

Pia Vihinen, Siru Mäkelä, Micaela Hernberg, Kristiina Tyynelä-Korhonen ja Jussi Koivunen

Edenneen ihomelanooman kehittyvä lääkehoito

Metastaattisen ihomelanooman hoito on muuttunut uusien immunoaktivaattorien ja geenimutaatioon suunnattujen lääkkeiden myötä. Uudet hoidot helpottavat oireita ja lisäävät elinaikaa. Uusiin hoitoihin saattaa liittyä hankalia, tavanomaisten solunsalpaajien haitoista poikkeavia haittavaikutuksia. Hoitojen tehoa ennustavat tekijät ovat vielä suurelta osin tuntemattomia.

Paikallisesti edenneeseen tai etäpesäkkeeseen ihomelanoomaan suunnatuilla uusilla lääkkeillä voidaan tehokkaasti helpottaa oireita ja lisätä elinaikaa. Kyky T-solujen aktiivisuuden säätelyyn on mahdollistanut aktiivisen immuunihoidon, jossa käytetään T-solujen pinnan rakenteisiin suunnattuja vastaaineita. Puolessa ihomelanoomista tavattavan *BRAF*-geenin mutaatioon vaikuttavat lääkkeet, kuten *BRAF*:n ja *MEK*:n estäjät, tehoavat nopeasti. Immunologiset hoidot ja täsmälääkkeet ovat syrjäyttäneet tavanomaiset solunsalpaajahoidot. Esittelemme uusia immunologisia melanoomahoitoja, kuten *CTLA-4*- ja *PD-1*-vastaaineita, onkolyttistä virushoitoa sekä *BRAF*:n ja *MEK*:n estäjien käyttöä melanooman hoidossa.

Immunologiset hoidot

Immunoaktivaattorit. Kliinissä käytössä olevaa syövän immuunihoidoita ovat interferonit, interleukiinit ja vasta-ainehoidot (1). Vastaaineet ovat T-solupuolustusta aktivoivia lääkkeitä, ja niihin liittyy merkittävä autoimmunologisten haittojen riski. Haittavaikutusten tunnistaminen ja nopea hoito on potilaiden selviytymisen kannalta oleellista. Hoitojen vaikutus ilmenee hitaammin kuin tavanomaisten solunsalpaajien, joten hoitovasteen arvioinnissa

ei kannata kiirehtiä. Vaste tulee tulkita uusien immunologisten vastekriteerein (2).

Ipilimumabi. Auttaja-T-solujen pinnalla on valkuaisaine, T-lymfosyyttien sytotoksinen antigeeni 4 (*CTLA-4* eli *CD152*), joka voimistaa immuunivastetta sitoutumalla T-solujen pinnalla olevaan immuunireaktiota rajoittavaan antigeeniin. *Ipilimumabi* on *CTLA-4*-reseptoriin suunnattu vasta-aine, joka estää *CTLA-4*-molekyylin toimintaa, mikä puolestaan johtaa pitkäaikaiseen T-solujen aktivaatioon (3). *Ipilimumabin* vaikutuksesta T-solut monistuvat ja hakeutuvat syöpäkudokseen, mutta melko hitaasti.

Ipilimumabia annetaan suonensisäisenä infuusiona kolmen viikon välein yhteensä neljä kertaa. Se on edenneen melanooman hoidossa tehokkaampi kuin tehokkain solunsalpaaja dakarbatsiini mutta tehottomampi kuin uudet *PD-1*:n estäjät (3–7). *Ipilimumabin* haittavaikutukset on esitetty **TAULUKOSSA 1** (8). *Ipilimumabia* saaneiden potilaiden keskimääräinen elinajan odote on vain 10–11 kuukautta, mutta heistä 30 % elää viisi vuotta (9,10).

Ipilimumabiin liittyy merkittävä voimakkaiden autoimmuunihaittavaikutusten riski, ja siksi sen käyttö on vähentynyt *PD-1*:n estäjien myötä (3,4,8). Tulevaisuudessa *ipilimumabia* käytettäneen pääasiassa osana yhdistelmähoitoja.

TAULUKKO 1. Ipilimumabin tavallisimmat immunologiset haittavaikutukset (8).

Haittavaikutus tai sen kohde	Eri haittavaikutukset yhteensä (% potilaista)	Vaikeat haittavaikutukset (% potilaista)
Ripuli	27,5	4,6
Koliitti	7,6	5,3
Ihottuma	19,1	0,8
Kutina	24,4	0
Kilpirauhasen toiminta	1,5	0
Muiden rauhasen toiminta	1,5–2,3	0–1,6
Vitiligo	2,0	0

PD-1:n estäjät nivolumabi ja pembrolitsumabi. Programmed death (PD-1) -reseptoriin vaikuttavat vasta-aineet nivolumabi ja pembrolitsumabi ovat syrjäyttäneet ipilimumabin levinneen melanooman hoidossa. Pembrolitsumabi annetaan kolmen viikon välein, nivolumabi kahden. Nämä lääkkeet ovat tehokkaampia kuin ipilimumabi ja aiheuttavat vakavia autoimmuunihaittoja merkittävästi vähemmän (5,6,7,11). Nivolumabilla hoidettujen potilaiden keskimääräinen elinajan odote on 20,3 kuukautta ja pembrolitsumabilla hoidettujen 24,4 kuukautta (12,13). Näillä lääkkeillä hoitovaste saavutetaan yleensä muutaman kuukauden hoidon jälkeen. Keskimääräinen hoitoaika on tutkimuksissa ollut 6–8 kuukautta. Tarkalleen ei tiedetä, kauanko näitä hoitoja tulisi jatkaa. Osalle potilaista immunologinen vaste kehittyy hitaasti ja toisilla se jatkuu, vaikka hoito päättyy. PD-1:n estäjien tavallisimmat haittavaikutukset on esitetty **TAULUKOSSA 2** (8).

Uusimmissa tutkimuksissa ipilimumabia ja PD-1:n estäjää on annettu samanaikaisesti (14,15,16). Hoito aiheuttaa usein voimakkaita haittoja, joten se soveltuu vain erittäin hyväkuntoisille potilaille. Yhdistelmähoidolla on kuitenkin saavutettu merkitsevästi enemmän tauditonta elinaikaa: kahden vuoden seurannan jälkeen 80 %:n hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden vasteet jatkuivat edelleen, ja 64 % potilaista on edelleen elossa (14,15,16).

Onkolyttinen virushoito. Ensimmäinen virushoitolääke talimogeenilaherparepveikki eli T-Vec on hyväksytty leikkaushoitoon soveltumattoman, pienen kasvaintaakan eli imusolmukkeisiin tai ihonalaiskudokseen levinnyttä melanoomaa (levinneisyysaste III ja IVM1a)

sairastavien potilaiden hoitoon (17). T-Vec sisältää lisääntymiskykyistä (”elävää”) heikennettyä herpes simplex -virusta, ja se ruiskutetaan suoraan kasvaimen. Hoito vaatii erillisen hoituhuoneen, ruiskeen antajan hyvän suojautumisen ja potilaan tarkan neuvonnan muun muassa pistoskohtien kotihoidosta. Hoidon vaikutus perustuu melanoomasolujen tuhoutumiseen ja kasvainimmunitietin tehostumiseen. Hoito tehosi granulositytti-makrofagikasvutekijähoitoa (GM-CSF) paremmin potilailla, joilla oli vain iholle, ihonalaiskudoksiin tai imusolmukkeisiin levinnyt melanooma (17,18). Pitkäkestoista hoitohyötyä sai 16 % T-Vec-hoidetuista, kun vastaava luku verrokkiryhmässä oli 2 % (17,18).

Haittavaikutuksista tyypillisimpiä ovat flunssan kaltaiset oireet sekä pistoskohdan reaktiot ja kivut. Selluliittia pistoskohdassa sekä harvinaisia autoimmuunitauhin pahenemistapauksia on kuvattu (17,18). Hoito on melko haitaton, mutta soveltuu vain potilaille, joiden ennuste on hyvä ja joiden etäpesäkkeet rajoittuvat ihon pintakudoksiin.

Täsmälääkkeet

Puolessa ihomelanoomista todetaan kasvua aktivoiva *BRAF*-geenin mutaatio (1). Vain *BRAF*-mutaatioposiitiviset metastaattiset melanoomat ovat osoittautuneet herkiksi selektiivisille *BRAF*:n estäjille vemurafenibille ja dabrafenibille, jotka estävät mutatoituneen *BRAF* V600-kinaasin toimintaa (19,20). Vemurafenibi ja dabrafenibi ovat suun kautta otettavia lääkkeitä, ja siten hoidot ovat helposti toteutettavia. Ne vaikuttavat nopeasti, joten hoidon hyöty

tai syövän oireiden lievittyminen on helppo arvioida. Myös suurin osa haittavaikutuksista ilmenee jo hoidon alkuvaiheessa. BRAF:n estäjien tavallisimmat haittavaikutukset ovat ihoperäisiä, kuten ihon kuivuminen, paksuuntuminen ja syyliät.

Vemurafenibihoitoon liittyy ihon huomattava herkistyminen auringonvalolle ja UV-säteilylle, ja siksi huolellinen auringolta suojautuminen on hoidon onnistumisen edellytys (19). Dabrafenibiin liittyy erityisenä haittavaikutuksena kuume, joka voi ilmaantua hyvinkin yllättäen ja nopeasti (20). BRAF:n estohoitoihin voi myös liittyä nivelsärkyä, ripulia, väsymystä tai uupumusta (fatigue), hiustenlähtöä, munuaisten vajaatoimintaa sekä QT-ajan pidentymistä EKG:ssä (19,20).

Yksittäishoitona käytettävien täsmälääkkeiden ongelma on resistenssin kehittyminen tavallisimmin 6–8 kuukauden hoidon jälkeen (19,20). Hoitoa on pyritty tehostamaan liittämällä mukaan MEK:n estäjä, kobimetinibi tai trametinibi, jolloin kyseessä on yhdistelmäestolääkitys (21,22). Paras hoitotulos saadaan, jos MEK:n estäjä liitetään hoitoon mahdollisimman aikaisin hoidon alussa. Pelkällä BRAF:n estäjällä hoidettuna potilaan keskimääräinen elinajan odote on 12–18 kuukautta ja yhdistelmähoitolla 22–27 kuukautta (21,22). Täsmälääkkeet vaikuttavat myös aivoetäpesäkkeisiin ja voivat joskus korvata aivojen sädehoidon (21,22). Potilaiden, joiden plasman laktaattidehydrogenaasipitoisuus on normaali, ennuste on parempi (7). Kahden vuoden seurannan jälkeen näistä potilaista 75 % oli elossa (7). Yhdistelmähoito ei merkittävästi lisää BRAF:n estäjien haittavaikutuksia (21,22). MEK:n estäjiä on Suomessa nykyisin saatavissa vain potilaskohtaisella erityisluvalla.

Solunsalpaajien merkitys

Solunsalpaajahoidojen teho edenneen melanooman hoidossa on heikompi kuin uusien lääkkeiden. Hoitosuosituksen mukaan solunsalpaajahoido on toisen tai kolmannen linjan hoitovaihtoehto, jos immuunihoito tai täsmälääkehoito eivät potilaalle sovellu tai niiden teho on menetetty (1,23).

TAULUKKO 2. PD-1:n estäjien tavallisimmat immunologiset haittavaikutukset (8).

Haittavaikutus	Eri haittavaikutukset yhteensä (% potilaista)
Pneumoniitti	1,0–3,4
Kilpirauhasen toimintahäiriö	1,0–8,0
Hepatiitti	1,0–1,1
Koliitti	1,0–2,2
Nefriitti	1,0

Dakarbatsiini on edelleen edenneen melanooman standardisolunsalpaajahoido. Sillä saadaan hoitovasteita 10–15 %:ssa tapauksista, ja potilaiden keskimääräinen elinajan odote on 6–9 kuukautta. Monisolunsalpaajahoidoilla saadaan usein paremmin hoitovasteita, mutta elinaikahyötyä niidenkään ei ole satunnaistetuissa tutkimuksissa havaittu tuottavan. Yksittäisissä tapauksissa on todettu useamman vuoden hoitovasteita. Käytettyjä yhdistelmähoitoja ovat dakarbatsiinin, vinkristiinin, bleomysiinin ja lomustiinin yhdistelmä sekä karboplatiini-paklitakseli ja etoposidi-sisplatiini. Usein hoitoon on liitetty interferoni tai interleukiini 2 parantamaan hoitovastetta (24).

Kudosmerkkiaineet hoitovasteen arvioinnissa

Melanoomakudoksesta määritetään BRAF-mutaatio, jos potilaalle suunnitellaan levinneen taudin lääkehoitoa. Määrittäminen voidaan tehdä etäpesäkkeestä tai alkuperäisestä melanoomakasvaimesta. Mutaation ilmentyminen ei vaikuta immunologisten hoitojen käyttöön, mutta ne saattavat tehot hieman paremmin potilaisiin, joilla ei ole todettua mutaatiota (14). Immunologisten hoidon tehon mittaamiseen ei ole vielä vakiintunut merkkiainetta. Syöpäkudoksessa todettu PD-ligandin (PD-L1) ilmentyminen saattaa olla yhteydessä parempaan hoitotulokseen näitä lääkkeitä käytettäessä, mutta se ei ole kuitenkaan riittävän luotettava ennustamaan onko hoidosta hyötyä vai ei (14,25). Uusimman tutkimustuloksen mukaan ne potilaat, joiden kasvaimen PD-L1-pitoisuus oli suuri, hyötyivät enemmän pelkästä PD-1:n estäjästä kuin yhdistelmähoitosta ipilimumabin kanssa (16).

Ydinasiat

- ▶ Melanooman immunologinen hoito on tehostunut, ja uusien PD-1:n estäjien myötä haittavaikutukset ovat vähentyneet.
- ▶ Täsmälääkkeet auttavat nopeasti BRAF-mutaatiopositiivisen melanooman hoidossa ja lievittävät etäpesäkkeiden oireita.
- ▶ Melanooman hoito on yksilöllistä, ja sen tehoa ennustavat tekijät ovat paljolti tuntemattomia.

Alustavissa tutkimuksissa kasvaimen suuri geenimutaatioiden määrä saattaa ennustaa myös parempaa immunologisten hoitojen tulosta, mutta tämä vaatii koko eksomin tai perimän sekvensointia eikä siksi ole vielä kliinisessä käytössä (26). Geenimutaatioiden määrä on suurempi ihomelanoomissa, jotka ovat syntyneet UV-säteilylle altistuneille ihoalueille (27).

PIA VIHINEN, LT, kliinisen onkologian dosentti, erikoislääkäri
Syöpäklinikka, TYKS ja Turun yliopisto

SIRU MÄKELÄ, LT, erikoislääkäri
Syöpäkeskus, HUS ja Helsingin yliopisto

MICAELA HERNBERG, LT, kliinisen onkologian dosentti, erikoislääkäri
Syöpäkeskus, HUS ja Helsingin yliopisto

KRISTIINA TYYNELÄ-KORHONEN, LT, erikoislääkäri
Syöpäkeskus, KYS

JUSSI KOIVUNEN, LT, kokeellisen onkologian dosentti
OYS, Oulun yliopisto ja Medical Research Center Oulu

Yhteistä uusille lääkehoidoille on, että potilaiden, joiden plasman laktaattidehydrogenasipitoisuus on suuri, hoidossa saadaan kaikilla hoitomuodoilla huonoin teho (21,28). Tämä saattaa liittyä laajaan kasvainmassaan ja sairauden biologiaan, esimerkiksi hyvin nopeaan kasvuun.

Lopuksi

Ensimmäinen PD-1-reseptorin ligandiin (PD-L1) suunnattu vasta-aine, atetsolisumabi, on osoittautunut hyödylliseksi keuhkosyövän hoidossa, ja sitä sekä muita PD-L1-vasta-aineita tutkitaan jatkossa myös melanooman hoidossa (29). Erilaiset yhdistelmähoidot ja hoitomuotojen vuorottelu ovat mitä todennäköisimmin tulevaisuuden hoitoa. Kliinisten tekijöiden ja kudosmerkkiaineiden kykyä avustaa eri hoitomuotojen potilasvalinnassa tutkitaan runsaasti, ja tulevaisuudessa oikean hoitomuodon ja potilaan kohtaaminen onkin todennäköisempää. ■

SIDONNAISUUDET

Pia Vihinen: Asiantuntijapalkkio (Helsingin yliopisto, Tampereen yliopisto), luentopalkkio (GSK, Roche, MSD), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (GSK, Roche, Amgen, BMS, Pierre-Fabre)

Siru Mäkelä: Asiantuntijapalkkio (Amgen, BMS, GSK, MSD, Novartis, Roche), luentopalkkio (BMS, MSD, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Celgene, MSD, Pfizer, Roche)

Micaela Hernberg: Asiantuntijapalkkio (BMS, MSD, BMS, Amgen, Roche, Novartis, Roche), luentopalkkio (MSD, BMS), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (BMS, MSD, Roche, GSK)

Kristiina Tyynelä-Korhonen: Matkakorvaus (Teva Finland, Grex Medical Oy, Suomen Melanoomaryhmä ry), johtokunnan tms jäsenyys (Itä-Suomen Lääketiede -johtoryhmä, Suomen palliatiivisen lääketieteen yhdistyksen hallitus, Suomen Onkologiyhdistyksen hallitus)

Jussi Koivunen: Asiantuntijapalkkio (Boehringer-Ingelheim, MSD, Roche, BMS, Astellas, Novartis, Pfizer), luentopalkkio (Lilly, Roche, Pfizer, MSD, BMS), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (BMS, Bayer, MSD, Roche, Astellas)

SUMMARY

Developing drug therapy of advanced melanoma of the skin

Treatment of metastatic cutaneous melanoma has changed with the new immunoactivators and drugs targeting gene mutations. The new treatments alleviate symptoms and extend the life span. The new treatments may be associated with adverse effects differing from those of traditional chemotherapy. Factors predicting the efficacy of the treatments are still largely unknown.

KIRJALLISUUTTA

1. Hernberg M, Mäkelä S, Vihinen P. Edenneen melanooman uusiutuva lääkehoito. *Duodecim* 2015;131:2353–60.
2. 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.
3. 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.
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. Larkin J, Lao CD, Urba WJ, ym. Efficacy and safety of nivolumab in patients with BRAF V600 mutant and BRAF wild-type advanced melanoma: a pooled analysis of 4 clinical trials. *JAMA Oncol* 2015;1:433–40.
6. 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.
7. Robert C, Long GV, Brady B, ym. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320–30.
8. Mäkelä S, Hernberg M, Vihinen P. Uusien immunologisten melanoomaläkkeiden haittavaikutukset ja niiden hallinta. *Duodecim* 2016;132:45–52.
9. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, ym. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33:1191–6.
10. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, ym. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:1889–94.
11. Franklin C, Livingstone E, Roesch A, ym. Immunotherapy in melanoma: recent advances and future directions. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:604–11.
12. Hodi FS, Kluger H, Sznol M, ym. Durable, long-term survival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab (NIVO) monotherapy in a phase I trial. ACR Annual Meeting, 16. - 20.4.2016 New Orleans, Louisiana, USA.
13. Robert C, Ribas A, Hamid O, ym. Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *J Clin Oncol* 2016;34(suppl; abstr 9503).
14. 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.
15. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, ym. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1558–68.
16. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, ym. Overall survival results from a phase III trial of nivolumab combined with ipilimumab in treatment-naïve patients with advanced melanoma. ACR Annual Meeting, 1. - 5.4.2017 Washington D.C., USA.
17. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, ym. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2780–8.
18. Puzanov I, Milhem MM, Minor D, ym. Talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab in previously untreated, unresectable stage IIIB-IV melanoma. *J Clin Oncol* 2016;34:2619–26.
19. 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.
20. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, ym. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:809–19.
21. Long GV, Grob JJ, Nathan P, ym. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol* 2016;17:1743–54.
22. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, ym. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1248–60.
23. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, ym. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v126–32.
24. Eigentler TK, Carli UM, Radny P, ym. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systemic review of 41 randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2003;4:748–59.
25. Daud AI, Wolchok JD, Robert C, ym. Programmed death-ligand 1 expression and response to the anti-programmed death 1 antibody pembrolizumab in melanoma. *J Clin Oncol* 2016;34:4102–9.
26. Johnson DB, Frampton GM, Rieth MJ, ym. Targeted next generation sequencing identifies markers of response to PD-1 blockade. *Cancer Immunol Res* 2016;4:959–67.
27. Rawson RV, Johansson PA, Hayward NK, ym. Unexpected UVR and non-UVR mutation burden in some acral and cutaneous melanomas. *J Clin Invest* 2017;97:130–45.
28. 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.
29. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, ym. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255–65.