

**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; 15. DOI: 10.5603/OCP.2019.0020.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Bezpieczeństwo i skuteczność bezpośrednich doustnych antykoagulantów w profilaktyce pierwotnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory rozpoczynających chemioterapię**

Rozwój współczesnej onkologii opiera się nie tylko na poprawie skuteczności leczenia przyczynowego, ale także na optymalizacji leczenia wspomagającego (*supportive care*). Postęp w zakresie terapii przeciwbólowej i żywieniowej oraz zwalczania powikłań związanych z chorobą nowotworową i jej leczeniem stanowi podstawę poprawy wyników postępowania zarówno radykalnego, jak i paliatywnego. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, w tym będąca jej najcięższą postacią zatorowość płucna, stanowi istotny problem kliniczny, bezpośrednio przekładający się na rokowanie oraz jakość życia chorych. Powikłania te dotyczą zarówno chorych na nowotwory hospitalizowanych z przyczyn internistycznych, z których praktycznie wszyscy wymagają wdrożenia profilaktyki pierwotnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jak i chorych leczonych ambulatoryjnie, u których ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych jest uzależnione od rodzaju nowotworu oraz czynników ryzyka (skala Khorany [1]). Zależnie od liczby tych czynników skala Khorany stratyfikuje ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych jako niskie, pośrednie lub wysokie. Uzyskany wynik może stanowić wskazówkę dla lekarza prowadzącego co do wdrożenia lub odstąpienia od profilaktyki pierwotnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, wymagającej dotychczas zastosowania heparyn drobnocząsteczkowych podawanych drogą podskórną. Obecnie żadne wytyczne nie zalecają rutynowej profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, uzależniając decyzję od sytuacji klinicznej. Niestety, z uwagi na drogę podania leku profilaktyka pierwotna heparynami drobnocząsteczkowymi jest istotnym obciążeniem dla chorych i bywa, zwłaszcza przy przewlekłym stosowaniu, nieakceptowana. W tym kontekście szczególnie atrakcyjna staje się koncepcja podawania bezpośrednich doustnych antykoagulantów (DOAs, *direct oral anticoagulants*) zamiast heparyn drobnocząsteczkowych. Jednocześnie, ze względu na wyższe ryzyko powikłań krwotocznych oraz interakcji lekowych, wprowadzenie DOAs do praktyki klinicznej musiało być poprzedzone badaniami klinicznymi opracowanymi z myślą o chorych na nowotwory. Obecnie

dostępne są wyniki dwóch badań poświęconych profilaktyce pierwotnej choroby zakrzepowo-zatorowej za pomocą DOAs i, jak to bywa w medycynie, są one jedynie częściowo zbieżne.

Wyniki pierwszego ze wspomnianych badań opublikowali Carrier i wsp. w „The New England Journal of Medicine” z 21 lutego 2019 roku [2]. Badanie AVERT było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem III fazy porównującym apiksaban, przedstawiciela DOAs podawanego w dawce 2,5 mg 2 razy dziennie, z placebo w grupie chorych na nowotwory rozpoczynających chemioterapię, u których stwierdzono pośrednie lub wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych (2 lub więcej punktów w skali Khorany). Przed rozpoczęciem badania nie prowadzono przesiewowej oceny w kierunku obecności niemych klinicznie zmian zakrzepowych. Czas trwania interwencji w obu ramionach zaplanowano na maksymalnie 180 dni. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było obiektywnie udokumentowane wystąpienie epizodu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w okresie obserwacji wynoszącym 180 dni. Główny punkt końcowy w zakresie bezpieczeństwa stanowiło wystąpienie w okresie obserwacji epizodu znaczącego krwawienia (*major bleeding episode*). W ramach oceny bezpieczeństwa oceniano także wyniki w zakresie istotnego klinicznie nieznaczącego krwawienia (CRNMB, *clinically relevant non-major bleeding*) oraz przeżycia całkowitego. Do badania włączono 574 chorych, podanych randomizacji 1:1 do obu ramion, przy czym do oceny wstępnej pod kątem możliwości włączenia do badania zrekrutowano łącznie 1809 osób. Do analizy pierwszorzędownej włączono 563 chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia. Mediana czasu przyjmowania leku oraz odsetek chorych przerywających leczenie przed upływem 180 dni były podobne w obu ramionach badania. Pierwszorzędowny punkt końcowy stwierdzono u 12 chorych (4,2%) w ramieniu apiksabanu oraz 28 chorych (10,2%) w ramieniu placebo [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) 0,41; 95-procentowy przedział ufności (95% CI, *confidence interval*) 0,26–0,65;  $p < 0,001$ ]. W trakcie przyjmowania

leku pierwszorzędowny punkt końcowy stwierdzono u 3 (1%) chorych otrzymujących apiksaban oraz u 20 (7,3%) chorych otrzymujących placebo. W analizie bezpieczeństwa stwierdzono wystąpienie epizodu znaczącego krwawienia u 10 chorych (3,5%) w grupie apiksabanu względem 5 chorych w grupie placebo, co odpowiada HR 2,0 (95% CI 1,01–3,95;  $p = 0,046$ ). Większość epizodów cechowała się umiarkowanym nasileniem, nie zaobserwowano krwawienia do narządów krytycznych ani krwawienia prowadzącego do zgonu. W trakcie przyjmowania leku epizody istotnego krwawienia zaobserwowano u 6 chorych (2,1%) otrzymujących apiksaban oraz u 3 chorych (1,1%) otrzymujących placebo. Odsetek obserwowanych działań niepożądanych był podobny w obu ramionach badania. W trakcie obserwacji stwierdzono zgon 35 chorych (12,2%) w ramieniu apiksabanu oraz 27 chorych (9,8%) w ramieniu placebo, przy czym 87% zgonów było zależnych od nowotworu. Uwzględniając spełnienie pierwszorzędownego punktu końcowego, badanie AVERT należy uznać za pozytywne. Potwierdziło ono wartość apiksabanu w profilaktyce pierwotnej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w grupie chorych na nowotwory rozpoczynających chemioterapię w trybie ambulatoryjnym.

Wyniki drugiego ze wspomnianych badań zostały opublikowane przez Khoranę i wsp. w tej samej edycji „The New England Journal of Medicine” z dnia 21 lutego 2019 roku [3]. Badanie CASSINI było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem III fazy porównującym rywaroksaban w dawce 10 mg na dobę doustnie z placebo w grupie chorych na nowotwory rozpoczynających chemioterapię z pośrednim oraz wysokim ryzykiem w skali Khorany, u których wykluczono bezobjawową zakrzepicę żylną kończyn dolnych. Czas trwania interwencji założono na maksymalnie 180 dni. Elementem analizy było wykonywane co 8 tygodni przesiewowe badanie ultrasonograficzne w kierunku obecności zmian zakrzepowych w układzie żylnym kończyn dolnych. Założony pierwszorzędowny punkt końcowy, oceniany do 180. dnia po rozpoczęciu badania, był spełniony w razie wystąpienia epizodu jednego spośród poniższych zdarzeń: proksymalnej zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych, zatorowości płucnej, objawowej zakrzepicy żył głębokich kończyn górnych lub objawowej dystalnej zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych. Założono także dodatkową analizę oceniającą pierwszorzędowny punkt końcowy w okresie od rozpoczęcia do zakończenia przyjmowania leku/placebo. Głównym punktem końcowym w zakresie bezpieczeństwa było wystąpienie znaczącego krwawienia, z odsetkiem CRNMB jako drugorzędowym punktem w zakresie bezpieczeństwa. Do badania włączono 1080 chorych, z których u 49 (4,5%) wykryto bezobjawową zakrzepicę, a 190 (17,5%) nie zostało zrandomizowanych z innych przyczyn. Ostatecznie 841 chorych poddanych randomizacji (w stosunku 1:1)

stanowiło populację *intention-to-treat* podlegającą ocenie skuteczności, a 809 chorych, którzy rozpoczęli leczenie, stanowiło populację podlegającą analizie bezpieczeństwa. Blisko 43,7% chorych w ramieniu rywaroksabanu oraz 50,2% chorych w ramieniu placebo zakończyło przyjmowanie leku przed upływem zaplanowanych 180 dni, z podobnymi odsetkami przyczyn przerwania leczenia (średni czas trwania interwencji 4,3 miesiąca). Pierwszorzędowny złożony punkt końcowy w okresie zaplanowanych 180 dni obserwacji stwierdzono u 25 chorych (6,0%) otrzymujących rywaroksaban oraz u 37 chorych (8,8%) otrzymujących placebo (HR 0,66; 95% CI 0,40–1,09;  $p = 0,1$ ), przy czym do 39% zdarzeń doszło w okresie po zakończeniu przyjmowania leku/placebo. W założonej wcześniej analizie obejmującej wyłącznie czas aktywnego leczenia zaobserwowano wystąpienie pierwszorzędownego punktu końcowego u 11 chorych (2,6%) przyjmujących rywaroksaban oraz u 27 chorych (6,4%) przyjmujących placebo (HR 0,40; 95% CI 0,20–0,80). Stwierdzono także mniejszą częstość zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w układzie tętniczym i w obrębie narządów trzewnych u chorych otrzymujących rywaroksaban. W ramieniu rywaroksabanu zaobserwowano również mniejszą liczbę zgonów ogółem (20% wobec 23,8%), co zostało potwierdzone w założonej wyjściowo analizie obejmującej złożony punkt końcowy składający się z pierwszorzędownego punktu końcowego w połączeniu ze zgonem ze wszystkich przyczyn, który stwierdzono u 23,1% chorych otrzymujących rywaroksaban względem 29,5% chorych otrzymujących placebo (HR 0,75; 95% CI 0,57–0,97). Znaczące krwawienie wystąpiło u 8 chorych otrzymujących rywaroksaban (2,0%) oraz u 4 chorych otrzymujących placebo (1,0%), przy HR wynoszącym 1,96 (95% CI 0,59–6,49). Odsetek CRNMB był podobny w obu ramionach badania (2,7% w grupie rywaroksabanu i 2,0% w grupie placebo; różnica nie osiągnęła istotności statystycznej). Odsetek wszystkich działań niepożądanych również był podobny w obu ramionach badania. W trakcie badania w ramieniu rywaroksabanu stwierdzono jeden epizod krwawienia prowadzący do zgonu. Zasadniczo badanie CASSINI jest badaniem negatywnym, ponieważ nie spełniło założonego pierwszorzędownego punktu końcowego. Jednocześnie, w odróżnieniu od badania AVERT, nie stwierdzono istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka krwawienia związanego z rywaroksabanem, a numeryczne wyniki osiągnięte w trakcie aktywnego leczenia były istotnie lepsze w ramieniu rywaroksabanu, co przemawia za aktywnością rywaroksabanu w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Przedstawione badania wnoszą istotne dane pozwalające lepiej zrozumieć fenomen żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanej z obecnością nowotworu. Trudno jednak przewidzieć, jak wpłyną na praktykę kliniczną. Chociaż na podstawie badania AVERT można

uznać, że każdy rozpoczynający chemioterapię chory na nowotwór złośliwy z pośrednim bądź wysokim ryzykiem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej w skali Khorany powinien otrzymać profilaktykę pierwotną przy zastosowaniu apiksabanu, to trzeba zwrócić uwagę na istotne szczegóły utrudniające ekstrapolację wyników badania AVERT na populację ogólną. Po pierwsze, do badania AVERT włączono jedynie 574 chorych z łącznej liczby 1809 chorych poddanych ocenie wstępnej, co świadczy o znaczącej selekcji. Po drugie, pomimo redukcji ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych nie zaobserwowano choćby numerycznie mniejszej liczby zgonów w trakcie badania w ramieniu apiksabanu, a nawet odnotowano pewien trend w kierunku mniejszej liczby zgonów w ramieniu placebo (HR 0,98–1,71). Podejmując decyzję o rozpoczęciu profilaktyki pierwotnej apiksabanem, trzeba mieć świadomość braku wpływu tego leczenia na ryzyko zgonu. Apiksaban można obecnie uznać za alternatywę dla heparyn drobnocząsteczkowych w profilaktyce żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Jednocześnie, niezależnie od negatywnych wyników badania

CASSINI, dane odnośnie do aktywności rywaroksabanu należy uznać za interesujące. Po pierwsze, podawanie rywaroksabanu wiązało się z mniejszym ryzykiem rozwoju żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych przy niskim ryzyku powikłań krwotocznych. Po drugie, chociaż badanie CASSINI nie miało wystarczającej mocy do oceny wyników w zakresie przeżycia, w ramieniu rywaroksabanu zaobserwowano mniej zgonów [co odpowiadałoby *number-needed-to-treat* (NNT) wynoszącemu 26]. Zasadniczo oba badania mają bardzo istotną wartość polegającą na dostarczeniu kolejnych danych potwierdzających bezpieczeństwo stosowania DOAs u chorych na nowotwory. Obecnie dysponujemy dowodami na bezpieczeństwo DOAs zarówno w profilaktyce pierwotnej żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (AVERT, CASSINI), jak i w leczeniu oraz profilaktyce wtórnej żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (SELECT-D, Hokusai VTE Cancer). Jeżeli wyniki dalszych badań umożliwią lepszy dobór chorych w kontekście bezpieczeństwa, DOAs mogą zastąpić heparyny drobnocząsteczkowe w roli podstawowych leków przeciwzakrzepowych w onkologii.

## To już nie zmiana, to rewolucja — nowe opcje w leczeniu pierwszej linii chorych na raka jasnokomórkowego nerki

Ostatnie lata przyniosły istotne zmiany w zakresie możliwości leczenia chorych na raka nerki, porównywalne z wprowadzeniem inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKIs, *tyrosine kinase inhibitors*) ponad dekadę temu. Rak nerki, podobnie jak czerniak i rak płuca, jest przykładem nowotworu, w którym współczesna immunoterapia udowodniła swój istotny potencjał. Niwolumab jest obecnie opcją leczenia w drugiej linii po niepowodzeniu zastosowania TKIs, a połączenie niwolumabu z ipilimumabem należy uznać za standard postępowania w pierwszej linii u chorych w grupie pośredniego i niekorzystnego ryzyka według kryteriów *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC). Obiecujące dane napływające z kolejnych badań poświęconych połączeniu immunoterapii z innymi lekami ukierunkowanymi molekularnie sugerują możliwość dalszych istotnych zmian w leczeniu chorych na raka nerki. Na podstawie niedawno opublikowanych danych z dwóch badań fazy III zasadne jest stwierdzenie, że obecnie można zapomnieć o monoterapii w pierwszej linii leczenia chorych na rozsiały raka jasnokomórkowego nerki.

Wyniki pierwszego ze wspomnianych badań, KEYNOTE-426, opublikowali Rini i wsp. w „The New England Journal of Medicine” z 21 marca 2019 roku [4]. KEYNOTE-426 było randomizowanym, niezaślepiętym badaniem fazy III porównującym standardowe leczenie pierwszej linii sunitynibem (50 mg na dobę doustnie

w schemacie 4 tygodnie leczenia i 2 tygodnie przerwy) z połączeniem pembrolizumabu (200 mg dożylnie raz co 3 tygodnie) i aksytynibu (5 mg doustnie 2 razy na dobę w sposób ciągły; badanie przewidywało miareczkowanie dawki zależnie od tolerancji leczenia). Do badania włączano chorych na zaawansowanego raka jasnokomórkowego nerki w stopniu sprawności odpowiadającym co najmniej 70 punktom w skali Karnofsky’ego, którzy nie otrzymywali wcześniej z tego powodu leczenia systemowego. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression-free survival*). Dane przedstawione w publikacji pochodzą z pierwszej analizy cząstkowej (*interim analysis*). Spośród 1062 chorych ocenianych w badaniu przesiewowym randomizacji w stosunku 1:1 do obu ramion badania poddano 861 osób. Po medianie obserwacji wynoszącej 12,8 miesiąca wyniki badania spełniły kryterium istotności statystycznej przewidziane dla pierwszej analizy cząstkowej. Odsetek 12-miesięcznych przeżyć wyniósł 89,9% (95% CI 86,4–92,4) w ramieniu leczenia skojarzonego względem 78,3% (95% CI 73,8–82,1) w ramieniu sunitynibu. Mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion badania, ale ryzyko zgonu było o 47% niższe w ramieniu połączenia pembrolizumabu z aksytynibem (współczynnik ryzyka dla zgonu 0,53; 95% CI 0,38–0,74;  $p < 0,0001$ ). Mediana PFS osiągnęła 15,1 miesiąca (95% CI 12,6–17,7) w grupie chorych otrzymujących

leczenie skojarzone względem 11,1 miesiąca (95% CI 8,7–12,5) w grupie chorych otrzymujących sunitinib, co odpowiadało HR wynoszącemu 0,69 (95% CI 0,57–0,84;  $p < 0,001$ ). Korzyść z leczenia skojarzonego w zakresie OS oraz PFS stwierdzono we wszystkich analizowanych podgrupach, włączając w to grupy rokownicze IMDC oraz status ekspresji receptora PD-L1. Odsetek obiektywnych odpowiedzi także był wyższy w ramieniu pembrolizumabu z aksytynibem i wyniósł 59,3% (95% CI 54,5–63,9) względem 35,7% (95% CI 31,1–40,4) w ramieniu sunitynibu ( $p < 0,001$ ). Odsetek wszystkich działań niepożądanych był podobny w obydwu ramionach badania: 98,4% w grupie otrzymującej leczenie skojarzone oraz 99,5% w grupie otrzymującej sunitynib. Odsetek działań niepożądanych w stopniu 3 i wyższym wyniósł, odpowiednio, 75,8% oraz 70,6%. Odsetek chorych wymagających zaprzestania leczenia osiągnął 10,7% w ramieniu skojarzonym oraz 13,9% w ramieniu sunitynibu. Odsetek związanych z leczeniem działań niepożądanych prowadzących do zgonu wyniósł 0,9% (4 chorych) w grupie otrzymującej pembrolizumab z aksytynibem względem 1,6% (7 chorych) w grupie otrzymującej sunitynib. Profil działań niepożądanych związanych z leczeniem skojarzonym był podobny do wcześniejszych wyników, poza częstszym występowaniem wzrostu stężenia aminotransferaz w stopniu 3 i wyższym. Połowa chorych (50%) otrzymała dalsze linie leczenia po niepowodzeniu zastosowania połączenia pembrolizumabu z aksytynibem, a ponad połowa (60,7%) otrzymała dalsze linie leczenia po niepowodzeniu zastosowania sunitynibu (37,6% chorych otrzymało inhibitory PD-1/PD-L1). Na podstawie badania KEYNOTE-426 można uznać, że połączenie pembrolizumabu z aksytynibem jest nową opcją w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka jasnokomórkowego nerki, niezależnie od grupy rokowniczej IMDC czy statusu receptora PD-L1.

Drugie ze wspomnianych badań opublikowali w tej samej edycji „The New England Journal of Medicine” z 21 marca 2019 Motzer i wsp. [5]. Badanie JAVELIN Renal 101 było randomizowanym, niezaślepionym badaniem III fazy porównującym standardowe leczenie pierwszej linii sunitynibem (w dawce 50 mg na dobę doustnie w schemacie 4 tygodnie leczenia, 2 tygodnie przerwy) z połączeniem awelumabu (10 mg/kg mc. co 2 tygodnie) i aksytynibu (dawka początkowa 5 mg 2 razy na dobę doustnie; po rozpoczęciu leczenia dawka była miareczkowana zależnie od tolerancji) w grupie chorych na zaawansowanego raka nerki z komponentą jasnokomórkową, dotychczas nieleczonych systemowo. Do badania włączano chorych w bardzo dobrym [w skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0] oraz dobrym (ECOG 1) stopniu sprawności, niezależnie od grupy rokowniczej według kryteriów IMDC. Pierwotnym pierwszorzędnym punktem końcowym badania było PFS, ale poprawka wprowadzona przed odśledzeniem

danych wprowadziła dwa nowe, niezależne pierwszorzędowe punkty końcowe: PFS oraz OS w grupie chorych z obecnością ekspresji PD-L1. Drugorzędowe punkty końcowe badania obejmowały, między innymi, PFS oraz OS w populacji całkowitej oraz odsetki odpowiedzi. Do badania włączono łącznie 886 chorych poddanych randomizacji w stosunku 1:1 do obu ramion badania. Grupa 560 chorych, u których stwierdzono obecność ekspresji receptora PD-L1, stanowiła populację poddaną ocenie pierwszorzędowej. Po medianie obserwacji w populacji PD-L1-dodatniej wynoszącej 9,9 miesiąca w ramieniu leczenia skojarzonego oraz 8,4 miesiąca w ramieniu sunitynibu stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie mediany PFS w ramieniu skojarzonym: 13,8 miesiąca (95% CI od 11,1 do nie osiągnięto) względem 7,2 miesiąca (95% CI 5,7–9,7) w ramieniu sunitynibu (stratyfikowany HR progresji lub zgonu 0,61; 95% CI 0,47–0,79;  $p < 0,001$ ). Różnice w zakresie PFS były istotne we wszystkich analizowanych podgrupach. Ze względu na niewielki odsetek zgonów w populacji PD-L1-dodatniej (13,7% w ramieniu skojarzonym wobec 15,2% w ramieniu sunitynibu) ocena wskaźników OS nie wskazała na korzyść z leczenia skojarzonego, z zastrzeżeniem bardzo szerokich przedziałów ufności. W populacji ogólnej także wykazano korzyść z leczenia skojarzonego w zakresie PFS: 13,8 miesiąca (95% CI od 11,1 do nie osiągnięto) w grupie chorych otrzymujących awelumab z aksytynibem względem 8,4 miesiąca (95% CI 6,9–11,1) w grupie otrzymującej sunitynib (stratyfikowany HR dla progresji lub zgonu 0,69; 95% CI 0,56–0,84;  $p < 0,001$ ). Analogicznie jak w populacji PD-L1-dodatniej, z uwagi na niewielki odsetek zgonów w populacji ogólnej (14,3% w ramieniu skojarzonym wobec 16,9% w ramieniu sunitynibu) ocena wskaźników OS wykazała jedynie trend w kierunku korzyści z leczenia awelumabem z aksytynibem (stratyfikowany HR dla zgonu 0,78; 95% CI 0,55–1,08;  $p = 0,14$ ). Odsetek odpowiedzi w populacji PD-L1-dodatniej wyniósł 55,2% (95% CI 49,0–61,2) w ramieniu leczenia skojarzonego względem 25,5% (95% CI 20,6–30,9) w ramieniu sunitynibu. Podobne odsetki odpowiedzi osiągnięto w populacji ogólnej (odpowiednio 51,4% wobec 25,7%). Odsetek wszystkich działań niepożądanych wyniósł 99,5% w grupie otrzymującej awelumab z aksytynibem oraz 99,3% w grupie otrzymującej sunitynib. Odsetek działań niepożądanych w stopniu 3 lub wyższym osiągnął, odpowiednio, 71,2% oraz 71,5%. Działania niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia wystąpiły u 7,6% chorych w ramieniu leczenia skojarzonego oraz u 13,4% chorych w ramieniu sunitynibu. Zgon spowodowany działaniami niepożądanymi zależnymi od leczenia stwierdzono u 3 chorych otrzymujących awelumab z aksytynibem oraz u 1 chorego otrzymującego sunitynib. Kolejne linie leczenia po progresji otrzymało 20,8% chorych w ramieniu skojarzonym oraz 39,2% chorych w ramie-



niu sunitynibu. Większość (66,7%) chorych w ramieniu sunitynibu po zakończeniu udziału w badaniu otrzymała leczenie ukierunkowane na PD-1 lub PD-L1. Wyniki badania JAVELIN Renal 101 sugerują korzyść kliniczną z zastosowania skojarzenia awelumabu z aksytynibem w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka jasnokomórkowego nerki, przy czym w kontekście badania KEYNOTE-426 brak udowodnionej poprawy w zakresie OS czyni te wyniki mniej wartościowymi niż w przypadku skojarzenia pembrolizumabu z aksytynibem, przynajmniej do czasu publikacji bardziej dojrzałych danych.

Oba opisane badania są przykładem rewolucyjnych zmian, jakie dotyczą obecnie leczenia pierwszej linii chorych na raka nerki. Dotychczasowy standard, czyli monoterapia jednym z TKIs, wydaje się już należeć do

przeszłości. Klinicznie istotne pytania, jakie można by zadać w tym kontekście, dotyczą kwestii, którym chorym zaproponować dublet immunoterapii (niwolumab + ipilimumab), a którym — połączenie immunoterapii z TKIs lub innym lekiem antyangiogennym. Ponadto, jeśli uwzględni się jedynie kończące się już badania, w okresie najbliższych kilku lub kilkunastu miesięcy mogą być dostępne nawet cztery skojarzenia leków z udowodnionym korzystnym wpływem na OS. W idealnych warunkach decyzja odnośnie do indywidualnego wyboru leczenia staje się coraz trudniejsza. W Polsce pozostaje korzystanie z technologii, które należy już nazwać „przestarzałymi”. Swego rodzaju ironiczne pocieszenie stanowi fakt, że decyzje podejmuje się łatwiej, nie mając wielkiego wyboru.

## Piśmiennictwo

1. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008; 111(10): 4902–4907, doi: [10.1182/blood-2007-10-116327](https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327), indexed in Pubmed: [18216292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18216292/).
2. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. AVERT Investigators. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(8): 711–719, doi: [10.1056/NEJMoa1814468](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814468), indexed in Pubmed: [30511879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30511879/).
3. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. CASSINI Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(8): 720–728, doi: [10.1056/NEJMoa1814630](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814630), indexed in Pubmed: [30786186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786186/).
4. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019; 380(12): 1116–1127, doi: [10.1056/NEJMoa1816714](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816714), indexed in Pubmed: [30779529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779529/).
5. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019; 380(12): 1103–1115, doi: [10.1056/NEJMoa1816047](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816047), indexed in Pubmed: [30779531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779531/).