparte na cytokinach. Niemniej, jako że większość chorych biorących udział w badaniach rejestracyjnych inhibitorów VEGF czy mTOR poddana była uprzedniej nefrektomii, uznano chirurgiczne usunięcie ogniska pierwotnego za stały element leczenia, pomimo braku dobrej jakości dowodów naukowych potwierdzających korzyść z takiego postępowania. Uwagę zwracają głównie kolejne nowe cząsteczki aplikowane do leczenia chorych na mRCC, w tym najnowsze innowacje, takie jak immunoterapia oparta na inhibitorach punktów kontroli czy nowe generacje inhibitorów kinaz tyrozynowych, jak kabozantynib. Dość niespodziewanie wyniki badania CARMENA podały w wątpliwość dotychczasowy paradygmat, nakazujący zastosowanie nefrektomii cytoredukcyjnej jako pierwszego etapu leczenia u wszystkich chorych na mRCC. Wyniki te zmieniają standard postępowania dla znacznej części chorych.

Méjean i wsp. [5] opublikowali wyniki badania CARMENA 3 czerwca 2018 roku w „New England Journal of Medicine”. W badaniu tym porównywano dwie opcje postępowania u chorych na nowo rozpoznanego mRCC potencjalnie kwalifikujących się do nefrektomii, wariant z pierwotnym leczeniem chirurgicznym i następowym

podawaniem sunitynibu oraz wyłącznie leczenie sunitynibem, bez nefrektomii. Projekt badania zakładał porównanie obu ramion w założeniu *non-inferiority*. Chorzy włączeni do badania musieli kwalifikować się zarówno do leczenia chirurgicznego, jak i podawania sunitynibu, przy potwierdzonym rozpoznaniu jasnokomórkowego mRCC bez uprzedniego leczenia systemowego oraz spełniać kryteria pośredniego lub niekorzystnego ryzyka według skali *Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre* (MSKCC). Leczenie sunitynibem w grupie chorych niepoddanych zabiegowi chirurgicznemu rozpoczynano w ciągu 21 dni od randomizacji, podając standardowe dawki leku — 50 mg dziennie przez 28 dni z 14-dniową przerwą. W grupie poddanej leczeniu chirurgicznemu nefrektomię wykonywano w ciągu 28 dni od randomizacji, a leczenie sunitynibem rozpoczynano 3–6 tygodni po zabiegu (maksymalne opóźnienie rozpoczęcia przyjmowania sunitynibu od momentu randomizacji mogło wynieść do 10 tygodni). Do badania włączono 450 chorych, poddanych randomizacji w stosunku 1:1 do obu ramion badania. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 50,9 miesiąca (95% CI 44,0–56,9) badanie spełniło pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ramionami badania w zakresie przeżycia całkowitego. W analizie *intention-to-treat* zaobserwowano trend w kierunku poprawy mediany przeżycia całkowitego (mOS, *median overall survival*) w grupie wyłącznego leczenia sunitynibem [18,4 miesiąca (95% CI 14,7–23,0) w porównaniu z 13,9 miesiąca (95% CI 11,8–18,3)], co odpowiadało stratyfikowanemu współczynnikowi ryzyka (HR) wynoszącemu 0,89 (95% CI 0,71–1,10), spełniając założony próg *non-inferiority*. Osiągnięte wyniki były podobne zarówno w grupie pośredniego, jak i niekorzystnego ryzyka według MSKCC. W zakresie mediany czasu wolnego od progresji (mPFS, *median progression-free survival*) także zaobserwowano lepszy wynik w grupie chorych leczonych wyłącznie sunitynibem, 8,3 miesiąca (95% CI 6,2–9,9) w porównaniu z 7,2 miesiąca w grupie poddanych leczeniu skojarzonemu (95% CI 6,7–8,5), przy HR wynoszącym 0,82 (95% CI 0,67–1,00). Odsetek odpowiedzi terapeutycznych był porównywalny pomiędzy ramionami badania (29,1% w grupie wyłącznego

sunitynibu oraz 27,4% w grupie nefrektomii i sunitynibu), jednak mediana czasu trwania odpowiedzi była istotnie statystycznie dłuższa w ramieniu wyłącznego sunitynibu (8,5 miesiąca vs. 6,7 miesiąca; $p = 0,04$). Odsetek chorych wymagających redukcji dawki sunitynibu był porównywalny w obu ramionach badania, pomimo istotnie częstszego występowania działań niepożądanych 3. i 4. stopnia w grupie chorych leczonych wyłącznie sunitynibem (42,7% vs. 32,8%; $p = 0,04$), co dotyczyło również częstszego występowania zaburzeń czynności nerek oraz dróg moczowych (4,2% vs. 0,5%; $p = 0,051$).

Badanie CARMENA jest pierwszym randomizowanym badaniem oceniającym wartość nefrektomii w dobie leków ukierunkowanych molekularnie. W odróżnieniu od dostępnych wyników analiz retrospektywnych wyniki badania CARMENA jednoznacznie wskazują na brak istotnych korzyści z nefrektomii cytoredukcyjnej przed leczeniem systemowym w grupie chorych na mRCC o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu według kryteriów MSKCC. Jako że większość chorych na mRCC jest zaliczana do grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka, wyniki badania CARMENA znacząco wpływają na codzienną praktykę kliniczną. Niemniej należy zwrócić uwagę na kilka aspektów związanych z odstępniem od nefrektomii u chorych na mRCC. Po pierwsze, nie dysponujemy obecnie dobrej jakości

danymi dotyczącymi roli nefrektomii w leczeniu chorych z grupy korzystnego ryzyka według kryteriów MSKCC i na chwilę obecną nie można jednoznacznie rekomendować odstąpienia od nefrektomii w tej populacji. Po drugie, kryteria MSKCC zostały oparte na danych pochodzących sprzed ery leków ukierunkowanych molekularnie i obecnie istnieją bardziej precyzyjne modele określające rokowanie chorych na mRCC, takie jak kryteria IMDC. Po trzecie, biorąc pod uwagę nowe dane na temat skuteczności ipilimumambu z niwolumabem lub kabozantynibu w leczeniu pierwszej linii chorych na mRCC o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu, nie można uznać sunitynibu za standard postępowania w tej grupie, co utrudnia przełożenie wyników badania CARMENA na praktykę kliniczną. Niemniej należy podkreślić, że badanie CARMENA odpowiedziało na istotne klinicznie pytanie i należy pogratulować autorom udanego przeprowadzenia tak trudnego badania. Z polskiej perspektywy, uwzględniając ograniczenia wynikające z Programów Lekowych Narodowego Funduszu Zdrowia, nowe dane nie przełożą się zapewne na istotną zmianę standardowego postępowania. Niestety, pomimo przekonujących dowodów na możliwość rezygnacji z nefrektomii w pewnych podgrupach chorych na mRCC, trudno zakładać rychłe uwzględnienie tych danych w zapisach Programów Lekowych.

Nowy rozdział w leczeniu uzupełniającym chorych na raka gruczołowego trzustki — zmodyfikowany schemat FOLFIRINOX jako nowy standard postępowania

Sesje plenarne podczas kongresów *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) czasem dostarczają danych wpływających na praktykę kliniczną, nawet jeżeli nie towarzyszą im pełnotekstowe publikacje. Przykładami mogą być nieopublikowane dotychczas dane dotyczące leczenia okołoperacyjnego chorych na raka żołądka z zastosowaniem schematu FLOT zaprezentowane podczas ASCO w 2017 roku oraz, jak się wydaje, dane dotyczące nowego standardu leczenia uzupełniającego po radykalnej resekcji raka trzustki, zmodyfikowanego schematu FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX), przedstawione podczas ASCO 2018. Dyskusyjna pozostaje kwestia, czy dane w formie prezentacji zjazdowej wystarczają do modyfikacji praktyki klinicznej, jednak czasem wyniki są zbyt sugestywne, aby można było je zignorować. Jest to szczególnie istotne w przypadku chorób związanych z wyjątkowo niekorzystnym rokowaniem, jak to jest w raku trzustki. Pomimo radykalnego leczenia chirurgicznego ryzyko nawrotu bez leczenia uzupełniającego sięga blisko 90%. Nawet w przypadku zastosowania najbardziej aktywnego schematu leczenia uzupełniającego, połączenia gemcytabiny z kapecytabiną, odsetek chorych przeżywających 5 lat po leczeniu chirurgicznym sięga jedynie 30%. Szczególnie niekorzystne rokowanie

jest jednym z koronnych argumentów przemawiających za uznaniem schematu mFOLFIRINOX za obecny standard postępowania, pomimo braku pełnej publikacji wyników.

Leczenie uzupełniające schematem mFOLFIRINOX po resekcji R0 lub R1 raka gruczołowego trzustki oceniono w badaniu UNICANCER GI PRODIGE 24/CCTG PA.6, którego wyniki zostały zaprezentowane przez Conroy i wsp. [6] podczas kongresu ASCO w 2018 roku. W badaniu tym porównano zmodyfikowany schemat FOLFIRINOX, składający się z irinotekanu w dawce 150 mg/m², oksaliplatyny w dawce 85 mg/m², leukoworyny w dawce 400 mg/m² oraz 5-fluorouracylu w dawce 2400 mg/m² (podanego w 46-godzinny wlew), który był stosowany co 2 tygodnie do łącznej liczby 12 cykli, ze standardowym leczeniem gemcytabiną w dawce 1000 mg/m² w dniu 1., 8. oraz 15. trwającego 28 dni cyklu, podawanego 6-krotnie. Istotne kryteria włączenia obejmowały resekcję R0 lub R1, rozpoznanie raka gruczołowego trzustki, dobry stopień sprawności ogólnej (ECOG 0 lub 1) oraz brak uprzedniej ekspozycji na chemioterapię lub radioterapię. Ważnym kryterium wyłączenia z badania była wartość pooperacyjnego stężenia CA 19-9, która nie mogła przekroczyć 180 U/ml.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease free survival*), z czasem przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od przerzutów jako jednymi z drugorzędowych punktów końcowych. Do badania włączono 493 chorych, randomizowanych w stosunku 1:1 do obu ocenianych ramion. Chorzy otrzymujący mFOLFIRINOX częściej przedwcześnie przerywali leczenie uzupełniające ($p = 0,002$), częściej wymagali odroczenia chemioterapii ($p < 0,001$), rzadziej otrzymywali więcej niż 70% zaplanowanej intensywności dawki ($p < 0,001$) oraz rzadziej otrzymywali wszystkie zaplanowane cykle chemioterapii ($p = 0,002$). Pomimo tego leczenie schematem mFOLFIRINOX skutkowało znaczącym wydłużeniem mediany DFS, która wyniosła 21,6 miesiąca (95% CI 17,7–27,6) w ramieniu mFOLFIRINOX oraz 12,8 miesiąca (95% CI 11,7–15,2) w ramieniu gemcytabiny, co odpowiada stratyfikowanemu HR 0,58 (95% CI 0,46–0,73; $p < 0,0001$). Dodatkowo odsetek 3-letniego DFS był blisko 2-krotnie wyższy w grupie mFOLFIRINOX (39,7%) w porównaniu z grupą gemcytabiny (21,4%). Podobne wyniki osiągnięto w zakresie przeżycia wolnego od przerzutów, z medianą wynoszącą 30,4 miesiąca (95% CI 21,7–nie osiągnięto) w ramieniu mFOLFIRINOX względem 17,7 miesiąca (95% CI 14,2–21,5) w ramieniu gemcytabiny (stratyfikowany HR 0,59; 95% CI 0,46–0,75; $p < 0,0001$). Najistotniejszym z wyników omawianego badania jest z pewnością korzyść w zakresie przeżycia całkowitego, mediana OS wyniosła 54,4 miesiąca (95% CI 41,8–nie osiągnięto) w grupie otrzymującej mFOLFIRINOX oraz 35,0 miesiąca (95% CI 28,7–43,9) w grupie otrzymującej gemcytabinę, ze stratyfikowanym współczynnikiem HR 0,64 (95% CI 0,48–0,86; $p = 0,003$). Osiągnięte wyniki były istotne we wszystkich

analizowanych podgrupach. U chorych otrzymujących schemat mFOLFIRINOX odsetek hematologicznych działań niepożądanych 3. i 4. Stopnia był podobny, przy uwzględnieniu częstszej konieczności stosowania G-CSF w ramieniu mFOLFIRINOX, w którym 59,9% chorych wymagało wspomaganie czynnikami wzrostu. Niestety odsetek niehematologicznych działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu był istotnie wyższy w grupie mFOLFIRINOX, co dotyczyło częstości występowania biegunki, neuropatii obwodowej, zmęczenia, wymiotów, zespołu ręka–stopa oraz zapalenia błon śluzowych. Niemniej nasilenie działań niepożądanych nie przełożyło się na wzrost śmiertelności związanej z chemioterapią, nie stwierdzono zgonów związanych z mFOLFIRINOX oraz stwierdzono 1 zgon związany z gemcytabiną.

Wyniki badania UNICANCER GI PRODIGE 24/CCCTG PA.6, pomimo zaprezentowania jedynie w formie streszczenia oraz prezentacji podczas ASCO, stanowią istotny argument przemawiający za uznaniem schematu mFOLFIRINOX za standard leczenia pooperacyjnego chorych na raka trzustki. Wartość mediany OS, która osiągnęła ponad 4 lata, jest zjawiskiem niezwykle cennym i może zostać uznana za wynik przełomowy. Biorąc pod uwagę wysoki odsetek działań niepożądanych związany ze schematem mFOLFIRINOX, ewentualne stosowanie tego schematu wymaga jednak dużej ostrożności. Wydaje się on szczególnie cenną opcją dla chorych w młodszym wieku, w dobrym stopniu sprawności i z niepowikłanym przebiegiem pooperacyjnym. Zapewne istotną część chorych po radykalnej resekcji raka trzustki może nie kwalifikować się do tak intensywnego leczenia i wymaga standardowej chemioterapii uzupełniającej gemcytabiną w monoterapii lub w połączeniu z kapecytabiną.

Piśmiennictwo

1. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018; 36(20): 2017–2023, doi: [10.1200/JCO.2018.78.8034](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8034), indexed in Pubmed: [29746227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29746227/).
2. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018; 378(7): 615–624, doi: [10.1056/NEJMoa1711948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711948), indexed in Pubmed: [29231094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29231094/).
3. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*. 2001; 345(23): 1655–1659, doi: [10.1056/NEJMoa003013](https://doi.org/10.1056/NEJMoa003013), indexed in Pubmed: [11759643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11759643/).
4. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 358(9286): 966–970, indexed in Pubmed: [11583750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11583750/).
5. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 379(5): 417–427, doi: [10.1056/NEJMoa1803675](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803675), indexed in Pubmed: [29860937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860937/).
6. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CCCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36(18_suppl): LBA4001–LBA4001, doi: [10.1200/jco.2018.36.18_suppl.lba4001](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.18_suppl.lba4001).