

Siru Mäkelä, Micaela Hernberg, Pia Vihinen

## Uusien immunologisten melanoomalääkkeiden haittavaikutukset ja niiden hallinta

Tavanomaiset syöpäsairauksien hoidossa käytettävät lääkkeet eli solunsalpaajat toimivat tappamalla kaikkia nopeasti jakautuvia soluja erottelematta syöpäsoluja tai elimistön normaaleja soluja toistaan. Immuunijärjestelmän säätelymekanismien ymmärtäminen on mahdollistanut immunoterapeuttisten lääkkeiden kehityksen ja niiden kautta immuunivasteen vapauttamisen syövän hallintaan. Suomessa kliinisessä käytössä olevaa melanooman immuunihoitoa ovat interferonit ja vasta-ainehoidot. Suurin osa vasta-ainehoidoista on melko haitattomia, mutta uusiin, T-solupuolustusta voimistaviin lääkkeisiin, kuten CTLA4- ja PD-1-vasta-aineisiin ipilimumabiin, nivolumabiin ja pembrolitsumabiin, liittyy merkittävä autoimmunologisten haittojen riski. Haittavaikutusten nopea tunnistaminen ja hoito ovat potilaiden selviytymisen kannalta oleellisia.

**M**elanooma on aggressiivinen ihosyöpä, jonka ilmaantuvuus länsimaissa lisääntyy nopeasti. Varhaisvaiheen melanooma on parannettavissa kattavalla kirurgisella hoidolla, mutta levinneen tai leikkaukseen soveltumattoman melanooman ennuste on huono: vain 25 % potilaista on ollut elossa vuoden kuluttua taudin toteamisesta. Vuosikymmenien ajan levinneen ihomelanooman hoidon kulmakivenä ovat olleet dakarbatsiinipohjaiset sytostaattiyhdistelmät, joiden ei kuitenkaan ole osoitettu lisäävän levinnyttä melanoomaa sairastavan potilaan elinaikaa (1, 2, 3).

Melanooman hoitomahdollisuudet ovat lisääntyneet täysin uudenlaisten lääkeaineiden kehityksen myötä. Noin 50 %:ssa ihomelanoomista on löydettävissä geenivirhe, BRAF-mutaatio, johon kohdistuvia täsmälääkkeitä vemurafenibia ja dabrafenibia voidaan Suomessa käyttää metastaattisen melanooman hoitona (4, 5). Täsmälääkkeiden on osoitettu lisäävän elossaoloaikaa dakarbatsiinihoitoon

verrattuna, mutta täsmälääkkeiden ongelmaksi on muodostunut nopea resistenssin kehittyminen ja tehon heikentyminen (6).

Immuunivastetta voimistavat tarkastuspisteiden estäjät (checkpoint inhibitor) ipilimumabi, nivolumabi ja pembrolitsumabi voivat lisätä levinnyttä melanoomaa sairastavan potilaan elossaoloaikaa (**TAULUKKO 1**) (3, 7, 8, 9). Osalla potilaista teho säilyy kuukausia ja jopa vuosia (10). Immuunivasteen vapauttaminen syövän hallintaan on saanut aikaan aivan uudenlaisen haittavaikutuskirjon, joka poikkeaa siitä, johon solunsalpaajien tai täsmälääkkeiden kanssa on totuttu, ja vaatii myös uudenlaisten hoitotottumusten omaksumisen (11).

Immuunivasteen tarkastuspisteen estäjät vakiinnuttavat nopeasti asemansa levinneen ihomelanooman hoidossa Suomessa ja yleistyvät myös muiden syöpätyyppien hoitona. Kaikkien syöpäpotilaita kohtaavien terveydenhuoltohenkilöiden on aiheellista tuntea näiden lääkkeiden käytön perusteet,

**TAULUKKO 1.** Ipilimumabi-, nivolumabi- ja pembrolitsumabihoitojen vaikuttavuus.

Hoito	Viite	Hoitovaste %	Täydellinen hoitovaste %	Vuoden elossaolo-osuus %	Neljän vuoden elossaolo-osuus %
Historiallinen seuranta (M1c)	1	Ei saavutettu	Ei saavutettu	33	19
Ipilimumabi	7	11	1	46	24
Pembrolitsumabi	9	34	5	69	60
Nivolumabi	12	31	1	62	43
Ipilimumabi ja nivolumabi	13	41	12	85	79

mahdolliset haittavaikutukset sekä haittojen hoitosuosituksen.

### Vasta-aineet

**Ipilimumabi.** T-lymfosyyttien sytotoksinen antigeeni 4 (CTLA4 eli CD152) on auttaja-T-solujen pinnalla oleva valkuaisaine, joka estää T-solujen aktiivisuutta. Ipilimumabi on levinneen ihomelanooman hoitoon hyväksytty vasta-aine, joka estää CTLA4-valkuaisen toimintaa. CTLA4-valkuaisen esto johtaa pitkäaikaiseen T-solujen aktivaatioon, jolloin T-solut monistuvat, hakeutuvat syöpäkudokseen ja alkavat tuhota sitä. Ipilimumabihoidon tehoa tai haittoja ei toistaiseksi voida ennustaa potilaskohtaisesti millään kliinisellä merkkiaineella.

Suomessa ipilimumabihoitoa voidaan antaa potilaille, joilla on hidaskulkuinen levinnyt ihomelanooma, johon liittyy rajallinen tautitaakka. Potilaalla ei saa olla merkittäviä perussairauksia, tiedossa olevaa autoimmuunisairautta tai suuriannoksista immuunijärjestelmää lamaavaa glukokortikoidihoitoa (esimerkiksi prednisoloniannos > 10 mg/vrk). Seerumin laktaattidehydrogenaasiarvon pitäisi olla lähellä normaalia. Hoitoa ei suositella potilaille, joilla on aktiivisia, oireita aiheuttavia metastaaseja aivoissa. Ipilimumabin teho ilmenee yleensä hitaasti, ja hoitovaste saavutetaan keskimäärin kolmessa kuukaudessa (3, 7). Immuunivälitteiset haittavaikutukset ovat hyvin tavallisia

(64–72 %:lla potilaista), mutta valtaosin lieviä ja palautuvia. Vakavia haittavaikutuksia todetaan 5–25 %:lla potilaista. Haittavaikeutusten ilmaantuminen on verrannollinen ipilimumabiannoksen suuruuteen. Haittavaikeudet voivat olla myös henkeä uhkaavia, etenkin jos niiden toteaminen ja hoito viivästyvät. Tyypillisimmät ipilimumabihoidon haitat ovat uupumus, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kuume, päänsärky, huimaus, ihottuma ja kutina (3, 7). Ipilimumabihoidon immunologiset haitat ja niiden vakavuus on esitetty **TAULUKOSSA 2** (7).

**Nivolumabi ja pembrolitsumabi** ovat PD-1-reseptoriin (programmed cell death 1) suunnattuja PD-1-vasta-aineita, joita tutkitaan etenkin melanooman, munuaissyövän ja keuhkosyövän hoidossa, mutta myös muissa syöpätyypeissä (clinicaltrials.gov) (8, 9, 11, 12). Nivolumabi ja pembrolitsumabi sitoutuvat aktivoituneen T-solun PD-1-reseptoriin ja estävät tämän sitoutumisen ligandehinsa PD-L1 ja PD-L2, mikä mahdollistaa T-solujen aktivoitumisen ja jakautumisen. Julkaistuissa tutkimuksissa nämä lääkkeet ovat vaikuttaneet lupaavilta levinneen ihomelanooman hoidossa sekä yksin että ipilimumabiin yhdistettynä, mutta pitkäaikaistuloksia ajatellen seuranta-ajat ovat vielä olleet lyhyitä (8). Nivolumabiin ja pembrolitsumabiin liittyvät haitat ovat samankaltaisia ipilimumabihaittojen kanssa mutta harvinaisempia ja useimmiten vähemmän vaikeita, myös ipilimumabihoitoa aikaisemmin saaneille potilaille annettuna.

**TAULUKKO 2.** Ipilimumabihoidon tavallisimmat immunologiset haittavaikutukset (7).

Haitta	Haittavaikutuksia saaneet potilaat (%)	Vaikeusasteiden 3 ja 4 haittavaikutuksia saaneet potilaat (%)
Ripuli	27,5	4,6
Koliitti	7,6	5,3
ALAT-arvon suureneminen	1,5	0,5
ASAT-arvon suureneminen	0,8	0,3
Ihottuma	19,1	0,8
Kutina	24,4	0
Hypopituitarismi	2,3	1,6
Hypofysiitti	1,5	1,5
Hypotyreoosi	1,5	0
Lisämunaisten vajaatoiminta	1,5	0
Vitiligo	2,0	0

**TAULUKKO 3.** Nivolumabin tavallisimmat immunologiset haittavaikutukset (13).

Haitta	Haittavaikutuksia saaneet potilaat (%)
Pneumoniitti	3,4
Hypotyreoosi	8,0
Hypertyreoosi	3,0
Koliitti	2,2
Nefriitti	< 1,0
Hepatiitti	1,1
Hypofysiitti	< 1,0

Nivolumabihoidon tyypillisimmät haitat ovat uupumus, kutina ja ripuli. Nivolumabihoidon immunologiset haitat ja niiden vakavuus on esitetty **TAULUKOSSA 3** (13).

Pembrolitsumabihoidon tyypillisimmät haitat ovat uupumus, kutina, ihottuma, ripuli ja ruokahalun heikentyminen. Pembrolitsumabin immunologiset haitat ja niiden vakavuus on esitetty **TAULUKOSSA 4** (9). On muistettava, että näihin tutkimuksiin ei hyväksytty ipilimumabihoidon aikana merkittäviä autoimmuunihaittoja saaneita potilaita. Nivolumabia ja ipilimumabia on lääketutkimuksissa annettu myös samaan aikaan yhdistelmänä, jolloin saavutettiin suurempi teho tautimuutosten osalta, mutta myös huomattava vakavien haittojen lisääntyminen (14). Ipilimumabin käytöstä nivolumabia tai pembrolitsumabia aikaisemmin saaneilla potilailla on toistaiseksi vain vähän tietoa, mutta yksittäisillä potilailla on raportoitu haittavaikutusten aikaistumista ja vaikeutumista verrattuna vaikutuksiin, joita on havaittu yhtä ainetta käytettäessä (15). Nivolumabi on jo hyväksytty levinneen melanooman hoitoon Japanissa, Yhdysvalloissa ja Euroopassa, pembrolitsumabi Yhdysvalloissa ja Euroopassa. Suomessa näitä lääkkeitä on käytetty kliinisten lääketutkimusten ja potilaskohtaisen erityislupaohjelman puitteissa, mutta Euroopan myyntiluvan myöntämisen myötä on odotettavissa, että ne vakiinnuttavat asemansa osana levinneen melanooman käypää hoitoa myös Suomessa.

## Hoidon toteutus

Immuunivasteen tarkastuspisteen estäjät annetaan tiputuksena suoneen. Ennen hoidon aloitusta tehtävät tutkimukset esitetään **TAULUKOSSA 5**. Ipilimumabihoidonjakso koostuu neljästä kolmen viikon välein toteutetusta infuusiosta, joiden jälkeen jäädytään seuraamaan mahdollisen tehon kehittymistä. Pembrolitsumabia annostellaan kolmen viikon ja nivolumabia kahden viikon välein, jos syöpämuutokset eivät hoidon aikana laajene tai etene eikä haittavaikutusten kehittyminen estä hoidon jatkamista.

## Haittavaikutukset

Ipilimumabihoidon autoimmuunihaittavaikutukset alkavat tyypillisimmin ilmetä toi-

**TAULUKKO 4.** Pembrolitsumabin yleisimmät immunologiset haitat (9).

Haitta	Annos 2 mg/kg	Annos 10 mg/kg
	Haittavaikutuksia saaneet potilaat (%)	Haittavaikutuksia saaneet potilaat (%)
Hypotyreoosi	5	7
Hypertyreoosi	4	< 1
Hepatiitti	1	1
Koliitti	< 1	2
Pneumoniitti	< 1	2
Hypofysiitti	< 1	< 1
Iriitti tai uveitti	0	1
Nefriitti	< 1	0

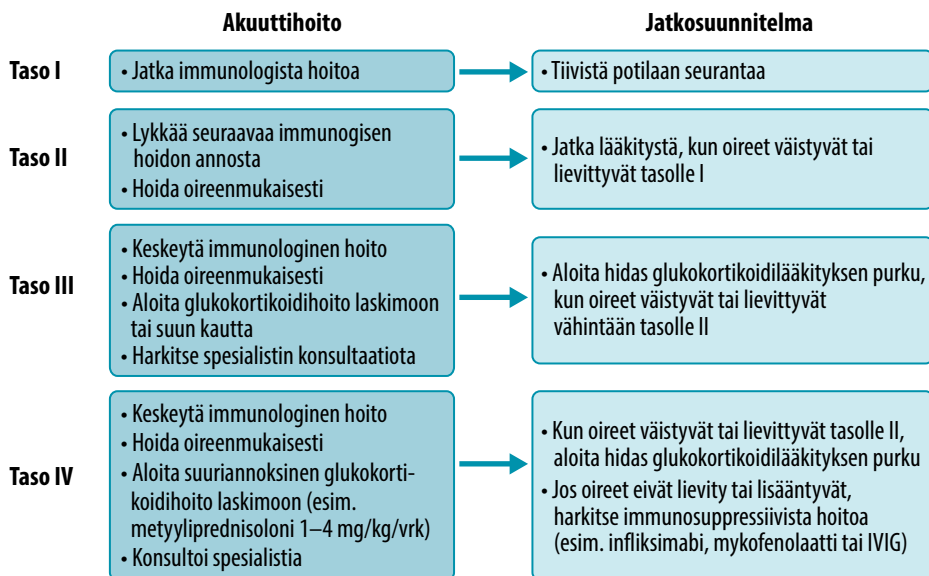
**TAULUKKO 5.** Immunologisen hoidon aikana tehtävät tutkimukset.

Tutkimukset ennen hoidon aloitusta	
Syövän levinneisyys	Vartalon tietokonetomografia (TT) Pään varjoainetehosteinen TT tai aivojen magneettikuvaus
Perustutkimukset	Täydellinen verenk kuva (TVK) Nestetasapainoarvot (Na, K, kreatiniini) Maksa-arvot (AFOS, ALAT, bilirubiini) Haimaperäinen amylaasi Verenglukoosi EKG
Hormonipitoisuuksien säätely	TSH, T4-V Kortikotropiini, kortisoli Testosteroni FSH, LH, prolaktiini
Vähimmäistutkimukset hoidon aikana ennen vastaanottokäyntejä	
Perustutkimukset	Täydellinen verenk kuva (TVK) Nestetasapainoarvot (Na, K, kreatiniini) Maksa-arvot (AFOS, ALAT, bilirubiini)
Hormonipitoisuuksien säätely	TSH

sen lääkeinfuusion jälkeen. Ihohaittoja saat-  
taa ilmetä jo 2–3 viikon kuluttua ensimmäi-  
sen hoidon jälkeen, niitä seuraavat yleensä  
maha-suolikanavan oireet ja maksa-arvojen  
suureneminen kuusi viikkoa hoidon aloituk-  
sesta. Viimeisimpänä ilmenevät endokrino-  
patiat keskimäärin yhdeksän viikkoa hoidon  
aloituksen jälkeen. PD-1-vasta-ainehoidon  
vakavat haittavaikutukset ilmaantuvat tyy-  
pillisesti hitaammin kuin ipilimumabihoi-  
don haitat. Haittavaikutusten varhaiseksi  
toteamiseksi potilas käy hoitajakson aikana  
hoitavan lääkärin arvioissa ennen jokaista in-  
fuusiota. Käynnillä arvioidaan huolellisesti  
potilaan oireet, kuten ihomuutokset, vatsan  
toiminnan muutokset ja vatsakipu, päänsär-  
ky, pahoinvointi, kuume, hengenahdistus,  
yskä tai neurologinen poikkeavuus. Ennen  
jokaista käyntiä tutkitaan vähintään verenku-  
va, aineenvaihduntakokeet ja TSH-pitoisuus.  
Mikä tahansa uusi poikkeavuus voinnissa,  
kliinisessä tutkimuksessa tai laboratorioar-  
voissa selvitetään ennen hoidon jatkamista.  
Autoimmuunihaitta voi käytännössä ilmetä  
missä tahansa elimistön kudoksessa, ja haitat  
saattavat ilmetä myös vasta useita kuukausia  
hoidon aloittamisen jälkeen, joten potilaiden  
seuranta on tärkeää jatkaa vielä hoitovai-  
heen päätyttyäkin.

**Iho-oireet.** Kutina ja punoittava koko  
kehon ihottuma ovat tavallisia sekä ipilimu-  
mabi- että PD-1-vasta-ainehoidon aikana.  
Lieviä oireita voidaan hoitaa ihoa kostutta-  
valla perusvoiteella, antihistamiineilla ja ku-  
tinaa vähentävillä glukokortikoidivoiteilla,  
eivätkä ne yleensä vaadi hoidon keskeyttä-  
mistä. Hankalan dermatiitin, epidermaalisen  
nekroosin tai verenvuotoon johtavan raku-  
lamuodostuksen ilmaantuvuus on alle 1 %,  
mutta ne vaativat aina hoidon pysyvän kes-  
keyttämisen ja suuriannoksisen glukokorti-  
koidihoidon. Vitiligo eli valkopälvi on oiree-  
ton ja yleensä pysyvä ihon hyvälaatuinen  
ilmiö, jota havaitaan immunologisten hoito-  
jen tuloksena ja jonka arvioidaan ennustavan  
suotuisaa tehoa (16).

**Maha-suolikanavan oireet,** kuten ripu-  
li, ovat hyvin tavallisia ipilimumabihoidon  
aikana. Vaikeudeltaan erilaista ripulia tai ko-



**KUVA.** Immunologisten syöpähoitojen haittojen hoitoalgoritmi.

IVIG = laskimoon annettava immunoglobuliini

liittia on todettu noin 30–35 %:lla hoidetuista potilaista, vakavaa 5–8 %:lla (3, 7, 10, 17, 18). PD-1-vasta-ainehoitoon liittyvät koliitit ovat usein lieviä, ja niiden ilmaantuvuus on ipilimumabihoitoon verrattuna pienempi. Koliitin tyypioireita ovat ulostamiskertojen lisääntyminen, ripuli, ulosteen verisyys tai limaisuus, vatsakivut tai vatsan kouristelu, pahoinvointi, kuume ja harvoin ummetus. Vaikeaan koliittiin liittyy hoitamattomana puhkeamariski. Lieviä oireita hoidetaan oireenmukaisesti loperamidilla sekä riittävästi nestettä ja suoloja sisältävällä ruokavaliolla. Mikäli oireilu pitkittyy tai hankaloituu, on suositeltavaa sulkea pois suolistoinfektio oireen taustalta ja harkita glukokortikoidin aloittamista. Lievästi oireilevaa potilasta tulee seurata tiiviisti, sillä oireet voivat nopeasti edetä vaikeiksi ja jopa hengenvaarallisiksi.

Vakavaksi koliitiksi pahenevat suolioireet edellyttävät hoidon keskeyttämistä ja suuriannoksinen glukokortikoidin aloitusta. Glukokortikoidin annos ja antamistapa valitaan oireiden vaikeuden mukaan. Keskivaikeaa koliittia voidaan hoitaa suun kautta annettavalla glukokortikoidilla (esimerkiksi pred-

nisoni 0,5–1 mg/kg), mutta vaikea koliitti vaatii välittömän suuriannoksinen suoneen annettavan glukokortikoidin aloituksen (esimerkiksi metyyliiprednisoloni 1–4 mg/kg). Koliitin rauhoituttua glukokortikoidihoito lopetetaan hitaasti asteittain. Mikäli vastetta glukokortikoidihoitoon ei saavuteta tai oireet palaavat annoksen pienentämisen myötä, harkitaan infliksimabihoitoa. Ennen infliksimabin antamista tulee aina tehdä suolen täyhystys. Lääkeresistentin koliitin hoito saattaa vaatia kirurgista hoitoa (19). Ehkäisevällä budesonidihoidolla on pyritty vähentämään maha-suolikanavan immunologisten haittojen ilmentymistä, mutta merkittävää hyötyä ei ole todettu (20). Ensimmäisiin klinisiin ipilimumabitutkimuksiin liittyi kuolleisuutta erityisesti suolen puhkeamaan, mutta sittemmin haittoja on opittu tunnistamaan ja hoitamaan tehokkaasti ajoissa (19, 20).

**Hepatiitti** voi olla oireeton ja ilmetä maksa-arvojen suurenemisena. Maksa-arvoja tuleekin seurata säännöllisesti hoidon aikana. Hoidon tautusta suositellaan, jos maksa-arvot ovat yli 2,5-kertaiset normaaliin ylärajaan nähden. Bilirubiinipitoisuus

saa olla vain 1,5-kertaiseksi suurentunut. Autoimmuunihepatiittia hoidetaan ensisijaisesti glukokortikoidilla samoin periaattein kuin koliittiakin. Jos hepatiitti vaatii glukokortikoidihoidon aloituksen, tulee ipilimumabi ja PD-1-vasta-aine lopettaa pysyvästi. Glukokortikoidihoitoon huonosti vastaavaa hankalaa hepatiittia hoidettaessa suositellaan maksabiopsiaa mahdollisten muiden syiden poissulkemiseksi. Hankalissa tapauksissa hepatiittia on hoidettu myös infliksimabilla tai mykofenolaatilla (21, 22). Näyttö näiden lääkkeiden tehosta on kuitenkin rajallinen ja infliksimabin osalta jopa ristiriitainen.

**Endokriiniset haitat** ovat salakavalia oirekuvan monimuotoisuuden ja epämääräisyyden vuoksi. Yleisimmin immuunihoidon endokriinisina haittoina on raportoitu tyreoidiitteja, hypofysiittejä ja adrenaliitteja.

Tyreoidiitteja esiintyy etenkin PD-1-vasta-ainehoidojen aikana. Tavallisimmin niitä esiintyy laboratorikokeissa havaittavana kilpirauhasen vajaa- tai liikatoimintana, mutta myös kuumeisia voimakasoireisia tyreoidiitteja on todettu.

Hypofysiitti voi oireilla päänsärkynä, johon liittyy pahoinvointia ja näköhäiriötä. Toisaalta oireena voivat olla myös vähitellen kehittyvä hypotensio, elektrolyyttihäiriöt, yleinen heikkous, seksuaalinen haluttomuus ja vatsakivut. Laboratorikokeissa havaitaan laaja-alaisia muutoksia aivolisäkehormonipitoisuuksissa sekä kohde-elinten hormonituotannossa. Diagnoosi perustuu kliiniseen kuvaan, laboratoriolöydöksiin ja aivojen magneettikuvaukseen. Kuvantamisella saadaan myös suljetuksi pois aivometastasointi oireiston taustalta. Laboratorikokeista on suositeltavaa tutkia elektrolyytti-, kortikotropiini-, kortisoli-, TSH-, prolaktiini-, FSH-, LH- ja vapaan tyroksiinin (T4-V) pitoisuudet sekä testosteroni- tai estradiolipitoisuudet. Kuten muiden immunologisten haittojen, myös endokriinisten haittojen hoito on immunologisten hoidon tauotus sekä tarvittaessa glukokortikoidilääkitys, jonka annos valitaan haitan vaikeuden mukaan. Glukokortikoidihoidon lisäksi huomioidaan mahdollinen hormoni- korvaushoidon ja muun tukilääkityksen tarve.

Hormonikorvaushoidon tarve voi sairastetun hypofysiitin jälkeen olla pysyvä.

**Neurologiset haitat** ovat harvinaisia ja oirekvaltaan vaihtelevia, minkä takia niiden tunnistaminen on haastavaa. Yleisimmin on raportoitu sensorista perifeeristä neuropatiaa sekä lihasheikkoutta, mutta harvinaisina myös vakavia, henkeä uhkaavia neuropatioita, kuten Guillain–Barrén oireyhtymää, vaikeaa motorista neuropatiaa ja myasthenia gravista. Myös aseptinen aivokalvotulehdus ja näköhermotulehdus on liitetty ipilimumabihoitoon. Diagnoosi perustuu tarkkaan neurologiseen tutkimukseen, jonka tukena käytetään kuvantamista, ENMG:tä, verikokeita, aivo-selkäydinnestenäytettä sekä lihas- tai hermokudosnäytettä (23). Neurologistenkin haittojen hoito on suuriannoksinen glukokortikoidi. Immunoglobuliinihoitoa on kokeiltu, jos steroidista ei ole ollut apua, mutta sen teho on jäänyt melko vaatimattomaksi (23).

**Pneumoniitti** on haittana harvainen mutta vakavana henkeä uhkaava ja potilaan toimintakykyä nopeasti heikentävä. Aivan lievä ja oireetonkin kuvantamalla todettava pneumoniitti vaatii immunologisten hoidon tauotuksen sekä potilaan oireiden kehittymisen, veren happikyllästeisyyden ja radiologisten löydöksen tarkkaa seuranta, kunnes löy-

### Ydinasiat

- ▶ T-solupuolustusta voimistavat vasta-aineet ovat nopeasti vakiintumassa levinneen melanooman hoitoon.
- ▶ CTLA4- ja PD1-vasta-aineisiin ipilimumabiin, nivolumabiin ja pembrolitsumabiin, liittyy merkittävä autoimmunologisten haittojen riski.
- ▶ Autoimmunologisia haittoja hallitaan glukokortikoidilla, jonka annos valitaan haitan vaikeusasteen mukaan.
- ▶ Haittavaikutukset voivat olla henkeä uhkaavia, jos niiden toteaminen ja hoito viivästyvät.

dös väistyy. Infektiot suljetaan pois verikokeiden ja tarvittaessa myös bronkoalveolaarisen huuhtelun (BAL) avulla, minkä jälkeen oireille potilaalle aloitetaan viipymättä glukokortikoidi. Jos infektiota ei voida varmuudella sulkea pois, liitetään glukokortikoidihoidon rinnalle riittävän laajakirjainen mikrobilääkehoito.

**Lihäs- ja nivelkivut** ovat tavallinen haitta etenkin PD-1-vasta-ainehoitoa saavilla. Oireilu on yleensä lievää ja hallittavissa oireenmukaisella lääkityksellä, kuten parasetamolilla ja tulehduskipuläkkeillä. Vakavia autoimmuuniartralgioita esiintyy vain harvoin.

## Lopuksi

Immunologisten hoitojen haittoja hallitaan glukokortikoidilla, mutta vakavat haitat vaativat hoidon keskeytyksen ja suuriannoksista glukokortikoidilääkitystä. Immunologista hoitoa suunniteltaessa on huomioitava myös mahdolliset haitat. Ipilimumabihaittojen glukokortikoidihoitoon voi liittyä myös opportunististen infektioiden riski (24).

Turvallisen immuunivasteen voimistajan käytön edellytys on potilaiden sekä potilaan hoitoon osallistuvan hoitohenkilökunnan perehtyneisyys mahdollisiin haittoihin, niiden varhainen tunnistaminen ja hoito-

toimien aloittaminen viipymättä. Koska autoimmuunihaitta voi käytännössä ilmetä missä tahansa elimistön kudoksessa tai rakenteessa ja myös useammassa samanaikaisesti, tarvitaan usein eri erikoisalojen yhteistyötä. Ipilimumabihoidon käyttöönoton yhteydessä yliopistosairaaloiden ylilääkärit ja Suomen Melanoomaryhmä päätyivät suosittamaan hoidon keskittämistä. Nyt kun immunologisten hoitojen käyttöaiheet laajentuvat ja uudet immunologiset hoidot ovat vakiinnuttamassa asemaansa, on immunologisten syöpähoitojen keskittäminen Suomessa muiden Pohjoismaiden tavoin edelleen suositeltavaa. ■

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

**MICAELA HERNBERG, dosentti, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri**  
HYKS, Syöpäkeskus, Helsinki

**PIA VIHINEN, dosentti, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri**  
TYKS Syöpäkliniikka, Turku

### SIDONNAISUUDET

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

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

**Pia Vihinen:** Luentopalkkio (GSK, Roche)

### SUMMARY

#### Adverse effects of new immunologic drugs for melanoma and their management in adult patients

Conventional anticancer drugs, cytotoxic agents, function by killing all rapidly dividing cells without distinguishing between cancer cells and normal cells of the body. Understanding of the regulatory mechanisms of the immune system has enabled the development of immunotherapeutic drugs and, through them, liberation of the immune response for the management of cancer. In Finland, interferons and antibody therapies represent the clinically applied immunotherapy of melanoma. While most antibody therapies are fairly harmless, the new drugs enhancing T cell defense are associated with a significant risk of autoimmune adverse effects. Immediate recognition and treatment of adverse effects are essential for the survival of the patients.



**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. Espinosa E, Grob JJ, Dummer R, ym. Treatment algorithms in stage IV melanoma. *Am J Ther* 2015;22:61–7.
3. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, ym. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517–26.
4. 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.
5. 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.
6. Sullivan RJ, Flaherty KT. Resistance to BRAF-targeted therapy in melanoma. *Eur J Cancer* 2013;49:1297–304.
7. 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.
8. Robert C, Long GV, Brady B, ym. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320–30.
9. 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.
10. 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.
11. Gangadhar TC, Vonderheide RH. Mitigating the toxic effects of anticancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:91–9.
12. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, ym. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443–54.
13. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, ym. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:375–84.
14. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, ym. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369:122–33.
15. Danlos FX, Pagès C, Roux J, ym. Atypical severe immune-related adverse effects resulting from sequenced immunotherapy in melanoma. *Melanoma Res* 2015;25:178–9.
16. Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, ym. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015;33:773–81.
17. 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.
18. Robert C, Schachter J, Long GV, ym. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521–32.
19. Mitchell KA, Kluger H, Sznol M, Hartman DJ. Ipilimumab-induced perforating colitis. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:781–5.
20. Weber J, Thompson JA, Hamid O, ym. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:5591–8.
21. Cheng R, Cooper A, Kench J, ym. Ipilimumab-induced toxicities and the gastroenterologist. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:657–66.
22. Kleiner DE, Berman D. Pathologic changes in ipilimumab-related hepatitis in patients with metastatic melanoma. *Dig Dis Sci* 2012;57:2233–40.
23. Bot I, Blank CU, Boogerd W, Brandsma D. Neurological immune-related adverse events of ipilimumab. *Pract Neurol* 2013;13:278–80.
24. Kyi C, Carvajal RD, Wolchok JD, Postow MA. Ipilimumab in patients with melanoma and autoimmune disease. *J Immunother Cancer* 2014;2:35.