

Onkoloogia

Ameerika Kliinilise Onkoloogia Ühingu aastakonverents 2012

1.–5. juunil 2012 Chicagos toimunud Ameerika Kliinilise Onkoloogia Ühingu ASCO aastakonverents on maailma suurim onkoloogia erialakonverents, kus esitatakse ka enim kliinilist praktikat muutvaid uuringutulemusi. Üritusel oli 35 000 osavõtjat ning teadustulemusi edastati 4500 esitatud töö põhjal, mille kokkuvõtted on avaldatud konverentsi veebisaidil <http://chicago2012.asco.org/> ning ajakirja *Journal of Clinical Oncology* lisanumbritena. Konverentsi peamine sõnum oli, et onkoloogia areneb jõudsalt, aga siiski mitte nii pikkade sammudega, kui me seda sooviksime. Samuti sai konverentsil selgeks, et nn personaliseeritud meditsiin ei ole enam tulevikuteema, vaid juba praegune reaalsus, millest tuleb üha sagedamini juhinduda raviotustuste tegemisel. Samas näitavad molekulaarbioloogilised uuringud enamiku kasvajat äärmiselt geneetilist heterogeensust, mis teeb kasvajat ravis lihtsate ja ühete lahenduste leidmise väga küsitavaks. Metastaatiliste kasvajat kliiniliste uuringute peamiseks tulemusnäitajaks on kujunenud progressioonivaba elulemus ning see on tingitud valdavalt asjaolust, et uuritavate ravivõtete mõju üldisele elulemusele ei ole tavaliselt võimalik täpselt hinnata uuringuravile järgnevate teiste ravivõtete toimimise tõttu.

Esitame alljärgnevalt valiku olulisematest konverentsil esitatud uuringutulemustest, mis on saadud peamiselt III faasi juhuslikustatud uuringute põhjal. Esitatud töödes ilmnes mitmete uute efektiivsust näidanud onkoloogiliste ravimite esiletulek. Nii on vähktõve immuunravisse uue ravimirühmana tulemas **PD-1 (programmed death 1 protein) inhibiitorid**, mis stimuleerivad

tsütotoksiliste T-rakkude proliferatsiooni ja on näidanud paljulubavaid tulemusi varastes uuringutes kopsuvähi, melanoomi ja neeruvähi korral. Plenaarsessioonil esitati ka andmed uudse toimemehhanismiga rinnavähiravimi **T-DM1 (trastusumaab emtansiin)** kohta, mis pikendas haiguse progressioonivaba elulemust 6,4 kuult 9,6 kuuni, võrreldes metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi seniseks teise valiku ravistandardiks peetava kapetsitabiini ja lapatiniibi kombinatsiooniga (1). Ravimil on tulevikus suur potentsiaal nii HER2-positiivsete patsientide adjuvantraviks kui ka metastaatilise haiguse ravi esmavalikuks.

Kopsu epidermaalse kasvufaktori retseptorite (EGFR) mutatsiooniga metastaatilise adenokartsinoomi ravis pikendas uus ravim, ErbB retseptorite blokaatorina toimiv **afatiniib** progressioonivaba elulemust (11,1 vs. 6,9 kuud) võrrelduna keemiaravis seni kasutatud pemetrekseedi ja tsisplatiiniga (2).

Keemiaravi suhtes resistentse kolorektaalvähi ravis näitas uus multikinaasne inhibiitor **regorafeeniib** platseeboga võrreldes statistiliselt usaldusväärset üldise elulemuse pikendamist (6,6 vs. 5,0 kuud) (3). Sama ravim oli platseebost selgelt tõhusam ravimiresistentse gastrointestinaalse stromaaltuumori ravis (keskmine progressioonivaba elulemus 4,8 kuud võrreldes 0,9 kuuga platseebo korral) (4). Metastaatilise kolorektaalvähi ravi uuringud näitasid, et angiogeneesi inhibiitor **bevatsisumaab** parandab üldist elulemust, kui kasutada seda lisaks algsele ravile teise valiku ravimina kombinatsioonis keemiaraviga (11,2 kuud vs. 9,8 kuud ainult keemiaravi korral) (5). Bevatsisumaabi ja keemiaravi kombinatsioon jätkatuna pärast haiguse esmast progressiooni kujutab endast seetõttu sisuliselt

uut ravistandardit. Sihtmärkravimite potentsiaalse kombineerimise võimalust metastaatilise kolorektaalvähi korral näitas ka uuring, milles analüüsiti **erlotiniibi** mõju bevatsisumaabi säilitusravile keemiaravi järel: ravimite kombinatsioon näitas progressioonivaba elulemuse pikendamist 4,6 kuult 5,8 kuuni võrrelduna bevatsisumaabi monoraviga (6).

Onkuroloogia suuremad uudised olid seotud eesnäärme- ja neeruvähi raviga. Plenaarsessioonil tutvustati pikaajalise uuringu tulemusi, kus oli võrreldud **vahelduva ja püsiva hormoonravi** efekti metastaatilise eesnäärmevähi kliinilisele kulule. Uuringust selgus, et üldine elulemus on pikem püsiva ravi korral (5,8 vs. 5,1 aastat) (7). Vahelduva hormoonravi ainsaks eeliseks on elukvaliteedi paranemine ravivabal perioodil, kuid selle raviviisi soovitamisel on kriitilise tähtsusega patsiendi informeerimine alternatiivse skeemiga hormoonravi võimalusest. Pikaajalise uuringu lõpptulemuste analüüsi põhjal leidis kinnitust lokaalselt kaugelearenenud eesnäärmevähi ravis **samaaegse kiiritusravi ja hormoonravi** paremus võrrelduna üksnes hormoonraviga (surmarisk (HR) oli 0,70) (8). Eesnäärmevähi ravis kerkis uue hormoonravimina esile **ensalutamiid**, mis näitas seni parimaid tulemusi keemiaravi foonil progresseerunud kastratsiooniresistentse eesnäärmevähi 2. ja 3. valiku ravis. Nüüd selgus, et juhuslikustatud platseeborühmaga uuringus oli üldine elulemus ensalutamiidiga ravitute hulgas 5 kuud parem kui kontrollrühmas (9). Metastaatilise neeruvähi ravivalikusse lisandus uue ravimina **tivosaniib**, mille tulemusena uuritavate progressioonivaba elulemus pikenes sorafeniibiga võrreldes 9,6 kuult 14,7 kuuni (10).

Metastaatilise melanoomi raviks on viimaste aastate jooksul lisan-

dunud mitu uut ravimit ning konventsionaalsel pakuti neile lisa. Uue ravimi **dabrafeniibi** tõhusust võrreldi traditsioonilise keemiaravi standardiks peetava dakarbasiiniga BRAF V600E mutatsiooni sisaldava kaugelearenenud melanoomiga patsientidel ning selgus, et dabrafeniib pikendas progressioonivaba elulemust 2,7 kuult 5,1 kuuni (11). II faasi kliiniline uuring näitas ka dabrafeniibi efektiivsust melanoomi intrakraniaalsete metastaaside korral, sest intrakraniaalse ravivastuse määr oli 81% eelnevat kesknärvisüsteemiravi mittesaanute ja 89% ravi saanute seas. Teise uue ravimina pikendas MEK-inhibiitor **trametiinib** BRAF V600E mutatsiooni sisaldava melanoomiga patsientidel üldist ja progressioonivaba (4,8 vs. 1,4 kuud) elulemust võrreldes senise keemiaraviga (12). Juba 2011. aastal esitatud uuringu täiendatud andmed kinnitavad **vemurafeniibi** paremust dakarbasiini suhtes nii progressioonivaba elulemuse (6,9 vs. 1,5 kuud) kui ka üldise elulemuse pikendamisel (13,6 vs. 9,7 kuud) BRAF-mutatsiooniga melanoomipatsientidel (13). Sel ASCO kongressil anti onkoloogidele selge sõnum, et lähitulevikus on melanoomi raviot-

suste tegemisel võtmeroll kasvaja geeniprofiilil.

Munasarjavähi ravi uuringutes sai kinnitust **bevatsisumaabi** positiivne ravitoime, sest platinareesistentse munasarjavähi ravis pikendas bevatsisumaabi lisamine keemiaravile progressioonivaba elulemust 3,4 kuult 6,7 kuuni. Samuti on bevatsisumaabiga varem näidatud progressioonivaba elulemuse pikenemist, kui see on lisatud haiguse esimese valiku keemiaravile (14).

ALLIKAD

1. Blackwell KL, et al. Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane. Abstract LBA1.
2. Yang JC, et al. LUX-Lung3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. Abstract LBA7500.
3. Van Cutsem E, et al. Phase III CORRECT trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC). Abstract 3502.
4. Demetri GD, et al. Randomized phase III trial of regorafenib in patients (pts) with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumor (GIST) progressing despite prior treatment with at least imatinib (IM) and sunitinib (SU): GRID trial. Abstract LBA10008.
5. Arnold D, et al. Bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with BEV plus CT: Results of a randomized phase III intergroup study (TML study). Abstract CRA3503.
6. Tournigand C, et al. Bevacizumab (Bev) with or without erlotinib as maintenance therapy, following induction first-line chemotherapy plus Bev, in

patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Efficacy and safety results of the International GERCOR DREAM phase III trial. Abstract LBA3500.

7. Hussain M, et al. Intermittent (IAD) versus continuous androgen deprivation (CAD) in hormone sensitive metastatic prostate cancer (HSM1PC) patients (pts): Results of S9346 (INT-0162), an international phase III trial. Abstract 4.
8. Mason MD, et al. Final analysis of intergroup randomized phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) plus radiation therapy (RT) in locally advanced prostate cancer (CaP) (NCIC-CTG, SWOG, MRC-UK, INT: T94-0110). Abstract 4509.
9. De Bono JS, et al. Primary, secondary, and quality-of-life endpoint results from the phase III AFFIRM study of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor. Abstract 4519.
10. Motzer RJ, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with advanced renal cell carcinoma: Results from a phase III randomized, open-label, multicenter trial. Abstract 4501.
11. Huschild A, et al. Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAFV600E-mutated melanoma. Abstract LBA8500.
12. Robert C, et al. METRIC phase III study: Efficacy of trametinib (T), a potent and selective MEK inhibitor (MEKi), in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), compared with chemotherapy (C) in patients (pts) with BRAFV600E/K mutant advanced or metastatic melanoma (MM). Abstract LBA8509.
13. Chapman PB, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. Abstract 8502.
14. Pujade-Lauraine E, et al. AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). Abstract LBA5002.

Peeter Padrik – TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik
Anneli Elme, Helis Pokker,
Kadri Putnik – PERHi hematoloogia-onkoloogia kliinik
peeter.padrik@kliinikum.ee