

REALIZĂRI NOI ÎN ONCOLOGIA MEDICALĂ PREZENTATE LA CONGRESUL ASCO 2018

Bulat Iurie - dr. hab. șt. med., profesor cercetător, Departamentul Chimioterapie, IMSP Institutul Oncologic din Moldova

Rezumat

În reviu este expusă analiza unui șir de lucrări prezentate la Congresul ASCO2018, care din punctul nostru de vedere au o importanță științifică deosebită, iar o parte din ele prezintă interes prin capacitatea sa de a modifica standardele existente în tratamentul unor tumori maligne. Aceasta se referă la tratamentul adjuvant al cancerului mamar HER- și HER2+, tratamentul cancerului mamar metastatic cu receptori hormonalni pozitivi și HER2 negativ, tratamentul neoadjuvant al cancerului mamar triplu negativ, tratamentul combinat al canceromatozei peritoneale de origine colorectală, tratamentul combinat al cancerului rectal local avansat, rolul nefrectomiei citoreductive în cancerul renal metastatic, tratamentul adjuvant al cancerului pancreatic.

Cuvinte-cheie: tratament adjuvant, cancer mamar, cancer mamar metastatic, tratament neoadjuvant, cancer mamar triplu negativ, tratament combinat, canceromatoză peritoneală, cancer rectal, nefrectomie citoreductivă, cancer renal, cancer pancreatic.

Summary. New advances in medical oncology presented at ASCO2018

An analysis of several presentation of special scientific interest from ASCO2018 is presented in this review. A part of these communications is interesting through their capacity to change current standards for treatment of some malignant tumors. This is referred to adjuvant treatment of HER2 negative and HER2 positive breast cancers, treatment of metastatic breast cancer with positive hormonal receptors and HER2 negative tumors, neoadjuvant treatment of triple negative breast cancer, combined treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origine, combined treatment of locally advanced rectal cancer, cytoreductive nefrectomy in metastatic renal cell carcinoma, adjuvant treatment of pancreatic cancer.

Key-words: adjuvant treatment, breast cancer, metastatic breast cancer, neoadjuvant treatment, triple negative breast cancer, combined treatment, peritoneal carcinomatosis, rectal cancer, cytoreductive nefrectomy, renal cell cancer, pancreatic cancer.

Резюме. Новые достижения в медицинской онкологии представленные на ASCO2018

В обзоре представлен анализ ряда работ представленных на Конгрессе ASCO2018, которые, с нашей точки зрения, имеют значительный научный интерес, а часть из них могут иметь и практическое значение в изменении существующих стандартов лечения некоторых злокачественных опухолей. Это относится к адьювантному лечению HER2 отрицательного и HER2 положительного рака молочной железы, лечению метастатического рака молочной железы с положительными гормональными рецепторами и отрицательным HER2, неoadьювантному лечению тройного негативного рака молочной железы, комбинированному лечению перитонеального канцероматоза коло-ректального происхождения, комбинированному лечению местно-распространенного рака прямой кишки, циторедуктивной нефрэктомии при метастатическом почечноклеточном раке, адьювантному лечению рака поджелудочной железы.

Ключевые слова: адьювантное лечение, рак молочной железы, метастатический рак молочной железы, неoadьювантное лечение, тройной негативный рак молочной железы, комбинированное лечение, перитонеальный канцероматоз, рак прямой кишки, циторедуктивная нефрэктомия, почечноклеточный рак, рак поджелудочной железы.

Introducere

Congresul 54 anual al Societății Americane de Oncologie clinică a avut loc în perioada 1-5 iunie în orașul Chicago (SUA). Acest eveniment de anvergură mondială, de facto cel mai mare din lume în domeniul oncologiei, s-a desfășurat sub genericul *Delivering Discoveries: Expanding the Reach of Precision Medicine*, ceea ce subînțelege oferirea descoperirilor științifice prin lărgirea implementării realizărilor mediciniei de precizie. La lucrările acestui Congres au luat parte cca 40000 participanți din toată lumea.

În cadrul ședințelor Congresului au fost abordate cele mai diverse probleme din diferite domenii ale oncologiei contemporane: științele fundamentale și cancerogeneza, epidemiologia și profilaxia cancerului, oncogenetica, screening-ul și diagnosticul, tratamentul contemporan al tumorilor maligne (terapiile țintite, imunoterapia, terapia combinată ș. a.), oncopediatria, îngrijirile paliative, studiile clinice actuale, aspecte sociale și de organizare a serviciului oncologic ș. a.

În acest reviu sunt descrise rezultatele obținute în

cadrul unui șir de studii prezentate la Congres, care au avut cea mai considerabilă rezonanță științifică în oncologia medicală și pot contribui la modificarea în viitorul apropiat a standardelor actuale de tratament al diferitor tumori maligne pentru ameliorarea rezultatelor lui.

Cancerul mamar

Se consideră, că tratamentul adjuvant al cancerului mamar cu receptorii hormonali pozitivi, HER2 negativ și fără afectarea ganglionilor limfatici axilari (N0) este bine elaborat. Pe lângă hormonoterapie profilactică, un număr considerabil de pacienți, în prezența factorilor de risc, administrează chimioterapie postoperatorie. Testul Oncotype DX Recurrence Score, destinat pentru determinarea expresiei a 21 gene, este prognostic pentru apariția metastazelor la distanță: dacă scorul este în limita 0-10, riscul de avansare este inferior pe fond de numai hormonoterapie, iar dacă scorul este de 26 și mai mult, riscul este considerabil și pacienții vor beneficia de chimioterapie. Joseph A. Sparano et al. au prezentat datele unui studiu (TAILORx) prospectiv, randomizat, în care au fost comparate hormonoterapia și chimiohormonoterapia la pacienți cu scorul de recurență mediu – 11-25. În studiu au fost incluse paciențele în vârstă de 18-75 ani, cu tumori cu receptori hormonali pozitivi, HER2 negative, N0, dimensiuni 1,1-5,0 cm (sau 0,6-1,0 cm și grad intermediar sau înalt), dispuse să accepte chimioterapie sau randomizarea conform riscului de avansare (recurență). Paciențele cu risc mediu de recurență (11-25) au fost randomizate pentru hormonoterapie sau chimiohormonoterapie. Obiectivul principal al studiului a fost determinarea supraviețuirii fără boală (iDFS) și cercetarea avea scopul să demonstreze noninferioritatea pentru hormonoterapie prin nedepășirea indicelui hazard ratio de 1,322 pentru omiterea chimioterapiei. Analiza finală a fost planificată după 835 evenimente iDFS. În total în perioada 04.07.2006-10.06.2010 au fost înrolate 10253 pacienți. 836 evenimente iDFS au fost înregistrate la media de supraveghere de 90 luni. Hormonoterapia s-a dovedit a fi noninferioară chimiohormonoterapiei cu referință la iDFS (HR-1,08, p=0,26), intervalul de recurență la distanță (DRFI)(HR-1,03, p=0,80), intervalul liber de recurență (RFI)(1,12, p=0,28) și supraviețuirea generală (OS) (HR-0,97, p=0,80). La 9 ani au fost înregistrate date similare ale iDFS, DRFI, RFI și OS. Analiza comparativă a fost semnificativă pentru vârstă (iDFS p=0,03; RFI p=0,02) și nu pentru perioada de menopauză, dimensiunile tumorii, gradul de diferențiere sau scorul de recurență. Datele obținute demonstrează, că la femeile cu tumori receptor pozitive, HER2 negative, N0 și scorul de recurență

11-25 hormonoterapia adjuvantă nu este inferioară după eficacitate față de chimiohormonoterapie (1).

Este bine cunoscut faptul, că preparatul Trastuzumab ameliorează semnificativ rezultatele tratamentului adjuvant la paciențele cu cancer mamar HER2 pozitiv fiind administrat timp de 12 luni. O durată mai scurtă de administrare a acestui preparat poate rezulta în reducerea toxicității și costului tratamentului, dar până în prezent nu există studii, care ar fi demonstrat noninferioritatea administrării de durată redusă comparativ cu metoda aprobată. Helena Margaret Earl et al. au comunicat rezultatele studiului PERSEPHONE, un studiu randomizat de fază III destinat să compare 6 vs 12 luni de Trastuzumab - cea mai largă cercetare de noninferioritate la nivel internațional. Stratificarea a fost efectuată în funcție de conținutul receptorilor de estrogeni, tipul chimioterapiei și timpul de administrare a chimioterapiei și Trastuzumabului. Obiectivul primar a fost supraviețuirea fără boală (DFS) de la stabilirea diagnosticului (timpul până la prima recidivă sau decesul de la oricare cauză). Noninferioritatea a fost definită ca fiind "nu mai rea de 3%" (nu mai mare de 3%) față de brațul de 12 luni la atingerea DFS de 4 ani de 80% de pacienți. Analiza definitivă planificată prevedea 500 de evenimente. În perioada 10.2007-07.2015 în 152 centre din Marea Britanie au fost randomizate 4089 pacienți. 69% din ele au fost ER pozitive, chimioterapia în 41% cazuri a fost bazată pe antracicline (A), în 49% cazuri – pe A și taxani (T), în 10% cazuri pe T; chimioterapia adjuvantă a fost efectuată la 85% pacienți; Trastuzumabul a fost administrat secvențial în 54% cazuri. La mediana de supraveghere de 4,9 ani au fost înregistrate 319 (8%) decesuri și 500 (12%) evenimente DFS. Cu rata DFS de 89% la 4 ani în ambele brațe indicele HR de noninferioritate a fost stabilit la limita de 1,29. Indicele HR calculat a fost de 1,05, demonstrând noninferioritatea (<1,29) în brațul de 6 luni (p=0,01). Rezultate similare au fost obținute și pentru OS. Concomitent s-a redus toxicitatea cardiacă: în brațul de 6 luni tratamentul a fost stopat la 4% din pacienți, iar în brațul de 12 luni - la 8% (p<0,0001). Autorii fac concluzia, că studiul PERSEPHONE a demonstrat, că 6 luni de tratament adjuvant cu Trastuzumab nu este inferior tratamentului de 12 luni (cu limita de noninferioritate de 3%). Având în vedere toxicitatea cardiacă și alte tipuri de toxicitate pe parcursul lunilor 7-12 de tratament, datele obținute pledează pentru reducerea duratei de tratament standard cu Trastuzumab până la 6 luni (2).

Denosumab (Dmab) reprezintă un inhibitor al ligandului RANK aprobat pentru managementul osteoporozei induse de tratamentul cancerului mamar incipient și prevenirea afectării osoase asociate cu boala metastatică. Datele preclinice au sugerat, că Dmab

poate preîntâmpina dezvoltarea metastazelor osoase. Robert E. Coleman et al. au prezentat datele trialului, care a evaluat asocierea Dmab cu terapia (neo)adjuvantă la pacientele cu cancer mamar incipient de risc sporit. Au fost randomizate 4509 paciente (93,5% cu ganglionii limfatici regionali afectați (N0)) din 407 centre clinice, care au administrat terapie loco-regională și (neo)adjuvantă plus Dmab 120 mg s.c. sau Placebo (P) lunar primele 6 luni, apoi fiecare 3 luni până la 5 ani. Anual au fost efectuate scintigrafia oaselor și tomografia computerizată. Obiectivul primar al studiului a fost supraviețuirea liberă de metastaze osoase (BMFS). Obiectivele secundare au fost: DFS, DFS la femeile în menopauză (PM), OS și siguranța tratamentului. Unele caracteristici ale pacientelor incluse au fost: vârsta medie - 51 ani, ER+ - 77%, HER2+ - 20%, chimioterapie cu antracicline și/sau taxani - în 95,9% cazuri. Nu a fost observat nici un beneficiu de la asocierea Dmab prin analiza efectuată la o supraveghere medie de 67 luni (cel puțin 5 ani de tratament pentru toate pacientele incluse). Hazard ratio pentru BMFS a fost 0,97 ($p=0,70$), pentru DFS - 1,04 ($p=0,57$). OS a fost similară în ambele grupuri (HR - 1,03). Dmab nu a ameliorat BMFS, DFS și OS în grupul de paciente PM. Analiza exploratorie a timpului până la apariția metastazelor osoase ca prima recurență sugerează beneficiu de la includerea Dmab (HR-0,76). Timpul de apariție a fracturilor osoase până la înregistrarea recurenței osoase a fost redus în grupul cu Dmab (HR-0,76). 5,4% paciente cu Dmab și 0,2% cu P au dezvoltat osteonecroză. 0,4% din pacientele cu Dmab au avut fracturi femurale atipice. În baza celor expuse, autorii fac concluzia, că Dmab fiind administrat cu scop adjuvant nu reduce recurențele cancerului mamar sau decesele la pacientele cu cancer mamar incipient după tratamentul optimal loco-regional și terapia sistemică adjuvantă standard (3).

Combinarea Ribociclib (RIB) + Letrozole prelungeste semnificativ supraviețuirea fără avansare (PFS) la femeile în postmenopauză cu cancer mamar avansat HR+, HER2-. Dennis J. Slamon et al. au prezentat rezultatele studiului MONALEESA-3 - un studiu de fază III randomizat, dublu-orb, placebo controlat, în care a fost investigată combinarea RIB + Fulvestrant (FUL) la paciente cu cancer mamar avansat HR+, HER2-, netratate anterior sau care au administrat doar o linie de tratament endocrin pentru boala avansată. Pacientele în menopauză cu cancer mamar avansat HR+ și HER2- au fost randomizate în proporție 2:1 (stratificate după prezența metastazelor hepatice și/sau pulmonare și hormonoterapia anterioară) pentru RIB 600 mg/zi 3 săptămâni cu repaus de o săptămână + FUL 500 mg sau placebo (P) +FUL. Obiectivul primar a fost DFS apreciată de in-

vestigator. Obiectivele secundare: OS, rata generală a răspunsurilor (ORR), rata beneficiului clinic (CBR) și siguranța tratamentului. Au fost înrolate 726 paciente. Durata medie de la randomizare până la evaluare a fost de 20,4 luni. Obiectivul primar a fost realizat: PFS s-a ameliorat semnificativ în brațul cu RIB vs brațul cu P (HR - 0,593, $p=4,10 \times 10^{-7}$), PFS medie fiind de 20,5 luni vs 12,8 luni. Printre pacientele cu boala inițial măsurabilă ORR a fost de 41% vs 29% respectiv. CBR a fost 69% vs 60% ($p=0,015$). Cele mai frecvente efecte adverse înregistrate au fost: neutropenia (70% vs 2%), greața (45% vs 28%), fatigabilitatea (31% vs 33%). În brațul cu RIB neutropenia de grad 3/4 a fost în 47%/7% cazuri vs 0%/0% în brațul cu P. Mărirea indicilor ALT și AST de grad 3/4 a fost în 7%/2% vs 1%/0% și 5%/1% vs 1%/0% cazuri respectiv. Mărirea intervalului QTcF mai mult de 480 ms a fost înregistrată la 6% și 3% din paciente respectiv. Ca rezultat a fost făcută concluzia, că RIB + FUL vs P + FUL a ameliorat semnificativ PFS și a demonstrat un profil de siguranță acceptabil la femeile în menopauză cu cancer mamar avansat HR+, HER2-, care nu au administrat anterior hormonoterapie sau au administrat doar o linie de acest tip de tratament pentru boala metastatică. Prin urmare, RIB + FUL poate fi o opțiune de tratament standard pentru această populație de paciente (4).

Taselisib reprezintă un inhibitor selectiv PI3K, care a demonstrat activitate în liniile celulare de cancer mamar PIK3CA-mutante și răspunsuri parțiale confirmate la pacientele cu cancer mamar PIK3CA-mutante în monoterapie sau în combinație cu FUL. Jose Baselga et al. au evaluat combinarea Taselisib + FUL la pacientele cu cancer mamar local avansat sau metastatic ER+, HER2-, PIK3CA-mutante în cadrul SANDPIPER - un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, P-controlat. Paciente în menopauză cu boală recurentă sau avansare la distanță pe fon de sau după administrarea unui inhibitor de aromatază au fost randomizate în proporție 2:1 pentru Taselisib 4 mg zilnic sau P + FUL (500 mg). Factorii de stratificare: boala viscerală, sensibilitatea endocrină, regiunea geografică. Obiectivul primar a fost PFS determinată de investigator (INV-PFS). Obiectivele secundare: ORR, OS, CBR, durata răspunsurilor obiective (DoR) și BICR-PFS - PFS determinată centralizat independent în mod orb. Au fost randomizate 516 paciente. Taselisib + FUL a ameliorat semnificativ INV-PFS - 7,4 vs 5,4 luni (HR - 0,70), fapt confirmat prin BICR-PFS (HR - 0,66) ($p=0,0037$). ORR a alcătuit 28,0% vs 11,9% ($p=0,0002$). CBR a fost de 51,5% vs 37,3%, iar DoR - 8,7 vs 7,2 luni respectiv. Datele referitor la OS la moment sunt imature. Cele mai frecvent înregistrate efecte adverse de grad ≥ 3 în brațul Taselisib + FUL au

fost dairea (12%), hiperglicemia (10%), colita (3%) și stomatita (2%). Efectele adverse cauzate de Taselisib au stat la baza discontinuării tratamentului – 17% vs 2% în brațe, și reducerii dozelor – 37% vs 2% respectiv. În concluzie, Taselisib + FUL a ameliorat semnificativ PFS comparativ cu P + FUL la pacientele cu cancer mamare local avansate sau metastatice ER+, HER2-, PIK3CA-mutante, iar profilul de siguranță al combinării date corespunde celui raportat în studiile precedente (5).

Calea de transmitere a semnalelor PI3K/AKT este frecvent activată în cancerul mamar triplu negativ (CMTN). AZD5363 reprezintă o moleculă de dimensiuni mici inhibitoare ACT, cu o selectivitate înaltă, fiind administrată peroral. Peter Schmid et al. au prezentat rezultatele trialului PAKT, în cadrul căruia a fost investigată adăugarea AZD5363 la Paclitaxel în calitate de linia I de tratament al CMTN. PAKT s-a desfășurat în 42 instituții din 6 țări și este un studiu de faza II, dublu-orb, P-controlat, în care au fost recrutate paciente cu CMTN metastatic anterior netratate. Pacientele au fost randomizate în proporție 1:1 la Paclitaxel 90 mg/m² (1, 8, 15 zi) cu AZD5363 (400 mg 2 ori pe zi) sau P (zilele 2-5, 9-12, 16-19) fiecare 28 zile până la avansarea bolii sau toxicitate inacceptabilă. Obiectivul primar a fost PFS. Obiectivele secundare: OS, PFS în subgrupul cu alterații PIK3CA/ACT1/PTEN, răspunsul și siguranța. În perioada 05.2014-06.2017 au fost randomizate 140 paciente (70 + 70). Supravegherea medie a durat 18,2 luni. PFS a alcătuit 5,9 luni vs 4,2 luni (HR = 0,75, p=0,06. OS a constituit 19,1 luni vs 12,6 luni (HR – 0,64, p=0,02). Rezultatele pentru subgrupul cu alterații PIK3CA/ACT1/PTEN vor fi prezentate în viitorul apropiat. Cele mai frecvente efecte adverse de grad ≥3 au fost diaree (12% vs 1%), infecțiile (4% vs 1%), neutropenia (3% vs 3%), rash-ul (4% vs 0) și fatigabilitatea (4% vs 0). Ca rezultat a fost făcută concluzia, că trialul și-a atins obiectivul primar, demonstrând, că adăugarea AZD5363 la linia I de tratament cu Paclitaxel rezultă în prelungirea semnificativă a indicilor PFS și OS. Aceste rezultate sugerează investigarea ulterioară a AZD5363 în tratamentul CMTN (6).

În prezent se întreprind multiple tentative de a ameliora rezultatele tratamentului CMTN, inclusiv intensificarea chimioterapiei neoadjuvante prin asocierea la această etapă a tratamentului combinat a compușilor de platină. Hong-Fei Gao et al. au evaluat eficacitatea chimioterapiei neoadjuvante bazate pe Carboplatin la paciente cu CMTN în cadrul unei meta-analize, care a inclus 1007 paciente din 6 trialuri clinice controlate, randomizate. Obiectivele principale au fost rata răspunsurilor patomorfologice complete (pCR) și toxicitatea hematologică. Chimio-

terapia bazată pe Carboplatin a adus la pCR în 53,3% cazuri, ceea ce a fost semnificativ superior față de chimioterapia fără Carboplatin – 37,8% (p<0,00001). În același timp, chimioterapia cu Carboplatin a fost asociată cu o frecvență mai înaltă a toxicității de grad 3/4 (anemia, neutropenia, trombocitopenia). Ca urmare a analizei efectuate, autorii au făcut concluzia, că chimioterapia neoadjuvantă cu includerea preparatului Carboplatin la pacientele cu CMTN rezultă în o mărire semnificativă a indicelui pCR cu prețul unei toxicități hematologice sporite (7).

Cancerul pulmonar nonmicrocelular (CPNMC)

În cadrul studiului KEYNOTE-024 a fost demonstrat, că Pembrolizumab (Pembro) ameliorează semnificativ PFS și OS în comparație cu chimioterapia (chemo) ca I linie de tratament a CPNMC metastatic fără alterații genetice targetabile și expresia PD-L1 cu scorul TPS ≥50%. Gilberto Lopes et al. în studiul KEYNOTE-042 au comparat Pembro vs chemo la pacienții cu un scor TPS mai inferior - ≥1%. Pacienții eligibili au fost randomizați în proporție 1:1 la ≤35 cicluri de Pembro 200 mg fiecare 3 săptămâni sau la discreția investigatorului la ≤6 cicluri de Paclitaxel + Carboplatin sau Pemetrexed + Carboplatin cu mentenanța opțională cu Pemetrexed (la pacienții cu morfologie nonscuamoasă). Randomizarea a fost stratificată în dependență de regiunea geografică, statutul ECOG, histologie scorul TPS (≥50% vs 1-49%). Obiectivul primar a fost OS la pacienții cu scorul TPS≥50%, ≥20% și ≥1%, iar diferențele de OS au fost evaluate folosind testul log-rank. Au fost randomizați 1274 pacienți (câte 637 în fiecare braț). După o perioadă medie de supraveghere de 12,8 luni 13,7% din pacienți încă administrau Pembro, iar 4,9% administrau mentenanța cu Pemetrexed. Pembro a ameliorat semnificativ OS la pacienții cu TPS≥50% (HR – 0,69), cu TPS≥20% (HR – 0,77) și cu TPS≥1% (HR – 0,81). Evenimentele adverse de grad 3-5 au fost mai puțin frecvente în brațul cu Pembro (17,8% vs 41%). Autorii menționează, că KEYNOTE-042 este primul studiu cu obiectivul primar de determinare a OS, care a demonstrat superioritatea Pembro față de chemo bazată pe preparatele de platină la pacienții anterior netratați cu CPNMC avansat sau metastatic fără alterații EGFR sau ALK și cu PD-L1 TPS ≥1%. Aceste date confirmă și potențial extind rolul monoterapiei cu Pembro în calitate de standard de tratament de linia I pentru CPNMC avansat sau metastatic cu expresia PD-L1 (8).

În mai 2017 în SUA Food and Drug Administration (FDA) a dispus aprobarea accelerată pentru Pembro + Pemetrexed & Carboplatin la pacienții anterior

netratați cu CPNMC nonscvamos avansat – singura indicație de I linie pentru imunoterapie + chimioterapie (IT + ChT) în cancerul pulmonar. Utilizând datele din studiul de fază II KEYNOTE-021, Joshua A. Roth et al. au estimat valoarea potențială a IT + ChT din perspectivele contribuabililor din SUA. Ca metodă de investigație a fost folosit un model de evaluare a cost-eficacității a IT + ChT vs Pemetrexed + Carboplatin (ChT) în stadiul IIIB/IV a CPNMC nonscvamos. De asemenea au fost aplicate datele referitor la costul medicamentelor și costul procedurilor pentru anul 2017. Au fost estimați anii de viață (LY), anii de viață ajustați la calitate (QALY) și costurile pe parcursul vieții. Calculele au demonstrat, că IO + ChT și ChT au rezultat în 2,23 și 1,43 LY, 1,20 și 0,77 QALY și 328640\$ și 147418\$ respectiv. Costul IO + ChT pentru LY și QALY obținuți a constituit 227149\$ și 422313\$ respectiv. Durata răspunsurilor la tratament a influențat esențial valoarea costului per QALY, care a variat simțitor în funcție de supraviețuire. Ca rezultat a fost făcută concluzia, că prima analiză de cost-eficacitate a IO + ChT în CPNMC nonscvamos nu a demonstrat cost-efectivitate pentru terapia bazată pe Pembro (<150000\$ per QALY), necăutând la OS de durată lungă. Reevaluarea valorii IT + ChT va fi efectuată în baza datelor studiului de fază III KEYNOTE-189 (9).

Cancerle colo-rectale

Pe parcursul ultimei decade au fost obținute rezultate promițătoare prin chirurgia citoreductivă (CRS) plus chimoterapia hipertermică intraperitoneală (HIPEC) la pacienții cu cancer colorectal și carcinomatoză peritoneală (PC), care sunt candidați pentru rezecție macroscopic completă. François Quenet et al. au prezentat datele studiului PRODIGE 7, care este un trial randomizat, multicentric, de fază III, fiind primul destinat să evalueze rolul specific al HIPEC după CRS în tratamentul PC de origine colorectală. Pacienții cu PC izolată și histologic confirmată, indicele de canceromatoză (PCI) ≤ 25 au fost eligibili. Randomizarea 1:1 a fost stratificată în funcție de centrul clinic, rezecția macroscopic completă (R0/1 vs R2) și chimioterapia sistemică neoadjuvantă. Pacienților li s-a aplicat CRS plus HIPEC cu Oxaliplatin sau numai CRS, în asociere cu chimioterapia sistemică. Obiectivul primar a fost OS. Obiectivele secundare – determinarea RFS și toxicitatea tratamentului. În perioada 02.2008-01.2014 au fost incluși 265 pacienți din 17 clinici: 132 în brațul fără HIPEC și 133 în brațul cu HIPEC. Mortalitatea postoperatorie generală a alcătuit 1,5%, fiind identică în ambele brațuri. Rata morbidității nu s-a deosebit statistic la 30 de zile. La 60 de zile morbiditatea de grad 3-5 a fost semnificativ

mai înaltă pentru HIPEC (24,1% vs 13,6%, $p=0,03$). După o medie de urmărire de 63,8 luni OS medie a fost 41,2 luni în brațul fără HIPEC și 41,7 luni în brațul cu HIPEC (HR=1,00, $p=0,995$). RFS medie a fost 11,1 luni în brațul fără HIPEC și 13,1 luni în brațul cu HIPEC (HR=0,90, $p=0,486$), iar rata RFS la un an a fost 46,1% vs 59% respectiv. În concluzie, management-ul terapeutic curativ al PC colorectale prin CRS a demonstrat rezultate de supraviețuire satisfăcătoare. Totodată, HIPEC cu Oxaliplatin nu a influențat OS (10).

Hans-Joachim Schmoll et al. au prezentat rezultatele trialului PETACC-6, în care s-a investigat rolul preparatului Oxaliplatin în combinație cu chimioradioterapia (CRT) preoperatorie bazată pe Capecitabine și Capecitabine postoperator în scopul ameliorării DFS în cancerul rectal local-avansat. În perioada 11.2008-09.2011 au fost incluși 1090 pacienți cu adenocarcinom rectal cu înălțimea până la 12 cm, T3/4 sau N+, fără evidență de boală metastatică și considerați la moment sau pe viitor rezectabili. Ei au administrat 5 săptămâni CRT preoperatorie cu Capecitabine, urmată de 6 cicluri adjuvantă cu Capecitabine fără (brațul 1) sau cu Oxaliplatin (brațul 2) (până și după chirurgie). La o perioadă medie de urmărire de 68 luni au fost înregistrate 157 vs 156 evenimente DFS și 97 vs 109 decese în brațele 1 și 2 respectiv. În fiecare braț câte 58 pacienți au decedat pe motiv de avansare. Nu este diferență între brațe în DFS (HR – 1,02, $p=0,835$) și OS (HR - 1,17, $p=0,252$). DFS de 5 ani este de 71,3% vs 70,5%, iar OS de 5 ani – 83,1% vs 80,1%. Nu a fost stabilită o heterogenitate substanțială a rezultatelor DFS în funcție de factorii de stratificare cu excepția subgrupurilor de pacienți de origine negermană (N=357) vs pacienții germani (N=737) ($p=0,02$). HR ajustat a fost 1,27 ($p=0,091$) în defavoarea Oxaliplatinului la pacienții germani, iar HR ajustat a fost 0,65 ($p=0,033$) în favoarea Oxaliplatinului la pacienții negermani. În concluzie, rezultatele de durată lungă confirmă, că asocierea Oxaliplatinului la Capecitabine + Radioterapie nu ameliorează DFS sau OS la populația dată de pacienți. Alți factori de prognostic productivi vor fi definitivați prin analiza multivariată și raportați ulterior (11).

Melanomul malign

Studiul KEYNOTE-006 (NCT01866319) a stabilit superioritatea Pembro față de Ipilimumab (Ipi) în tratamentul melanomului avansat. Georgina V. Long et al. au prezentat rezultatele înregistrate la 4 ani cu date de durată lungă pentru pacienții, care au completat 2 ani de tratament cu Pembro și datele pentru ciclul al doilea (după avansarea procesului). 834 pacienți au fost randomizați în proporție 1:1:1 pentru a

primi Pembro 10 mg/kg fiecare 2 săptămâni, Pembro 10 mg/kg fiecare 3 săptămâni sau Ipi 3mg/kg fiecare 3 săptămâni în număr de 4 doze. Tratamentul a continuat până la 2 ani sau avansarea procesului sau toxicitate intolerabilă. Obiectivele primare au fost OS și ORR. După avansarea procesului pacienții eligibili puteau continua încă un an de Pembro. La o medie de supraveghere de 45,9 luni OS de 4 ani a fost de 42% în brațele cu Pembro și 34% în brațul cu Ipi; ORR a fost de 42% și 17% respectiv. 62% și 59% de pacienți au demonstrat răspunsuri cu durata de peste 42 luni. Printre pacienții netratați anterior OS de 4 ani a constituit 44% și 36% respectiv, iar ORR – 47% și 17%. Din 556 pacienți, care au administrat Pembro, 103 (19%) au completat tratamentul de 2 ani specificat în protocol, iar printre ei au fost înregistrate 28 regresii complete, 65 parțiale și 10 stabilizări; după o perioadă medie de supraveghere de 20,3 luni 89 (86%) din acești pacienți nu au avansat. 8 pacienți din 14, care au avansat, au administrat ciclul doi de Pembro, dar 3 din ei au continuat tratamentul (cauzele - avansare, pneumonie interstițială, infecție). Durata medie a ciclului doi de Pembro a fost de 9,7 luni, a fost atinsă o regresie completă, o regresie parțială, 5 stabilizări și o avansare de proces. 5 din acești pacienți au avut efecte adverse cauzate de tratament (complicații de grad 3-5 nu au fost). În rezultatul celor expuse, au fost făcute următoarele concluzii: Pembro induce efecte de durată la pacienții cu melanom avansat netratați și tratați anterior; din pacienții, care au completat tratamentul de 2 ani cu Pembro 86% au fost fără avansare la termenul de 20 luni; tratamentul cu Pembro este tolerat satisfăcător și poate fi eficient fiind administrat după avansare în continuare ca al doilea ciclu (12).

În raportul inițial al rezultatelor obținute în studiul CheckMate 238, la perioadă minimală de supraveghere de 18 luni, Nivolumab (Nivo) a demonstrat o supraviețuire liberă de recurență (RFS) semnificativ mai lungă decât Ipi la pacienții cu melanom rezectat de stadiu III-IV. Jeffrey S. Weber et al. au raportat datele despre eficiență din acest studiu de fază III la o perioadă de supraveghere mai mare cu 6 luni. Au fost randomizați 906 pacienți în proporție 1:1 pentru Nivo 3 mg/kg fiecare 2 săptămâni (N=453) sau Ipi 10 mg/kg fiecare 3 săptămâni 4 doze apoi fiecare 12 săptămâni (N=453) până la un an sau recurență sau toxicitate inacceptabilă. Obiectivul principal a fost RFS, iar la pacienții cu stadiu III un obiectiv exploratoriu a fost supraviețuirea liberă de metastaze la distanță (DMFS). La o supraveghere minimală de 24 luni RFS a continuat să fie semnificativ mai lungă pentru Nivo vs Ipi (HR – 0,66; p<0,0001), fiind însoțită de 171/453 și 221/453 evenimente respectiv. Ratele de RFS la 24 luni au fost de asemenea superioare pen-

tru Nivo vs Ipi în subgrupuri în funcție de stadiu, expresia PD-L1 și statutul de mutații BRAF. DMFS la fel a continuat să fie semnificativ mai mare pentru Nivo, constituind la 24 luni 70,5% și 63,7% respectiv (HR – 0,76; p=0,034). În concluzie, la o perioadă mai considerabilă de supraveghere, Nivo a demonstrat o superioritate constantă de eficacitate vs Ipi la pacienții cu melanom de stadiu III/IV rezectat indiferent de stadiul bolii, expresia PD-L1 sau statutul mutațiilor BRAF (13).

Cancerul renal

Nefrectomia citoreductivă (CN) a fost un standard al tratamentului cancerului renal metastatic (mRCC) pe parcursul ultimilor două decenii, ceea ce a fost demonstrat în cadrul studiilor clinice randomizate și studiilor largi retrospective. Totodată, eficacitatea terapiilor target reprezintă o provocare pentru acest standard. Arnaud Mejean et al. au prezentat datele studiului randomizat de fază III CARMENA, care a fost destinat să răspundă la întrebarea dacă NC trebuie să fie efectuată în continuare înainte de tratamentul cu Sunitinib. Pacienții cu mRCC sincron, prevăzuți pentru CN, au fost înrolați după confirmarea histologiei clarocelulare prin biopsie, dacă statusul de performanță era 0-1, lipseau metastaze cerebrale simptomatice, funcția altor organe era acceptabilă și era indicată terapia cu Sunitinib. Randomizarea a fost efectuată în proporție 1:1 - CN urmată de Sunitinib (brațul A) sau numai Sunitinib (brațul B), iar stratificarea – conform grupelor de risc MSKCC. În brațul A Sunitinib era administrat începând cu săptămâna 4-6. Obiectivul primar a fost OS. În perioada 09/09-09/17 au fost incluși 450 pacienți, 226 și 224 în brațele A și B respectiv. La momentul analizei cu o medie de urmărire de 50,9 luni, au fost înregistrate 326 decese. OS nu a fost inferioară în brațul B în general și în grupurile de risc conform MSKCC. Nu a fost observată vreo diferență în rata răspunsurilor și PFS. Siguranța tratamentului cu Sunitinib a fost identică în ambele brațuri. Autorii au făcut concluzia, că numai Sunitinib nu este inferior față de CN urmată de Sunitinib în mRCC sincron indiferent de grupurile de risc MSKCC (intermediar și înalt). CN nu trebuie mai mult considerată drept standard de tratament atunci când este indicat tratamentul medical (14).

În prezent există date limitate referitor la impactul clinic al liniei I de monoterapie cu inhibitori PD-1 la pacienții cu cancer renal clarocelular avansat (accRCC). KEYNOTE-427 (NCT02853344) este un studiu de fază II, deschis, cu 2 cohorte, care evaluează eficacitatea și siguranța Pembro în calitate de linia I în accRCC și anccRCC. David F. McDermott et al. au prezentat rezultatele înregistrate în cohorta A a acestui studiu, care include pacienți cu accRCC.

Eligibili au fost considerați pacienții cu accRCC histologic confirmat, fără terapie sistemică anterioară, boală măsurabilă conform RECIST v1.1 și statutul de performanță Karnofsky $\geq 70\%$. Pembro 200 mg a fost administrat intravenos fiecare 3 săptămâni timp de 2 ani sau până la avansarea bolii, toxicitate inacceptabilă sau decizia de excludere a pacientului. Obiectivul primar a fost ORR conform criteriilor RECIST v1.1. Obiective adiționale: durata răspunsurilor, siguranța, determinarea biomarkerilor asociați cu răspunsul. La data analizei efectuate (06.10.2017) media duratei de urmărire a alcătuit 7,2 luni. Au fost înrolați 110 pacienți, din ei 107 sunt incluși pentru analiza eficacității. ORR a fost de 33,6%, inclusiv un răspuns complet (0,9%) și 35 (32,7%) parțiale. ORR la pacienții cu risc inferior și risc intermediar/înalt a fost de 27,5% și 37,3% respectiv. Durata medie a răspunsurilor nu a fost atinsă. 73,6% din pacienți au avut efecte adverse relateate tratamentului; cele mai frecvente din ele au fost fatigabilitatea (23,6%), pruritul (21,8%), diareea (16,4%), rash-ul (13,6%) și artralgia (11,8%). La 18,2% din pacienți a fost înregistrată toxicitate de grad 3-5, iar într-un caz s-a dezvoltat pneumonită de grad 5. În concluzie, monoterapia cu Pembro a demonstrat o eficacitate promițătoare și toleranță acceptabilă la pacienții cu accRCC. Datele referitor la biomarkerii tisulari asociați cu răspunsul vor fi prezentate ulterior (15).

Cancerul de prostată

Eficacitatea inhibiției PD-1 nu este demonstrată pe scară largă în studiile dedicate cancerului de prostată castrat rezistent (mCRPC). Pembro a demonstrat preliminar o activitate antitumorală în mCRPC PD-L1 pozitiv în studiul KEYNOTE-028 (n = 23). Johann S. De Bono et al. au prezentat rezultatele obținute în cohortele 1-3 (n=258) din studiul de fază II KEYNOTE-199, în care este evaluată monoterapia cu Pembro în mCRPC refractar la Docetaxel. În cohorta 1 (C1) și cohorta 2 (C2) au fost înrolați pacienți cu boală măsurabilă conform RECIST PD-L1+ și PD-L1- respectiv. În C3 au fost înrolați pacienți cu boală nemăsurabilă predominant cu afectare osoasă. Pacienții au avut statutul ECOG 0-2, au administrat ≥ 1 din terapiile endocrine noi și 1-2 chimioterapii cu Docetaxel. Pembro 200 mg a fost administrat fiecare 3 săptămâni până la avansare sau toxicitate intolerabilă. Obiectivul primar a fost ORR după RECIST v1.1 în C1 și C2 separat și combinat. Obiectivele secundare au inclus DCR (CR + PR + SD) după mRECIST și siguranța. 131 pacienți au fost incluși în C1, 67 în C2 și 60 în C3. Durata medie de supraveghere a constituit 8,1 luni, 7,9 luni

și 11,8 luni respectiv. Activitate antitumorală a fost observată în toate cohortele. DCR cu durata ≥ 6 luni a fost la 11% din pacienți. ORR a fost numeric mai mare la pacienții cu mutații somatice BRCA1/2 sau ATM – 12%. Rata efectelor adverse de grad 3-5 a fost de 13% în C1, 12% în C2 și 17% în C3. În concluzie, Pembro a demonstrat activitate antitumorală și control al bolii cu o siguranță acceptabilă la pacienții cu mCRPC refractar la Docetaxel, indiferent de statutul PD-L1 la pacienții cu boală măsurabilă și nemăsurabilă conform RECIST. Aceste date sugerează evaluarea ulterioară a preparatului dat în mCRPC (16).

Cancerul pancreatic

Combinarea FOLFIRINOX este mai eficientă decât Gemcitabine (Gem) ca I linie de tratament în cancerul pancreatic metastatic la pacienții cu statut de performanță bun. Thierry Conroy et al. au evaluat beneficiul mFOLFIRINOX în set adjuvant în cadrul trialului de fază III, multicentric, randomizat PRODIGE 24/CCTG PA.6. Au fost eligibili pacienți cu: vârsta 18-79 ani, adenocarcinom ductal pancreatic confirmat histologic, 21-84 zile după R0 sau R1, WHO PS ≤ 1 , funcțiile hematologică și renală adecvată și fără ischemie cardiacă. În brațul A pacienții au administrat Gem în zilele 1, 8, 15 fiecare 28 zile 6 cicluri. În brațul B s-a administrat mFOLFIRINOX (Oxaliplatin 85 mg/m², Leucovorin 400 mg/m², Irinotecan 150 mg/m² ziua 1 și 5-FU 2.4 g/m² 46 ore) fiecare 14 zile 12 cicluri. Obiectivul primar a fost DFS. Obiectivele secundare – OS, MFS și efectele adverse. În perioada 04.2012-10.2016 în 77 centre clinice au fost înrolați 493 pacienți, 246 și 247 în brațele A și B respectiv. La o perioadă medie de supraveghere de 30,5 luni, DFS medie a constituit 12,8 luni vs 21,6 luni (HR=0,59). OS a fost de 34,8 luni vs 54,4 luni (HR=0,66). MFS a alcătuit 17,7 luni vs 30,4 luni (HR=0,59). Efecte adverse de grad 3-4 au fost raportate în 51,1% vs 75,5% cazuri, inclusiv 12% de grad 4 în fiecare braț. În concluzie, tratamentul adjuvant cu mFOLFIRINOX ameliorează semnificativ DFS, MFS și OS comparativ cu Gem și este suportat relativ satisfăcător (17).

Mai sus a fost prezentată analiza doar a unui număr foarte mic de prezentări (comunicări) publicate la ASCO2018 din numărul total de peste 6200 din domeniul respectiv. Mai concret, am analizat destul de minuțios 17 lucrări de o importanță științifică deosebită dedicate tratamentului medical contemporan a 7 localizări de afectare neoplazică. Reieșind din cele expuse, pe lângă concluziile științifice făcute de autori în lucrările menționate mai sus, pot fi făcute și concluzii, care pot avea o importanță practică pentru pacienții oncologici din Republica Moldova și anume:

- Pacientele cu tumori mamare receptor pozitive, HER2 negative, N0 și scorul de recurență 11-25 conform testului Oncotype DX pot beneficia de numai hormonoterapia adjuvantă, care nu este inferioară după eficacitate față de chimiohormonoterapie.

- Durata tratamentului adjuvant cu Trastuzumab la pacientele cu cancer mamar HER2 pozitiv poate fi revăzută și poate fi considerată reducerea duratei de tratament standard de 12 luni până la 6 luni.

- Denosumab, fiind administrat cu scop adjuvant, nu reduce recurențele cancerului mamar sau decese la pacientele cu cancer mamar incipient după tratamentul optimal locoregional și terapia sistemică adjuvantă standard.

- Combinarea Ribociclib + Fulvestrant poate fi o opțiune de tratament standard pentru pacientele în menopauză cu cancer mamar avansat HR+, HER2-, care nu au administrat anterior hormonoterapie sau au administrat doar o linie de acest tip de tratament pentru boala metastatică.

- Chimioterapia neoadjuvantă cu includerea preparatului Carboplatin la pacientele cu cancer mamar triplu negativ rezultă în o mărire semnificativă a indicelui pCR cu prețul unei toxicități hematologice sporite.

- Management-ul terapeutic curativ al canceromatozei peritoneale colorectale prin chirurgia citoreductivă în asociere cu chimioterapia sistemică a demonstrat rezultate de supraviețuire satisfăcătoare.

- Asocierea Oxaliplatinului până la și după chirurgie la Capecitabine + Radioterapie preoperator și Capecitabine postoperator nu ameliorează DFS sau OS în cancerul rectal local-avansat.

- Numai terapia cu Sunitinib nu este inferioară față de nefrectomia citoreductivă urmată de Sunitinib în cancerul renal metastatic sincron indiferent de grupurile de risc. Nefrectomia citoreductivă nu trebuie mai mult considerată drept standard de tratament atunci când este indicat tratamentul medical.

- Tratamentul adjuvant cu mFOLFIRINOX ameliorează semnificativ DFS, MFS și OS comparativ cu Gem și este suportat relativ satisfăcător de către pacienții cu cancer pancreatic.

Bibliografie:

1. Joseph A. Sparano, Robert James Gray, William C. Wood et al. *TAILORx: Phase III trial of chemoendocrine therapy versus endocrine therapy alone in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer and an intermediate prognosis 21-gene recurrence score*. Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr LBA1).

2. Helena Margaret Earl, Louise Hiller, Anne-Laure Vallier et al. *PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 pos-*

itive (+) early breast cancer (EBC): Randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr 506).

3. Robert E. Coleman, Dianne Finkelstein, Carlos H. Barrios et al. *Adjuvant denosumab in early breast cancer: First results from the international multicenter randomized phase III placebo controlled D-CARE study*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr 501).

4. Dennis J. Slamon, Patrick Neven, Stephen K. L. Chia et al. *Ribociclib (RIB) + fulvestrant (FUL) in postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Results from MONALEESA-3*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr 1000).

5. Jose Baselga, Susan Faye Dent, Javier Cortés et al. *Phase III study of taselelisib (GDC-0032) + fulvestrant (FULV) v FULV in patients (pts) with estrogen receptor (ER)-positive, PIK3CA-mutant (MUT), locally advanced or metastatic breast cancer (MBC): Primary analysis from SANDPIPER*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr LBA1006).

6. Peter Schmid, Jacinta Abraham, Stephen Chan et al. *AZD5363 plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (PAKT): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II trial*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr 1007).

7. Hong-Fei Gao, Ci-Qiu Yang, Teng Zhu et al. *Effect of carboplatin on pathologic complete remission rate and hematotoxicity incidence in neoadjuvant treatment of triple-negative breast cancer: A meta-analysis*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr e12638).

8. Gilberto Lopes, Yi-Long Wu, Iveta Kudaba et al. *Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) ≥ 1%: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr LBA4).

9. Joshua A. Roth, Trung Nguyen, Bernardo H. L. Goulart. *The potential cost-effectiveness of first-line immunotherapy + chemotherapy for advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC)*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr 6612).

10. François Quenet, Dominique Elias, Lise Roca et al. *A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr LBA3503).

11. Hans-Joachim Schmoll, Karin Haustermans, Timothy Jay Price et al. *Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine +/- oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Final results of PETACC-6*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr 3500).

12. Georgina V. Long, Jacob Schachter, Antoni Ribas et al. *4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in KEYNOTE-006*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr 9503).

13. Jeffrey S. Weber, Mario Mandalà, Michele Del Vecchio et al. *Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase III trial (CheckMate 238)*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr 9502).
14. Arnaud Mejean, Bernard Escudier, Simon Thezenas et al. *CARMENA: Cytoreductive nephrectomy followed by sunitinib versus sunitinib alone in metastatic renal cell carcinoma—Results of a phase III noninferiority trial*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr LBA3).
15. David F. McDermott, Jae-Lyun Lee, Cezary Szczylik et al. *Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (ac-cRCC): Results from cohort A of KEYNOTE-427*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr 4500).
16. Johann S. De Bono, Jeffrey CH Goh, Kristiina Ojamaa et al. *KEYNOTE-199: Pembrolizumab (pembro) for docetaxel-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr 5007).
17. Thierry Conroy, Pascal Hammel, Mohamed Hebbbar et al. *Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas*. J Clin Oncol, 2018, 36 (suppl; abstr LBA4001).