

Micaela Hernberg, Siru Mäkelä ja Pia Vihinen

## Edenneen melanooman uusiutuva lääkehoito

Paikallisen ihomelanooman hoito perustuu leikkaukseen. Ennuste on yleensä erittäin hyvä, yhdeksän kymmenestä potilaasta parantuu pysyvästi. Jos emokasvaimen paksuus on yli 4 mm tai todetaan etäpesäkkeitä emokasvaimen lähialueen imusolmukkeissa, taudin uusiutumisriski on merkittävä. Laajemmin levinneeseen melanoomaan ei ole aikaisemmin ollut tutkitusti ennustetta parantavaa hoitoa, mutta nyt uusilla täsmälääkkeillä tai immunologisilla hoidoilla voidaan lisätä potilaiden elinaikaa ja yksittäistapauksissa jopa parantaa heidät pysyvästi. Puolella ihomelanoomista löydettävä *BRAF*-geenin mutaatio on tuonut niiden hoitoon *BRAF*:n estäjät. Mahdollisuus T-solujen aktiivisuuden säätelyyn on luonut aivan uudenlaisen syövän hoitomahdollisuuden, aktiivisen immuunihoidon, jossa käytetään T-solujen pintarakenteisiin suunnattuja vasta-aineita.

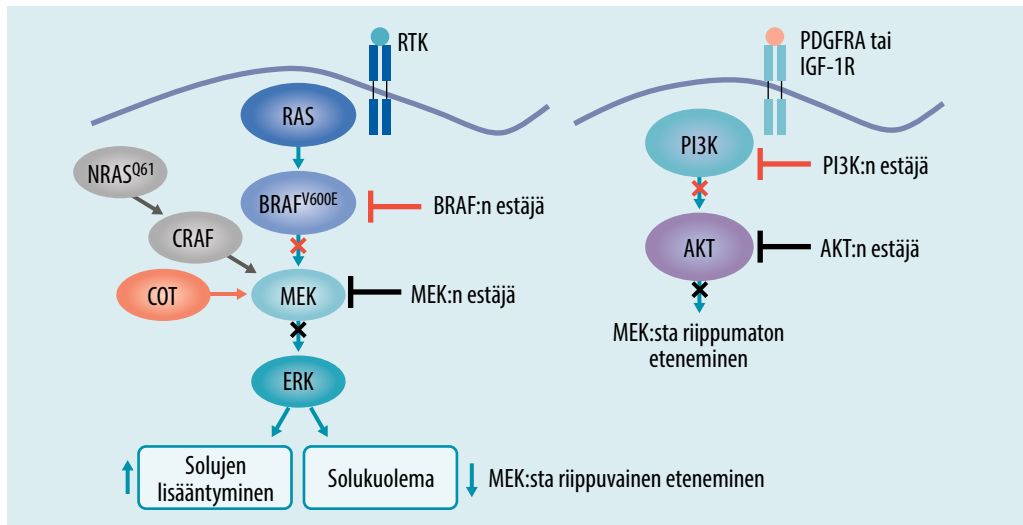
Ihomelanooman ilmaantuvuus Suomessa on kymmenessä vuodessa lähes kaksinkertaistunut ja lisääntyy edelleen. Vuonna 2013 Suomessa todettiin yli 1 400 uutta melanoomatapausta, ja ilmaantuvuuden odotetaan lisääntyvän. Puolet kaikista melanoomaan sairastuneista on alle 65-vuotiaita. Potilasmäärien nopean lisääntymisen arvellaan johtuvan väestön vanhenemisesta ja vuosien altistumisesta auringon ultravioletisäteilylle. Kuolleisuus melanoomaan ei Suomessa ole merkittävästi lisääntynyt, mikä johtunee taudin varhaisesta toteamisesta ja pinnallisen melanoomatyyppin yleisyydestä ([www.cancerregistry.fi](http://www.cancerregistry.fi)).

Suurin osa todetuista melanoomista on tyypiltään pinnallisesti kasvavia ja hyväennusteisia. Jos melanooma on pinnallinen, haavautumaton ja alle millimetrin paksuinen, sairastuneista yli 90 % on elossa viiden vuoden kuluttua diagnoosista. Kaikista potilaista viiden vuoden kuluttua on elossa 85 % (1). Paikallisen ihomelanooman ensisijainen hoito on aina diagnostisen biopsian tai leikkauksen jälkeen arven täydentävä leikkaus. Vartijaimusolmuketutkimuksella selvitetään leviäminen paikallisiin imusolmukkeisiin, ja se tehdään potilaille,

joiden melanooma on paksumpi kuin 1,0 mm (2). Metastaasin löytymisen todennäköisyys vartijaimusolmukkeesta on 5 % alle 1 mm:n, 25 % 1–4 mm:n ja 60 % yli 4 mm:n paksuisissa melanoomissa. Kasvaimen haavauma ja suuri mitoosi-indeksi (yli 1/mm<sup>2</sup>) viittaavat myös paikallisten imusolmukemetastaasien mahdollisuuteen. Siksi vartijasolmuketutkimusta harkitaan myös, jos alle 1 mm:n melanoomasta löytyy näitä ennustetekijöitä (1).

### Solunsalpaajahoito

Levinnyttä melanoomaa sairastavien potilaiden elinajan odote on tähän saakka ollut varsin huono. Hoitovaihtoehtoja on ollut käytettävissä hyvin rajallisesti. Solunsalpaajista tehokaimmat ovat dakarbatsiini (DTIC) ja sen suun kautta otettava sukulaisaine temotsolomidi, joka läpäisee veri-aivoesteen erittäin hyvin. Hoitovasteita saadaan 10–15 %:ssa tapauksista, mutta elinajan lisääntymistä ei ole voitu osoittaa (3). Keskimääräinen elin aika näiden hoitojen jälkeen on yhdeksän kuukautta, ja vain noin 25 % potilaista on elossa vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta (1, 3, 4, 5).



KUVA 1. MAPK-signaalinvälitysketju ja täsmälääkkeiden vaikutuskohteet.

Satunnaistetuissa tutkimuksissa ei ole voitu osoittaa monisolunsalpaajahoidojen olevan dakarbatsiinia tehokkaampia. Useimpien tutkimusten potilasmäärät ovat kuitenkin olleet liian pieniä, jotta tehokkuuseroista voitaisiin vetää varmoja päätelmiä (6). Esimerkiksi Suomessa tavallisimmin käytössä olevalla monisolunsalpaajahoidolla DOBC:llä (dakarbatsiinin lisäksi vinkristiini, bleomysiini ja lomustiini) yhdistettynä interferoni alfaan on saatu hoitovasteita jopa 42–60 %:lla potilaista, mutta näiden potilaiden keskimääräinen elossaoloaika on kuitenkin ollut vain noin yhdeksän kuukautta (7, 8). Muita käytettyjä yhdistelmiä ovat esimerkiksi karboplatiini-paklitakseli, jolla saadaan hoitovasteita vähemmän kuin DTIC-pohjaisilla hoidoilla. Vain noin 5 % potilaista saa hoitovasteen, ja keskimääräinen kokonaiselinaika on noin seitsemän kuukautta (9). Vaikka solunsalpaajilla ei yleensä saavuteta kovin pitkäkestoista vaikutusta, voidaan yksittäisissä tapauksissa saada vuosia kestävä hyöty (7).

## Täsmälääkkeet

Ihomelanoomista 40–60 %:ssa on geenivirhe, *BRAF*-syöpägeenin (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) mutaatio, joka lisää kasvupotentiaalia (10). Tavallisimmin mutaa-

tio löytyy nuorehkoilta potilailta sekä nodulaarisista ja pinnallisesti leviävistä melanoomista. Mutaatio on harvinaisempi potilailla, joiden melanooma sijaitsee valovauriohoalueilla. *BRAF*-mutaatio saattaa huonontaa potilaan ennustetta ainakin edenneessä melanoomassa. *NRAS*-geenin (neuroblastoma RAS viral oncogene homolog) mutaatiota esiintyy noin 20 %:ssa kaikista melanoomista. Myös *NRAS*-mutaatio näyttäisi liittyvän huonompaan ennusteeseen edenneessä melanoomassa. Aivometastaaseja esiintyy enemmän potilailla, joilla on todettu *BRAF*- tai *NRAS*-mutaatio (11).

*BRAF*-mutaatiopositiiviset melanoomat ovat osoittautuneet herkiksi uusille selektiivisille *BRAF*:n estäjille, vemurafenibille ja dabrafenibille, jotka estävät V600-kodonin mutaation sisältävän *BRAF*-V600-kinaasin toimintaa (KUVA 1) (12), toisin kuin mutaatiota vailla olevat melanoomakasvaimet.

Vemurafenibi ja dabrafenibi ovat suun kautta otettavia lääkkeitä. Yleensä ne vaikuttavat nopeasti, joten hoidosta saatavaa hyötyä voidaan arvioida hyvin varhaisessa vaiheessa. Myös suurin osa haittavaikutuksista ilmenee jo hoidon alkuvaiheessa.

*BRAF*:n estäjien tavallisimmat haittavaikutukset ovat ihoperäisiä. Usealle potilaalle kehittyy syyllämäisiä ihomuutoksia, ihon kui-

vumista, ihottumaa sekä jalkapohjien ihon paksuuntumista. Vemurafenibihoitoon liittyy ihon huomattava herkistyminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteilylle, ja siksi huolellinen auringolta suojautuminen on onnistuneen hoidon edellytys. Vemurafenibihoiton aikana noin 20 %:lta potilaista löytyy uusia ihon okasolusyöpiä. Dabrafenibihoitonkin yhteydessä okasolusyöpiä kehittyi, mutta niiden ilmaantuvuus on hieman vähäisempi. Tämä ilmiö johtuu siitä, että BRAF:n estäjät saavat aikaan paradoksaalisen MAPK-signaaliketjun aktivaation, jolloin HRAS-mutatoituneiden keratinosyyttien proliferaatio kiihtyy, mikä johtaa okasolusyöpien ja keratoakantomien syntyyn. Tätä toksista vaikutusta voidaan selvästi hillitä liittämällä hoitoon MEK:n estäjä (13). Hoito BRAF:n estäjillä vaatii tiivistä iho-oireiden seuranta. Epäilyttävien uusien ihomuutosten poistamista suositellaan, mutta ne eivät ole este hoidon jatkumiselle. Dabrafenibiin liittyy erityisenä haittavaikutuksena pyreksia, joka voi ilmaantua hyvinkin yllättäen ja nopeasti (14). BRAF:n estäjähoitoihin voi myös liittyä nivelsärkyä, ripulia, väsymystä tai uupumusta, hiustenlähtöä, munuaisten vajaatoimintaa sekä sydämen QT-ajan pidentymistä (15, 16). Kokemuksemme mukaan BRAF:n estäjät ovat kuitenkin hyvin siedettyjä verrattuna solunsalpaajahoitoihin.

## Tulokset

Ensimmäisessä satunnaistetussa kolmannen vaiheen hoitotutkimuksessa sekä keskimääräinen taudin etenemättömyysaika (PFS) että kokonaiselinaika pitenevät vemurafenibihoitolla verrattuna dakarbatsiiniin. Etenemättömyysaika pitenevi viisi kuukautta ja elinaika neljä kuukautta (15). Dabrafenibilla on saatu edenneen melanooman hoidossa hyvin vastaavanlaisia tuloksia, samoin vemurafenibilla (TAULUKKO) (14). BRAF:n estäjät tehoavat hyvin myös keskushermoston etäpesäkkeisiin (17). BRAF:n estäjähoito saattaa korvata aivoetäpesäkkeiden sädehoidon, varsinkin jos todetaan lepto-

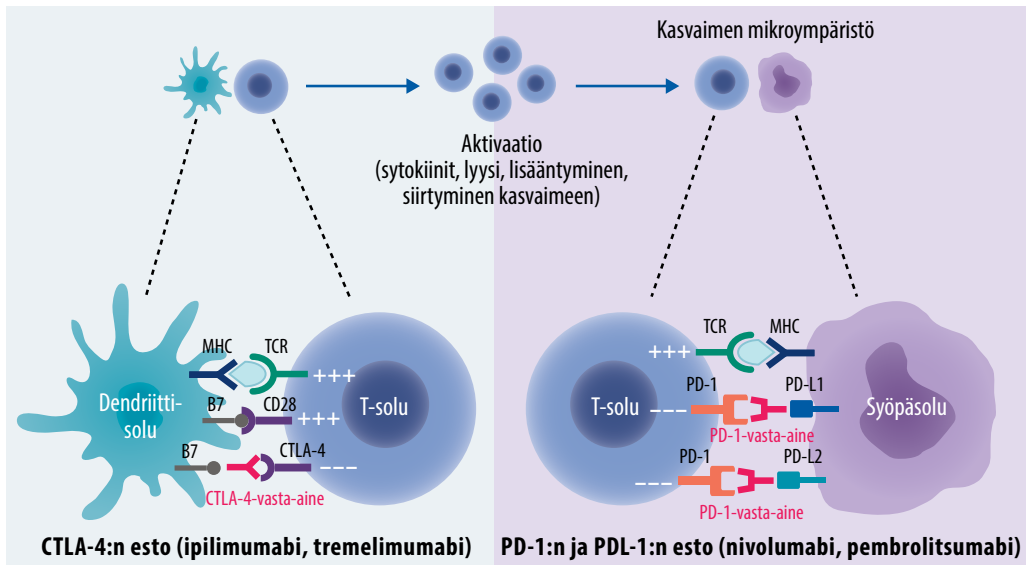
meningeaalista leviämistä tai jos etäpesäkkeitä löytyy myös keskushermoston ulkopuolelta.

Trametinibi, kobimetinibi ja selumetinibi ovat MEK:n estäjiä, jotka vaikuttavat samaan BRAF-signaalinvälitysketjuun, mutta sen myöhäisemmässä vaiheessa (KUVA 1). Trametinibi on toistaiseksi ainoa MEK:n estäjä, jolla on myyntilupa. Trametinibihoitolla taudin keskimääräinen etenemättömyysaika havaittiin pidemmäksi, ja suurempi osa sillä hoidetuista hyötyi hoidosta verrattuna solunsalpaajalla hoidettuihin (18). MEK:n estäjien teho yksittäisaineena on vaatimaton verrattuna BRAF:n estäjiin myös hoidettaessa BRAF:n estolääkityksen aikana edennyttä tautia (19). Jonkin verran tehoa MEK:n estäjillä näyttää olevan NRAS-mutatoituneiden melanoomien hoidossa (20).

Täsmälääkkeiden ongelmana on nopea lääkeresistenssin kehittyminen, ja vain noin 20 % potilaista saa hoidosta pitkäaikaista hyötyä (21). Resistenssin torjumiseksi ja tehon lisäämiseksi on yhdistetty BRAF:n ja MEK:n estäjiä. Viime vuonna julkaistiin kaksi kolmannen vaiheen tutkimusta, jossa BRAF:n ja MEK:n estäjien yhdistelmä oli BRAF:n estäjään verrattuna merkittävästi tehokkaampi. Yhdistelmällä hoidettujen keskimääräinen taudin etenemättömyysaika oli 9–11 kuukautta (TAULUKKO). Haittavaikutukset eivät lisääntyneet yhdistelmähoidossa (22, 23, 24). BRAF:n ja MEK:n estäjien yhdistelmähoidolle odotetaan myyntilupaa vuonna 2016.

Tietyn tyyppisissä melanoomissa (limakalvolähtöiset, akraaliset, kynnen alta syntyvät, valovaurioiholle syntyvät) saattaa löytyä c-KIT-mutaatio (v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog). Näitä mutaatioita löytyy noin 20–30 %:ssa tämän tyyppisistä kasvaimista. Tällöin yleensä hyvin siedetty tyrosiinikinaasin estäjä imatinibi on vaikuttanut lupaavalta hoitovaihtoehdolta (25). Imatinibin käyttö ei kuitenkaan toistaiseksi ole vakiintunut, eikä sitä ole hyväksytty melanoomalääkkeeksi.

**Uusilla lääkkeillä mahdollisuudet edenneen melanooman tehokkaaseen hoitoon ovat selvästi parantuneet.**



**KUVA 2.** CTLA-4:n ja PD-1:n rooli syövän immunologisessa puolustuksessa. T-soluaktivaatioissa on kaksi vaihetta: Antigeenia tarjoavan solun (APC) pinnassa oleva MHC-peptidikompleksi sitoutuu T-solujen TCR-reseptoriin. Lisäksi T-solujen pinnassa olevan CD28-reseptorin pitää sitoutua APC-solujen pinnassa olevaan B7-molekyylisiin, jotta T-solujen aktivaatio ja proliferaatio käynnistyy. Aktivoitujen T-solujen pintaan ilmaantuu CTLA-4-antigeeni, joka jarruttaa immuunivasteen jatkumista sitoutumalla B7-molekyylisiin T-solujen pinnassa. CTLA-4-vasta-aineet voivat estää CTLA-4-antigeenin jarruttavaa toimintaa sitoutumalla siihen ja saamalla siten aikaan pitkäaikaisen sisäisen T-soluvälitteisen immunoreaktiivisen tapahtumaketjun kasvainsoluja vastaan. PD-1-reseptori estää aktivoitumisen myöhäisemmässä vaiheessa perifeerisissä kudoksissa suoraan kasvainsoluun sitoutumalla PD-L1- tai PD-L2-reseptoriin. Negatiivinen säätely voidaan estää PD-1- tai PD-L1-vasta-aineilla, jolloin T-solujen aktivaatio ja jakautuminen jatkuu.

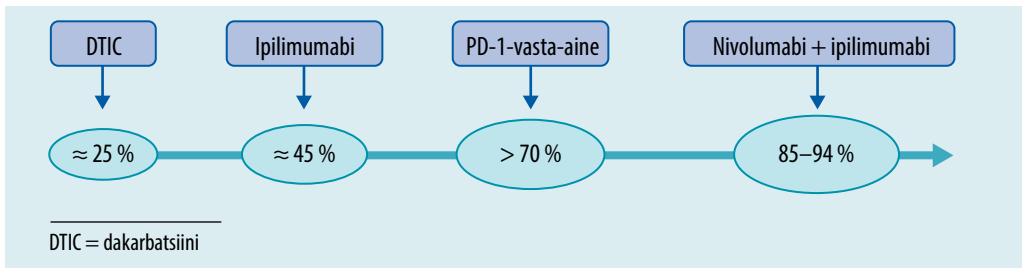
## Immuunihoido

Melanoomaan on hyvin pitkään odotettu uusia, tehokkaita lääkkeitä myös niille potilaille, joiden kasvaimessa ei ole todettu BRAF-mutaatiota. Melanooman immunologisten ominaisuuksien takia immunologiset hoidot, kuten interferoni alfa, interleukiinit ja viime vuosina erityisesti T-solujen pintarakenteisiin suunnatut vasta-aineet (CTLA-4- ja PD-1-vasta-aineet), ovat olleet kehittämisen kohteina. Uusilla tarkistuspuolesta estäjillä on saavutettu huomattavia edistysaskelia edenneen melanooman hoidon kehittämisessä. Näillä lääkkeillä potilailla on mahdollisuus saada pitkäkestoinen, yli viisi vuotta kestävä hyöty, ja osa heistä saattaa jopa parantua kokonaan taudistaan.

**CTLA-4-vasta-aineet.** Auttaja-T-solujen pinnalla on valkuaisaine, T-lymfosyyttien sytotoksinen antigeeni 4 (CTLA-4 eli CD152),

joka jarruttaa immuunivastetta sitoutumalla T-solujen pinnalla olevaan immuunireaktiota rajoittavaan antigeeniin ja estää T-solujen aktivoitumista. Ipilimumabi on CTLA-4:ään suunnattu vasta-aine, joka estää CTLA-4-molekyylin toimintaa, mikä johtaa pitkäaikaiseen T-solujen aktivaatioon. Ipilimumabin vaikutuksesta T-solut monistuvat ja hakeutuvat syöpäkudokseen (**KUVA 2**). CTLA-4-molekyylin esto vaikuttaa todennäköisesti sekä lääkkeen tehoon että haittavaikutusten ilmenemiseen (26).

Ipilimumabia annetaan infuusioina suoneen kolmen viikon välein yhteensä neljä kertaa. Koska lääkkeen teho havaitaan yleensä hyvin hitaasti, keskimäärin kolmen kuukauden kuluessa, potilaat todennäköisesti saavat kaikki neljä infuusiota, elleivät haittavaikutukset sitä estä. Haittojen ilmentyminen riippuu annoksesta (27). Hoitovastetta seurataan ensisijaisesti tietokonetomografialla. Vastearvioinnissa



**KUVA 3.** Edenneen melanooman yhden vuoden elossaoloajan ennuste (%) (8, 9, 11, 37, 38, 40, 41, 42).  
DTIC = dakarbatsiini

käytetään uusia immuunihoidon sovellettuja kriteerejä, jotka poikkeavat tavanomaisesta vastearviointikäytännöstä (28).

Ipilimumabi on ensimmäinen lääke, jolla on satunnaistetussa tutkimuksessa osoitettu saatavan elinaikaetua levinneen melanooman hoidossa (26). Ipilimumabi lisää elinaikaa rokotehoitoon tai dakarbatsiiniin verrattuna levinneen ihomelanooman hoidossa (**INTERNETTAULUKKO**) (4, 26). Hoidon tehoa ei voida vielä ennustaa millään kliinisellä merkkiaineella, mutta hoito näyttää tehoavan huonosti niillä potilailla, joilla on suuri veren laktaattidehydrogenaasipitoisuus (29). Ipilimumabia saaneiden potilaiden keskimääräinen elinaika on 10–11 kuukautta (4, 26). Eri tutkimuksista yhdistetyssä analyysissä on osoitettu, että ipilimumabia saaneista potilaista elää viiden vuoden kuluttua vajaa kolmannes (27 %) (30). Optimaalista ipilimumabin annostusta ei vielä tiedetä, mutta myyntiluvan saanut hoitoannos on 3 mg/kg (26). Osa tutkimuksista on tehty suuremmalla annoksella (10 mg/kg) (4).

Ipilimumabin lisäksi toista CTLA-4-vasta-ainetta, tremelimumabia, on tutkittu melanooman hoidossa (**INTERNETTAULUKKO**) (31).

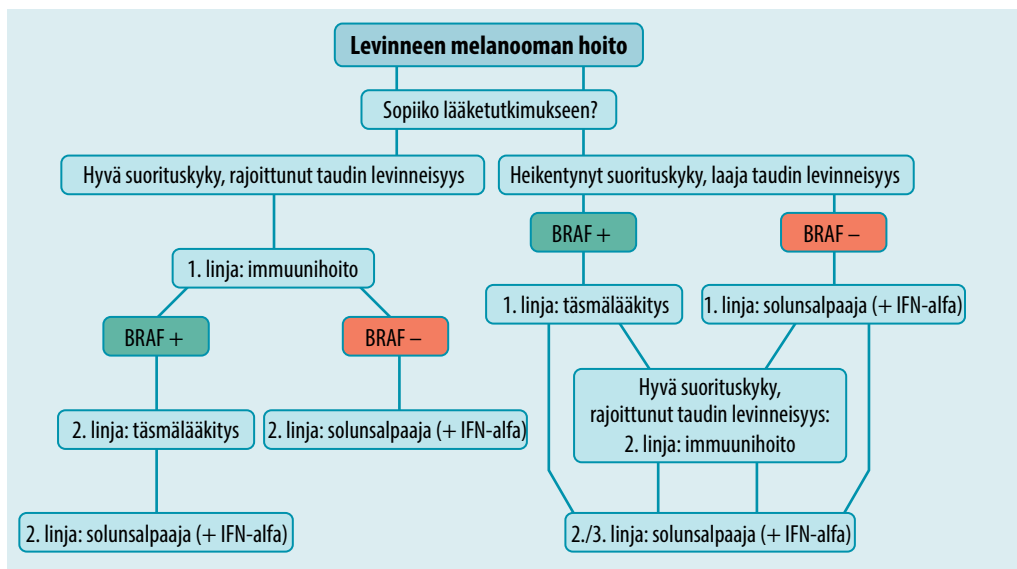
**PD-1-vasta-aineet.** CTLA-4-antigeenin ilmaantuminen T-solujen pinnalle on T-soluaktivaatiossa varhainen tapahtuma ja toimii puolustusjärjestelmän ”jarruna” imusolmukkeen sisällä. T-solujen pinnalle ilmenevä PD-1-reseptori (programmed death 1) toimii T-soluaktivaation säätelijänä perifeerisissä kudoksissa myöhäisemässä vaiheessa, kun T-solut ovat olleet pidempään altistuneita vieraille antigeeneille. Negatiivinen säätely aktivoituu, kun T-solujen pinnassa oleva PD-1-reseptori sitoutuu kas-

vainsolujen tai tulehtuneen kudoksen solujen pinnassa oleviin PD-L1- ja PD-L2-reseptoriin. Tällainen negatiivinen säätely saadaan estetyksi PD-1- tai PD-L1-vasta-aineilla, jotka estävät PD-1-reseptorin sitoutumista reseptoreihinsa. Tällöin T-solujen aktivoituminen ja jakautuminen mahdollistuu, jolloin syövän hoidossa toivottu T-solujen aktivaatio jatkuu (**KUVA 2**) (32). PD-L1- ja PD-1-vasta-aineita on jo tutkittu edenneen melanooman, mutta myös muiden syöpien kuten munuaissyövän ja keuhkosityövän hoidossa (www.clinicaltrials.gov). PD-1-vasta-aineita pidetään ipilimumabia tehokkaampina ja haitattomampina, mutta niiden aiheuttamia immunologisia haittoja hoidetaan samoin periaattein kuin ipilimumabin haittojakin.

PD-1-vasta-aine nivolumabi annetaan infuusiona suoneen (3 mg/kg) kahden viikon välein. Nivolumabi on dakarbatsiinia tehokkaampi levinneen melanooman hoidossa potilailla, joilla ei ole todettu BRAF-mutaatiota. Se on myös solunsalpaajahoitoa tehokkaampi potilailla, joiden melanooma on edennyt ipilimumabihoidon jälkeen (33, 34).

Pembrolitsumabi on nivolumabia vastaava PD-1-vasta-aine, joka on osoitettu tehokkaaksi potilailla, joiden melanooma on edennyt ipilimumabi- tai solunsalpaajahoidon jälkeen (35). Pembrolitsumabia annetaan infuusiona suoneen kolmen viikon välein 2 mg/kg (35). Tuoreessa satunnaistetussa kolmannen vaiheen tutkimuksessa pembrolitsumabi osoittautui hoitamattomilla edennyttä melanoomaa sairastavilla potilailla selvästi ipilimumabia tehokkaammaksi (36).

Euroopan lääkeviranomaiset ovat kesällä 2015 myöntäneet molemmille PD-1-vasta-



**KUVA 4.** Edenneen melanooman hoitokaavio. 1., 2. ja 3. linja = edenneen melanooman ensimmäinen, toinen ja kolmas hoitovaihtoehto, BRAF +/- = BRAF-mutaation positiivisuus/negatiivisuus, IFN = interferoni

aineille myyntiluvan edenneen melanooman ensilinjan hoidoksi. Näistä lääkkeistä tulee siis myös Suomessa pian osa melanooman käypää hoitoa. Ne vaikuttavat myös solunsalpaajahoidon tai ipilimumabihoiton jälkeen, ja riski immunologisiin haittoihin on pienempi, 12–15 % (33, 35). Syöpäkudoksessa todettu PD-1:n ilmentyminen saattaa olla yhteydessä parempaan hoitotulokseen näitä lääkkeitä käytettäessä (33). Ensimmäisessä satunnaisesti tutkimuksessa nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmä osoittautui ipilimumabia tehokkaammaksi aikaisemmin hoitamattoman edenneen melanooman hoidossa (37, 38). Toisessa tuoreessa tutkimuksessa verrattiin yhdistelmää sekä ipilimumabiin että nivolumabiin. Tässäkin tutkimuksessa yhdistelmä oli ipilimumabia selvästi tehokkaampi, mutta ainoastaan potilaat, joiden kasvaimet olivat PD-L1-negatiivisia, hyötyivät enemmän yhdistelmästä verrattuna nivolumabiin (**TAULUKKO**) (39). Toistaiseksi PD-1- ja yhdistelmä tutkimusten pitkäaikaisseuranta puuttuu, joten on vielä epäselvää, miten merkittävä näiden hoitojen pitkäaikaishyöty on.

Koska uudet immunologiset hoidot ovat kalliita ja lääkkeiden haittavaikutusprofiili

selvästi eroaa muista käytössä olevista syövän lääkkehoidoista, tulisi melanoomahoitoihin perehtyneen syöpälääkärin tehdä hoitopäätös. Immuunihoidon suunnittelu ja aloitus kannattaa toistaiseksi keskittää yliopistosairaaloihin, kunnes hoidosta on kertynyt riittävästi kokemusta. Suomessa ipilimumabia harkitaan potilaille, joiden kasvaintaakka on rajallinen. Hitaan vaikutuksensa takia ipilimumabi ei ole käyttökelpoinen nopeasti etenevän melanooman hoidossa. Sen sijaan näyttää siltä, että vähän laajemmalle levinnyt maltillisesti etenevä tauti on paremmin jarrutettavissa PD-1-vastaaineilla. Koska immuunihoidon liittyy immunologisia haittavaikutuksia, potilaiden tulisi olla hyväkuntoisia. Hoitoa ei myöskään tule aloittaa potilaille, joilla on autoimmuuni- tai muita merkittäviä perussairauksia. Seerumin laktaattidehydrogenaasipitoisuuden pitäisi olla lähellä normaaliarvoa, eikä hoitoa suositella myöskään potilaille, joilla on oireisia etäpesäkkeitä aivoissa.

## Lopuksi

Edenneen melanooman onkologinen hoito on merkittävästi kehittynyt ja muuttunut, ja sen

ennuste on parantunut (KUVA 3). Potilaiden ja heitä hoitavan henkilökunnan on tärkeää tunnistaa uusien hoitojen aiheuttamat haittavaikutukset, jotka poikkeavat merkittävästi tavanomaisten solunsalpaajien haitoista.

Hoito suunnitellaan entistä yksilöllisemmin kasvaimen biologian ja kasvutavan perusteella niin, että potilaan muut sairaudet huomioidaan. Vielä ei tiedetä, missä järjestyksessä uusia lääkehoitoja tulisi käyttää. Ipilimumabi vaikuttaa hitaasti, ja sen teho on parempi, jos taudin levinneisyys on rajallinen, kun taas PD-1-vasta-aineiden teho näkyy yleensä nopeammin, jopa viikkojen kuluessa. Siksi PD-1-vasta-aineet syrjäyttävät ipilimumabin ensilinjan hoitona. Täsmälääkkeiden vaikutus on PD-1-vasta-aineitakin nopeampi, ja oireisen potilaan vointi voi kohentua jopa päivissä. Täsmälääkkeiden hoitoteho saatetaan kuitenkin menettää lähes yhtä nopeasti, jos lääkkeelle syntyy resistenssi.

Suora vertaileva tutkimus, jossa verrataan täsmälääkeyhdistelmää nivolumabi-ipilimumabiyhdistelmään, on juuri aloitettu Yhdysvalloissa. Alustavasti vaikuttaa kuitenkin siltä, että hitaan, rajoittuneen taudin hoidossa potilas hyötyy enemmän, jos käytetään immuunihoidoa ennen täsmälääkehoitoa (40).

Uusien lääkkeiden kalleus asettaa tulevaisuudessa haasteita. Myyntiluvan saamisen jälkeen täsmälääkkeiden kallis hinta on selvästi hidastanut korvattavuuskäsittelyä, ja ipilimumabin käyttö on edelleen rajallista monessa maassa, myös Suomessa. Yhden hoidosta hyötyvän potilaan vuosittainen hoito maksaa noin 70 000–100 000 € niin ipilimumabilla, PD-1-vasta-aineilla kuin BRAF:n estäjilläkin. Yhdistelmähoi-

## Ydinasiat

- ▶ Melanooman haavautuminen ja mitosi-indeksi ohjaavat liitännäishoidon valintaa.
- ▶ Etäpesäkkeisen melanooman hoidossa käytetään täsmälääkkeitä ja immunologisia vasta-aineita, joiden avulla taudin ennuste on merkittävästi parantunut.
- ▶ Uusiin melanoomalääkkeisiin liittyy uudentyyppisiä haittavaikutuksia.

dot ovat hyvin todennäköisesti vieläkin kalliimpia. Siksi hoidon hyötyä ennustavien tekijöiden löytäminen on ensiarvoisen tärkeää.

Jatkossa selvitetään uusien lääkkeiden tehoa liitännäishoitoasetelmassa suuren uusiutumisen riskin potilaille. BRAF:n estäjillä ja ipilimumabilla jo tehtyjen tutkimusten tuloksia odotetaan, ja PD-1-vasta-aineiden liitännäishoitotutkimukset ovat juuri alkaneet. Uusien lääkkeiden käyttöjärjestystä edenneen taudin hoidossa selvitetään ja erilaisten yhdistelmähoitojen tehokkuutta tutkitaan. Liialliset haittavaikutukset saattavat rajoittaa tehokkaidenkin yhdistelmien käyttöönottoa, mutta toisaalta jo nyt on havaittu, että potilas voi hyötyä useasta eri hoitomuodosta. Uusien lääkkeiden myötä näkyvät edennyttä melanoomaa sairastavien potilaiden hoitamiseksi tehokkaasti ovat selvästi parantuneet. ■

**MICAELA HERNBERG, dosentti, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri**

**SIRU MÄKELÄ, LT, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri**

HYKS Syöpäkeskus, Helsinki

**PIA VIHINEN, dosentti, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri**

TYKS Syöpäklinikka, Turku

## SIDONNAISUUDET

**Micaela Hernberg:** Asiantuntijapalkkio (BMS, MSD, BMS, Amgen, Roche, Novartis, Roche), luentopalkkio (MSD, BMS), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (BMS, MSD, Roche, GSK)

**Siru Mäkelä:** Asiantuntijapalkkio (Roche Oy, GSK, BMS, MSD), luentopalkkio (BMS, MSD), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (BMS, Roche Oy, Pfizer Oy)

**Pia Vihinen:** Asiantuntijapalkkio (Amgen, BMS, MSD, Roche), matkakorvaus (Amgen, BMS, GSK, Novartis, Pierre-Fabre, Roche), luentopalkkio (GSK, Roche)

**KIRJALLISUUTTA**

1. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, ym. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199–206.
2. Koskivuo I, Hernberg M, Vihinen P, ym. Sentinel lymph node biopsy and survival in elderly patients with cutaneous melanoma. *Br J Surg* 2011;98:1400–7.
3. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, ym. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008;26:527–34.
4. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, ym. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517–26.
5. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, ym. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158–66.
6. Yang AS, Chapman PB. The history and future of chemotherapy for melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23:583–97.
7. Hernberg MM, Hahka-Kemppinen MH, Pyrhönen SO. The prognostic role of CD4+ and CD8+ lymphocytes during chemoimmunotherapy in metastatic melanoma. *Melanoma Res* 2004;14:493–500.
8. Pyrhönen S, Hahka-Kemppinen M, Muhonen T. A promising interferon plus four-drug chemotherapy regimen for metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1992;10:1919–26.
9. Pflugfelder A, Eigentler TK, Keim U, ym. Effectiveness of carboplatin and paclitaxel as first- and second-line treatment in 61 patients with metastatic melanoma. *PLoS One* 2011;6:e16882.
10. McArthur GA, Ribas A. Targeting oncogenic drivers and the immune system in melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:499–506.
11. Jakob JA, Bassett RL Jr, Ng CS, ym. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer* 2012;118:4014–23.
12. Jang S, Atkins MB. Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma? *Lancet Oncol* 2013;14:e60–9.
13. Su F, Viros A, Milagre C, ym. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012;366:207–15.
14. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, ym. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358–65.
15. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, ym. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507–16.
16. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, ym. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:809–19.
17. Long GV, Trefzer U, Davies MA, ym. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1087–95.
18. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, ym. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367:107–14.
19. Menzies AM, Long GV. Dabrafenib and trametinib, alone and in combination for BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2014;20:2035–43.
20. Grimaldi AM, Simeone E, Ascierto PA. The role of MEK inhibitors in the treatment of metastatic melanoma. *Curr Opin Oncol* 2014;26:196–203.
21. Sullivan RJ, Flaherty KT. Resistance to BRAF-targeted therapy in melanoma. *Eur J Cancer* 2013;49:1297–304.
22. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, ym. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1867–76.
23. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, ym. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1877–88.
24. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, ym. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30–9.
25. Flaherty KT, Hodi FS, Bastian BC. Mutation-driven drug development in melanoma. *Curr Opin Oncol* 2010;22:178–83.
26. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, ym. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711–23.
27. Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, ym. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. *Cancer Immunol* 2010;10:9.
28. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, ym. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15:7412–20.
29. Kelderman S, Heemskerk B, van Tinteren H, ym. Lactate dehydrogenase as a selection criterion for ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 2014;63:449–58.
30. Lebbé C, Weber JS, Maio M, ym. Survival follow-up and ipilimumab retreatment of patients with advanced melanoma who received ipilimumab in prior phase II studies. *Ann Oncol* 2014;25:2277–84.
31. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, ym. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:616–22.
32. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med* 2012;366:2517–9.
33. Robert C, Long GV, Brady B, ym. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320–30.
34. Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, ym. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naïve melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31:4311–8.
35. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, ym. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014;384:1109–17.
36. Robert C, Schachter J, Long GV, ym. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2521–32.
37. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, ym. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2006–17.
38. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, ym. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:122–33.
39. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, ym. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23–34.
40. Ascierto PA, Simeone E, Giannarelli D, Grimaldi AM, Romano A, Mozzillo N. Sequencing of BRAF inhibitors and ipilimumab in patients with metastatic melanoma: a possible algorithm for clinical use. *J Transl Med* 2012;10:107.

**SUMMARY**

**New and emerging pharmacotherapeutic approaches for advanced melanoma**

The treatment of localized malignant melanoma of the skin is based on surgery. Nine out of ten patients are usually completely cured. If the thickness of the primary tumor is more than 4 mm or metastases are detected in the lymph nodes in the vicinity of the primary tumor, the risk of recurrence is significant. Today it is possible to prolong the survival time of those having widespread melanoma and in sporadic cases even cure the patient permanently by using new targeted drugs of immunological therapies. For the treatment of fast growing melanomas BRAF inhibitors are available, another new treatment being active immunotherapy, in which antibodies directed to surface structures of T cells are used.