

Onkoloogia

Ameerika Kliinilise Onkoloogia Ühingu aastakonverents 2013

Ameerika Kliinilise Onkoloogia Ühingu ASCO järjekordne aastakonverents toimus 31.05.–04.06.2013 Chicagos. Sellel esitleti uuemaid erialaseid uuringutulemusi, millest nii mõnigi muudab edasist ravipraktikat. Tegemist on üleilmses ulatuses suurima onkoloogiakonverentsiga, millel osales üle 30 000 spetsialisti kogu maailmast. Onkoloogias on kasvaja elundipõhine käsitus muutunud üha enam individualiseeritaks sõltuvalt kasvaja patohistoloogiast, molekulaarbioloogilistest näitajatest ja kliinilisest levikust. Teatud kasvajate molekulaarset alatüüpi saab hinnata geenitestide abil, mille tulemusi rakendatakse üha enam igapäevasesse ravipraktikasse. Eri valdkondade võimaluste ühendamine onkoloogias („to build bridges“) oli tänavuse konverentsi läbiv ideoloogia. Konverentsil esitati üle 5000 teadustöö tulemus, mille kokkuvõtted on saadaval veebiaadressil <http://meetinglibrary.asco.org/abstracts>. Järgnevalt on esitatud valik olulisematest uuringutulemustest kasvajapaikmete kaupa.

Radioaktiivsele joodiravile allumatu kilpnäärmevähi (lokaalselt levinud või metastaatilise) ravis pikendas erinevate kinaaside inhibiitor sorafenii uuritutel progressioonivaba elulemuse 5 kuud (10,8 versus 5,8 kuud, $p = 0,0001$) (1).

Orofarüngealse lamerakulise kasvaja üheks põhjustajaks on inimese papilloomiviirus (HPV), mille puhul esineb organismis valgu p16 väljendumus, kuid HPV mitte kandjatel p16 ei esine. p16 on seega kasutatav surrogaatmarkerina HPV määramiseks ja seostub haiguse parema prognoosiga. Mitteeorofarüngeaalsete kasvajate (hüpopaarünksis ja kõris) puhul on HPV esinemine harv, kuid uuring näitas, et ka

nende puhul on p16 prognostiline biomarker ja ennustab esinemise korral paremaid ravitulemusi (2).

Multiformse glioblastoomi praegune standardravi sisaldab kiiritusravi ühes samaaegse ja sellele järgneva temosolomiidi kasutamisega. Plenaarsessioonil esitleti standardravile bevatsisumaabi lisamise mõju. Bevatsisumaab on monoklonaalne antikeha, mis seostub vaskulaarse endoteeli kasvufaktoriga ning häirib kasvajarakkude vaskularisatsiooni ja angiogeneesi. Uuringus sai kontrollrühm standardravile lisaks platseebot, võrdlusrühm aga bevatsisumaabi. Uuringurühmade liikmete üldises elulemuses olulist erinevust ei olnud (vastavalt 16,1 versus 15,7 kuud ($p = 0,11$)), kuid progressioonivaba elulemuse oli pikem bevatsisumaabirühmas (7,3 versus 10,7 kuud, $p = 0,004$). Seega ei paranda bevatsisumaabi lisamine raviskeemi patsientide üldist elulemust, küll aga pikendab nende progressioonivaba elulemust (3).

Arengumaades on emakakaelavähk naistel peamine pahaloomuline kasvaja ning ka juhtiv nendest haigustest tingitud surma põhjus. Arengumaades ei ole emakakaelavähi varane tsütoloogiline sõeluring sageli kättesaadav majanduslikel põhjustel. Konverentsil tutvustati Indias tehtud uuringut skriiningu alternatiivina äädikhappetesti kasutamist emakakaelavähi varaseks visuaalseks diagnostikaks, millega õnnestus vähendada emakakaelavähi suremust kontrollrühmaga võrreldes 31% ($p = 0,003$). Äädikhappetest on kergesti tehtav, sellega saaks igal aastal ennetada 22 000 emakavähisurma Indias ja 72 600 kõigis arengumaades kokku. Selle uuringu tulemuste esitamine pälvis konverentsil suurima aplausi (4). Retsidiveerunud või metastaatilise emakakaelavähi standardkeemiaravile bevatsisumaabi lisamine

parandas uuritute üldist elulemust 4 kuud. Tegemist on kliiniliselt ja statistiliselt oluliste tulemustega, mis muudavad senist ravipraktikat selle vähipaikme puhul. Ainult keemiaraviga oli selliste haigete keskmine elulemus 13,3 kuud, bevatsisumaabi lisamine raviskeemi pikendas seda 17 kuuni (5).

Rinnavähi raviuendustest äratas enam tähelepanu uuring aTTom, millega soovitatakse pikendada adjuvantset hormoonravi viielt aastalt kümnele. Östrogeenireseptori suhtes positiivse rinnavähi adjuvantne hormoonravi tamoksifeeniga kestab praegu 5 aastat ning see vähendab retsidiive kolmandiku võrra. Uuringu 15 aasta pikkuse jälgimisperioodi jooksul leiti retsidiive järgmiselt: 32%-l ravimi 5 aasta pikkusel tarvitamisel ja 28%-l ravimi 10 aasta pikkusel tarvitamisel ($p = 0,003$). Suremus rinnavähi tõttu oli uuringurühmades vastavalt 24% ja 21%. Retsidiivide vähenemine sõltub ajast: pikem hormoonravi on oluline retsidiivide vähenemisel pärast 7. aastat ning mõjutab rinnavähi suremust ka peale 10. aastat. Tamoksifeeni võtmisega kasvab kõrvaltoimena paraku endomeetriumi vähi risk, mis pikema ravi korral oli 2,2 : 1, kuid suremus endomeetriumi vähi oli siiski väike. Pikendatud hormoonravi on mõeldud eelkõige suurema retsidiiviriskiga haigetele (6). Rinnavähi adjuvantse kiiritusravi osas võis olulisimaks pidada III faasi juhuslikustatud uuringu tulemusi, kus võrreldi aksillaarset lümfadenektoomiat ja aksillaarset kiiritusravi kasvajalise vahimeeslümfisõlme esinemise korral. Uuring tõestas nii kirurgia kui ka kiiritusravi korral head ja võrreldavat lokaalset ja regionaalset kontrolli haiguse üle, sest uuringurühmades ei esinenud üldise- ja haigusvaba elulemuse statistiliselt olulist erine-

vust. Märkatavalt vähem esineb aga käel lümfödeemi aksillaarse kiiritusravi korral. Lümfödeemi oli 1. aastal kirurgia korral 40%, samas kiiritusravi puhul 22% ($p = 0,0001$), 5. aastal vastavalt 28% ning 14% ($p = 0,0001$). Lümfiturse käel on oluline elukvaliteeti mõjutav ravi kõrvaltoime (7). Selektiivne imetajate rapamütsiini märklaua inhibiitor everoliimus parandab progressioonivaba elulemust lokaalselt levinud või metastaatilistel bevatsisumaabi-resistentsetel HER2-positiivse rinnavähiga haigetel. Üldise elulemuse andmed ei ole veel kättesaadavad, kuid everoliimuse kliiniline kasu on siiski väikene. Kõik haiged olid varem saanud ravi taksaanidega ning uuringus lisati vinorelbiinile everoliimus või platseebo. Uuritute progressioonivaba elulemus everoliimusega oli 7,00 kuud võrreldes 5,78 kuuga platseebo kasutamisel ($p = 0,0067$) (8).

Kopsuvähi ravi puhul rõhutati, et ravivalikud peavad põhinema kasvaja histoloogilistel ja molekulaarpatoloogilistel analüüsidel. EGFR ja ALK geenide mutatsioonide molekulaarsed testid on vajalikud lokaalselt levinud ja metastaseerunud adenokartsinoomide korral. Uue raviskeemina esitleti metastaatilise ja lokaalselt levinud mitteväikerakulise kopsuvähi ravis pärast 1. rea ravi järgset progresseerumist dotsetakseelile nintedaniibi lisamist. Nintedaniib pikendab haigete progressioonivaba elulemust sõltumata kasvaja histoloogilisest alatüübist ning üldist elulemust adenokartsinoomide korral (9).

Resetseeritavate maksametastasidega kolorektaalvähi korral uuriti perioperatiivse või postoperatiivse

keemiaravi skeemi FOLFOX6 (kombinatsioonravi leukovoriini, fluoro-uratsiili ja oksaliplatiiniga) mõju, kui sellele lisati tsetuksimaab. Selgus, et niisugune ravikombinatsioon annab KRAS-geeni mutatsioonita haigetel oluliselt lühema progressioonivaba elulemuse kui FOLFOX6 üksinda (13,8 kuud *versus* 20,2 kuud, $p < 0,03$). Ka keskmine üldine elulemus oli tsetuksimaabi saajatel lühem ($p = 0,16$) (10).

Metastaatilise pankreasevähi ravis gemtsitabiinile nab-paklitakseeli lisamine annab statistiliselt olulise paranemise üldise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse osas ning selline ravi on hästi talutat. Üldine elulemus nab-paklitakseeli ja gemtsitabiiniga oli 8,5 kuud ja ainult gemtsitabiiniga 6,7 kuud ($p = 0,000015$). Tegemist on olulise pankreasevähi ravipraktikat muutva tulemusega. Nab-paklitakseel on nanoosakestena seotud albumiiniga, mis soodustab ravimi transportimist endoteliaalsetesse rakkudesse, ja paklitakseel akumuleerub tuumori piirkonda paremini tänu albumiini siduvale tsüsteiinirikka happelisele valgule (11).

Suure riskiga eesnäärmevähi (kasvaja ekstrakapsulaarse haaratusega, Gleasoni skoor 8–10, PSA väärtusega > 20 ng/ml) puhul on haigete kiiritusravi ühes pikaajase androgeendepriivatsioonraviga standardravi, kuid optimaalse hormoonravi kestus ei ole siiani selge. Probleemi lahendamiseks tehti uuring, mille käigus said haiged hormoondepriivatsiooni 36 või 18 kuud. Nende 6,5 aasta pikkune jälgimisperiood näitas, et hormoonravi aega saab vähendada 36 kuult 18-le ilma ravitulemuste halvenemiseta, kuid samas paraneb haigete elukvaliteet (12).

ALLIKAD

1. Brose MS, et al. Sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: The phase III DECISION trial. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl):abstr 4.
2. Chung CH, et al. p16 expression as a human papillomavirus (HPV)-independent prognostic biomarker in non-opharyngeal squamous cell carcinoma (non-OPSCC). *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl):abstr 5580.
3. Gilbert MR, et al. RT020825: Phase III double-blind placebo-controlled trial evaluating bevacizumab (Bev) in patients (Pts) with newly diagnosed glioblastoma (GBM). *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl):abstr 1.
4. Shastri SS, et al. Effect of visual inspection with acetic acid (VIA) screening by primary health workers on cervical cancer mortality: a cluster randomized controlled trial in Mumbai, India. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl):abstr 2.
5. Tewari KS, et al. Incorporation of bevacizumab in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer: A phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl):abstr 3.
6. Gray RG, et al. aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(Suppl):abstr 5.
7. Rutgers EJ, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: Final analysis of the EORTC AMAROS trial (10981/22023). *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl):abstr LBA1001.
8. Regan OR, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of daily everolimus plus weekly trastuzumab and vinorelbine in trastuzumab-resistant, advanced breast cancer (BOLERO-3). *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl):abstr 505.
9. Reck M, et al. Nintedanib (BIBF 1120) plus docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line chemotherapy: LUME Lung 1, a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl):abstr LBA8011.
10. Primrose JN, et al. A randomized clinical trial of chemotherapy compared to chemotherapy in combination with cetuximab in k-RAS wild-type patients with operable metastases from colorectal cancer: The new EPOC study. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl):abstr 3504.
11. von Hoff DD, et al. Randomized phase III study of weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas (MPACT). *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl 34):abstr LBA148.
12. Nabid A, et al. Duration of androgen deprivation therapy in high-risk prostate cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl):abstr LBA4510.



Kersti Kallak –
TÜ Kliinikumi
hematoloogia-
onkoloogia
kliinik
kersti.kallak@
kliinikum.ee