

# Onkoloogia

## AMEERIKA KLIINILISE ONKOLOOGIA ÜHINGU 50. AASTAKONVERENTS

Sel aastal tähistas suurim onkoloogia teaduskonverents – Ameerika Kliinilise Onkoloogia Ühingu (ASCO) aastakonverents – 50. aastapäeva. Sel puhul tehti ka tagasivaated suurimate kasvaja paikmete ravi arengule selle perioodi jooksul. 50 aastaga on onkoloogia tundmatuseni muutunud ja oluliselt arenenud, kuid samas on jäänud piisavalt lahendamata probleeme järgmiseks 50 aastaks. Suurt hulka pahaloomulisi kasvajaid ei suuda inimkond senini vältida või välja ravida.

Aastakonverentsile oli esitatud üle 5000 uurimuse, millest on alljärgnevalt püütud teha valik kliinilist praktikat muutvatest ja ka mõnest senist praktikat kinnitavast uuringust sagedasemate kasvaja paikmete korral, näidates ka mõnda paljulubavat arengutendentsi.

### Eesnäärmevähk

Üks olulisemaid kliinilist praktikat muutev ettekanne käsitles metastaatilise eesnäärmevähi esmavaliku ravi. III faasi juhuslikustatud uuringus E3805 võrreldi senist standardravi androgeeni blokeeriva hormoonraviga ja uuendusena kemohormoonraviga VÖI uuringus E3805 võrreldi omavahel senist standardravi ehk androgeeni blokeerivat hormoonravi ja uuendusena kemohormoonravi, kus kohe lisatakse keemiaravi dotsetakseeli näol. Kemohormoonravi näitas olulist keskmise elulemuse mediaani pikennemist: 57,6 *versus* 44,0 kuud (*hazard ratio* (HR) 0,47;  $p = 0,0003$ ) (1). Ravitulemuste paranemine oli sealjuures eriti märgatav ulatusliku metastaseerumise korral, kus elulemus paranes 17 kuud (49,2 *versus* 32,2 kuud; HR 0,60;  $p = 0,0006$ ). Seega tuleks edaspidi kõigil

ulatuslikuma metastaseerumise eesnäärmevähi patsientidel kaaluda kohest keemiaravi lisamist dotsetakseeliga lisaks tavapärasele hormoonravile. Eesti oludes, kus valdavalt ravivad neid patsiente esmalt hormoonraviga uroloogid, tähendab see, et kõik vastavad raviotsused tuleks teha uroloogide ja onkoloogide ühiskonsiiliumi korras.

### Rinnavähk

Aromataasi inhibiitorid on olnud tavapäraselt eelistatud adjuvantseks hormoonraviks postmenopausis hormoonposttiivse rinnavähiga patsientidel. Juhuslikustatud uuringutes TEXT ja SOFT selgitati nende (konkreetselt eksemestaani) kasutamise tõhusust premenopausis patsientidel kombinatsioonis munasarjade funktsiooni supressiooniga võrreldes senise standardravi ehk tamoksifeenraviga (2). Eksemestaani koos munasarjade funktsiooni pärssimisega parandas statistiliselt oluliselt keskmist haigusvaba elulemust võrreldes tamoksifeeniga (5 aasta haigusvaba elulemus 91,1 *versus* 87,3%; HR = 0,72; 95% usaldusvahemik (uv) 0,60–0,86;  $p = 0,0002$ ) (2). Seega tuleks edaspidi ühe ravi võimalusena kaaluda eksemestaani ja munasarjade supressiooni kombinatsiooni varase rinnavähiga premenopausis patsientidel.

Teisalt, enneaegne menopaus koos fertiilsuse kadumisega on olnud üks ebameeldivaid adjuvantse keemiaravi kõrvaltoimeid premenopausis varase rinnavähiga patsientidel, eriti kui on tegemist hormoonnegatiivsete kasvajatega, mil hormonaalne toime raviefektis rolli ei mängi. Juhuslikustatud uuringus POEMS-SWOG S0230 analüüsiti varase menopausi vältimise võimalusi, lisades keemiaravile LHRH-analoogi gosereliini just hormoonnegatiivsete kasvajatega patsientidel (3). Uuring näitas, et

gosereliini kasutamine 4 süstena vähendas enneaegse menopausi tekke riski (8 *versus* 22%, HR 0,30;  $p = 0,04$ ). Suurem oli ka ravijärgsete raseduste arv (21 *versus* 11%;  $p = 0,03$ ) (3). Seega tuleks gosereliini kasutamise võimalust varase menopausi vältimise aspektist arutada kõigi premenopausis hormoonnegatiivse varase rinnavähiga patsientidega.

Skeletimetastaasidega rinnavähi ravikompleksi üks komponent on bisfosfonaatravi zoledroonhappega, mille standardmanustamine on 3–4 nädalaste intervallidega. Juhuslikustatud uuringus OPTIMIZE-2 võrreldi, kas pärast 1-aastast ravi-perioodi võiks zoledroonhapet kasutada harvem – iga 12 nädala järel (4). Uuring näitas, et pikema intervalliga ravi ei ole halvem – skeletiga seotud tüsistuste arv ei suurenenud (22,0% *versus* 23,2%;  $p = 0,0724$ ) – ning see annab võimaluse nii patsientide kui ka kulude säästmiseks.

HER-2-positiivse varase rinnavähi adjuvantravi standardkompleks sisaldab bioloogilist ravi trastuzumaabiga. Ulatusliku 8381 patsienti kaasanud ALTTO kliinilise uuringu tulemusi oli huviga oodatud. Uuringus analüüsiti, kas teise HER2 retseptori blokaatori – lapatiniibi – lisamine parandab ravitulemusi (5). Keskmise 4,5 aasta pikkune jälgimis-periood näitas, et ei samaaegne ega järjestikune lapatiniibi lisandamine vähendanud statistiliselt tõepäraselt haiguse taastekke määra, mistõttu standardraviks jääb endiselt keemiaravi ja trastuzumaabi kombinatsioon.

Ulatuslikus 80 000 patsiendi andmeid kasutanud retrospektiivses analüüsis selgitati rasvtõve mõju varase rinnavähi ravitulemustele (6). Ülekaalulisusele viitav kehamassi indeks korreleerus halvema elulemusega premenopausis hormoonretseptorpositiivsete kasvajatega patsientidel ( $p < 0,00001$ ). Seega

tuleb just sellele patsiendirühmale eriti rõhutada kehakaalu vähendamise ja kontrolli all hoidmise ning füüsilise aktiivsuse vajalikkust.

## Jämesoolevähk

Metastaatilise jämesoolevähi ravis on lisaks keemiaravile kasutusel monoklonaalsed antikehad bevatsizumaab ja tsetuksimaab, mille optimaalne kasutusviis on aga mõneti ebaselge. CALGB/SWOG 80405 uuringus võrreldi otseselt nende efektiivsust lisatuna keemiaravi eri skeemidele (FOLFIRI või FOLFOX6) mittemuteerunud KRAS geeniga kasvajate korral (7). Mõlema ravimi kombinatsioonid keemiaraviga näitasid samasugust mõju patsientide elulemusele, ei esinenud olulisi erinevusi üldises ega progressioonivabas elulemuses: üldise elulemuse mediaan bevatsizumaabi kombineerimisel keemiaraviga oli 29,04 kuud *versus* 29,93 kuud tsetuksimaabi ja keemiaravi kombinatsioonil (HR = 0,92; p = 0,34). Uuring näitas ka, et nii FOLFOX kui ka FOLFIRI on sobivad raviskeemid kombinatsioonis bevatsizumaabi ja tsetuksimaabiga.

## Kesknärvisüsteemi kasvajak

Uuringu RTOG 9802 varased tulemused näitasid, et prokarbasiini, CCNU ja vinkristiini kombineeritud keemiaravi lisamine diferentseerunud (*low-grade*) glioomi kiiritusravile parandas progressioonivaba, kuid mitte üldelulemust. ASCO konverentsil avaldatud pikaajalisemad andmed näitasid aga ka olulist üldise elulemuse paranemist kombinatsioonraviga (13,3 *versus* 7,8 aastat, p = 0,03; HR = 0,59) ja pikemat progressioonivaba elulemust (10,4 *versus* 4,0 aastat, p = 0,002; HR=0,50) (8), mistõttu seda käsitlust tuleb selgelt pidada standardraviks.

## Melanoom

Melanoomi medikamentoosset ravis on toimumas olulised muudatused. Suure riskiga III staadiumiga melanoomi adjuvantravis näitas EORTC 18071/CA 184-029 uuringu

põhjal monoklonaalne antikeha ipilimumaab 9kuulist retsidiivivaba elulemuse pikemist esmase tulemusnäitajana võrreldes platseeboga: 26,1 *versus* 17,1 kuud (HR = 0,75; p = 0,003) (9). Ipilimumaab on juba üks valikravisid metastaatilise melanoomi korral, tema kasutuselevõtt Eestis on probleemne aga ülikõrge hinna tõttu.

Täiendavalt on viimase näidustuse korral uuritud ka ipilimumaabi kombinatsiooni teise monoklonaalse antikeha nivolumaabiga. See kombinatsioon näitas ASCO-I I faasi uuringu tulemusel selle raske haigusseisundi ravis paljulubavaid tulemusi: 1 ja 2 aasta elulemus vastavalt 85% ja 79% (10). Loomulikult on vajalikud selle kombinatsiooni korral aga täiendavad juhuslikustatud uuringud.

## Uued ravimid kliinilise praktikasse

ASCO konverentsil avaldatud uurinutulemustes toodi esile mitmeid uusi ravimeid või ravikombinatsioone kliiniliseks kasutuseks.

Metastaatilise mitteväikerakkopsuvähi ravis näitas monoklonaalse antikeha ramutsirumaabi lisamine senisele standardravile dotsetakseeliga väikest, kuid statistiliselt olulist üldise elulemuse paranemist: 10,5 *versus* 9,1 kuud (HR 0,857; 95% uv 0,75–0,98; p = 0,0235) (11).

Resistentse või retsidiiveerunud kroonilise lümfotsütaarse leukeemia ravis näitas ravim ibrutiniiib üldise elulemuse paranemist võrreldes ofatumumaabraviga (HR 0,434; 95% uv 0,238–0,789; p = 0,0049) (12).

Uus sihtmärkravim lenvatiniib vähendas haiguse progresseerumist 14,7 kuu võrra radiojoodresistentse kilpnäärmevähi ravis võrreldes platseeboga: progressioonivaba elulemuse mediaan 18,3 kuud (95% uv 15,1– mitte hinnatav) *versus* 3,6 kuud (95% uv 2,2–3,7) (13).

Antiangiogeense ravimi tsediraaniibi ja PARP-inhibiitori olapariibi kombinatsioon parandas oluliselt (8 kuud) progressioonivaba elulemust

retsidiivse munasarjavähi korral võrreldes olapariibi monoraviga (17,7 *versus* 9,0 kuud; HR 2,9; 95% uv 1,5–5,6; p = 0,001), andes sellega uue ravikombinatsiooni selle raske haiguse raviks (14).

ASCO konverentsi materjalides avaldati allkirjutanu osalusel toimunud retrospektiivse populatsioonipõhise uuringu andmed, s.t analüüs uute ravimite kasutuselevõtu tõhususest metastaatilise neerurakk-kartsinoomi ravis Eestis (15). Enne 2008. aastat oli sellel näidustusel kasutusel üksnes interferoon-alfa monoravi, 2008.–2009. aastal lisandusid märklaudravimitena sorafeniib, sunitiniib, temsiroliimus ning interferooni ja bevatsizumaabi kombinatsioon. Võrreldi kahe rühma patsientide ravitulemusi: interferooni monoravi *versus* interferoon koos järgnevate märklaudravidega või uued ravimid eraldi kasutatuna. Analüüs näitas, et uute ravimite kasutuselevõtuga paranes oluliselt üldine elulemus: 0,67 aastalt (95% uv 0,57–0,76) 2,18 aastale (1,70–2,94); 1, 2 ja 3 aasta elulemus oli vastavalt 33%, 18% ja 10% võrreldes uute ravimite 74%, 55% ja 40%-ga (15). Need ravimutused on pikendanud oluliselt Eesti patsientide elu ka kaugelearenenud kasvajate korral ning tegemist on seega märkimisväärse neerurakk-kartsinoomi ravi paranemisega.

## KIRJADUS

1. Sweeney C, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger MA, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. ASCO eeting Abstracts. 2014;32(15\_suppl):LBA2.
2. Pagani O, Regan MM, Walley B, Fleming GF, Colleoni M, Langl, et al. Randomized comparison of adjuvant aromatase inhibitor (AI) exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) vs tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): Joint analysis of IBCSG TEXT and SOFT trials. ASCO Meeting Abstracts. 2014;32(15\_suppl):LBA1.
3. Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, Boyle FM, Hitre E, Porter DJ, et al. Phase III trial (Prevention of Early Menopause Study [POEMS]-SWOG S0230) of LHRH analog during chemotherapy (CT) to reduce ovarian failure in early-stage, hormone receptor-negative breast cancer: An international intergroup trial of SWOG, IBCSG, ECOG, and CALGB (Alliance). ASCO Meeting Abstracts. 2014;32(18\_suppl):LBA505.
4. Hortobagyi GN, Lipton A, Chew HK, Gradishar WJ, Sauter NP, Mohanlal RW, et al. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with

- bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial. ASCO Meeting Abstracts. 2014;32(18\_suppl):LBA9500.
5. Piccart-Gebhart MJ, Holmes AP, Baselga J, De Azambuja E, Dueck AC, Viale G, et al. First results from the phase III ALTT0 trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T->L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). ASCO Meeting Abstracts. 2014;32(15\_suppl):LBA4.
  6. Pan H, Gray RG, on behalf of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of obesity in premenopausal ER+ early breast cancer: EBCTCG data on 80,000 patients in 70 trials. ASCO Meeting Abstracts. 2014;32(15\_suppl):503.
  7. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, Innocenti F, Mahoney MR, O'Neil BH, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCR). ASCO Meeting Abstracts. 2014;32(15\_suppl):LBA3.
  8. Buckner JC, Pugh SL, Shaw EG, Gilbert MR, Barger G, Coons S, et al. Phase III study of radiation therapy (RT) with or without procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) in low-grade glioma: RTOG 9802 with Alliance, ECOG, and SWOG. ASCO Meeting Abstracts. 2014;32(15\_suppl):2000.
  9. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: Initial efficacy and safety results from the EORTC 18071 phase III trial. ASCO Meeting Abstracts. 2014;32(18\_suppl):LBA9008.
  10. Sznol M, Kluger HM, Callahan MK, Postow MA, Gordon RA, Segal NH, et al. Survival, response duration, and activity by BRAF mutation (MT) status of nivolumab (NIVO, anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) and ipilimumab (IPI) concurrent therapy in advanced melanoma (MEL). ASCO Meeting Abstracts. 2014;32(18\_suppl):LBA9003.
  11. Perol M, Ciuleanu T-E, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksol T, et al. REVEL: A randomized, double-blind, phase III study of docetaxel (DOC) and ramucirumab (RAM; IMC-1121B) versus DOC and placebo (PL) in the second-line treatment of stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) following disease progression after one prior platinum-based therapy. ASCO Meeting Abstracts. 2014;32(18\_suppl):LBA8006.
  12. Byrd JC, Brown JR, O'Brien SM, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Randomized comparison of ibrutinib versus ofatumumab in relapsed or refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: Results from the phase III RESONATE trial. ASCO Meeting Abstracts. 2014;32(18\_suppl):LBA7008.
  13. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. A phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of lenvatinib (E7080) in patients with 131I-refractory differentiated thyroid cancer (SELECT). ASCO Meeting Abstracts. 2014;32(15\_suppl):LBA6008.
  14. Liu J, Barry WT, Birrer MJ, Lee J-m, Buckanovich RJ, Fleming GF, et al. A randomized phase 2 trial comparing efficacy of the combination of the PARP inhibitor olaparib and the antiangiogenic cediranib against olaparib alone in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. ASCO Meeting Abstracts. 2014;32(18\_suppl):LBA5500.
  15. Jurgens H, Tiigi R, Ojamaa K, Pokker H, Innos K, Padrik P. A population-based analysis of changes in therapy

of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). ASCO Meeting Abstracts. 2014;32(15\_suppl):e15586.

Kõik refereeritud uuringute lühikokkuvõtted on kättesaadavad kongressimaterjalide kogumikus <http://meetinglibrary.asco.org/subcategories/2014%20ASCO%20Annual%20Meeting>.

#### HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autori osalemist konverentsil toetas Roche Eesti OÜ.



**Peeter Padrik** –  
Tartu Ülikooli  
Kliinikumi  
hematoloogia-  
onkoloogia  
kliinik, Tartu  
Ülikooli  
hematoloogia-  
onkoloogia  
kliinik  
[peeter.padrik@kliinikum.ee](mailto:peeter.padrik@kliinikum.ee)

## Väheliikuv eluviis ja vähki haigestumise risk

Hinnanguliselt on tänapäeva inimese päevasest ajast kuni 60% sisustatud liikumist ja füüsilist aktiivsust mittenõudva tegevusega. Lisaks vähest liikumist nõudvale kutsetööle on praegusaja inimesed füüsiliselt vähe aktiivsed ka vabal ajal. Märkimisväärne osa päevast veedetakse autos, bussis, televiisori ees või kaardilauas istudes. On andmeid, et televiisorit vaadates näksib suur osa inimesi kaloririkast toitu. Vähesed füüsilise tegevuse negatiivne mõju kardiovaskulaarsele tervisele on leidnud kinnitust rohkearvulistest uuringutes. Vähe on andmeid selle mõju kohta vähki haigestumise riskile. Seniste uuringute andmeid

suurendab füüsiliselt väheaktiivne eluviis vähki haigestumise riski ja aktiivne füüsiline tegevus vähendab seda riski.

USA Vähiinstituudi ajakirjas avaldati metaanalüüs füüsiliselt väheaktiivse eluviisi ja vähki haigestumise seoste kohta. Analüüsiti rahvusvahelistes andmebaasides kuni 2014. aastani avaldatud 43 uuringu andmeid, kuhu olid koondatud 68 936 vähki haigestumise juhtu.

Ilmnes, et füüsiliselt väheaktiivne eluviis suurendab jämesoolevähki haigestumise sagedust (riskisuhe 1,54) ning endomeetriumi vähki haigestumise sagedust (riskisuhe 1,66). Samuti oli väheaktiivse eluviisiga isikutel kasvanud kopsuvähki haigestumise oht (riskisuhe 1,21). Ei

ilmnenud seost füüsilise aktiivsuse ega rinna-, pärasoole-, munasarja-, eesnäärme-, mao-, söögitoru-, munandi- ning neeruvähki haigestumise vahel.

Uuringust ilmnes, et füüsiliselt väheaktiivne eluviis suurendab vaid mõnede paikmete korral vähki haigestumise riski. Autor seostab jämesoole- ja endomeetriumi vähki haigestumise riski tõusu füüsiliselt väheaktiivsetel isikutel sellisest eluviisist tingitud ülekaalulisusega ning sellest omakorda põhjustatud D-vitamiinivähesusega organismis.

#### REFEREERITUD

Schmid D, Leitzmann MF. Television viewing and time spent sedentary in relation to cancer risk: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2014;106:dju098(7).