

Micaela Hernberg, Siru Mäkelä ja Pia Vihinen

Voidaanko edennyt ihomelanooma parantaa?

Edenneen ihomelanooman lääkehoidon huima kehitys

Levinnyttä melanoomaa ei yleensä ole voitu parantaa, mutta lääkehoidoilla on voitu hidastaa taudin etenemistä. Viime vuosien aikana edenneen melanooman hoito on kehittynyt huomattavasti, kun uudet täsmälääkkeet ja immunologiset vasta-ainehoidot ovat parantaneet hoitotuloksia (1).

Melanooman immunologisten ominaisuuksien takia immunologiset hoidot ovat olleet hoitojen kehittäjien kiinnostuksen kohteena. CTLA4-vasta-aine ipilimumabi on ensimmäinen lääke, jolla saavutettiin edenneen melanooman hoidossa elinaikahyötyä solunsalpaajaan verrattuna. Kun seuranta-ajat pidentyvät, näyttää ipilimumabia saaneiden potilaiden elossaolo-osuus vakiintuvan. Viiden vuoden kuluttua elossa on noin viidennes ipilimumabilla lääkityistä potilaista eli noin 10 % enemmän kuin solunsalpaajia saaneista. Näissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ole ilmennyt, kuinka suurella osalla potilaista hoitovaste on ipilimumabihoidon ansiosta edelleen hyvä (2,3).

PD1-vasta-aineiden (pembrolitsumabi ja nivolumabi) on osoitettu olevan ipilimumabia tehokkaampia edenneen melanooman ensilinjan hoitona (1). Vuoden kuluttua PD1-vasta-ainehoidon aloittamisesta yli 70 % potilaista on elossa, kun vastaavasti ipilimumabia saaneista potilaista noin 43–47 % (4,5,6). Noin 40 % potilaista vastaa PD1-vasta-ainehoitoon, ja noin 80 % näistä vasteista on pitkäkestoisia. Taudin etenemistäkään tutkimusten seuranta-aikojen puitteissa ei näillä potilailla ole vielä havaittu (6). Paremmen tehonsa ansiosta PD1-vasta-aineet ovat syrjäyttäneet ipilimumabin edenneen

melanooman ensilinjan hoidossa (1). Keväällä 2016 ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoito sai myyntiluvan Euroopassa. Yhdistelmähoidolla on saavutettu enemmän hoitovasteita, ja sekä taudin keskimääräinen etenemisaika että kokonaisennuste ovat hieman pidempiä verrattuna PD1-vasta-ainehoitoon. Erot jäävät kuitenkin melko vaatimattomiksi.

Uudentyyppisenä lääkkeenä immunologisten hoitojen rintamalla on onkolyytinen virushoito eli talimogeenilaherparepveikki (T-Vec), joka on hyväksytty leikkaushoitoon soveltumattoman, imusolmukkeisiin tai ihonalaiskudokseen levinneen melanooman hoitoon. Tällä hoidolla 16 % potilaista sai pitkiä (yli puolen vuoden) hoitovasteita, ja näiden potilaiden keskimääräinen elinajan odote oli 41 kuukautta (7). Toisessa tutkimuksessa, jossa yhdistettiin ipilimumabi T-Veciin, puolet potilaista sai hoitovasteen. Kahdeksantoista kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta 50 % vasteista jatkui edelleen ja 67 % potilaista oli vielä elossa (8). Yhdistelmähoidolla saatiin siis enemmän hoitovasteita kuin mitä on raportoitu tutkimuksissa, joissa ipilimumabia tai T-Veciä on käytetty yksinään. Kun seuranta-ajat pidentyvät, jää nähtäväksi, onko yhdistelmähoidolla saavutettujen vasteiden kesto myös pidempi.

Noin joka toisesta melanoomakasvaimesta löytyy B-RAF-geenin mutaatio. Tällaiset melanoomat ovat herkkiä B-RAF:n estäjille (vemurafenibi ja dabrafenibi), joilla on edenneen melanooman hoidossa voitu osoittaa saavutettavan elinaikahyötyä dakarbatsiinihoitoon verrattuna. Vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta BRAF:n

estohoitoa saaneista potilaista yli 70 % on elossa, kun taas dakarbatsiinia saaneista noin 40 % (1). BRAF:n estäjien tehoa voidaan lisätä liittämällä hoitoon MEK:n estäjä (kobimetinibi tai trametinibi). Kolmen vuoden hoidon jälkeenkin noin 45–60 % potilaista on elossa näiden täsmälääkeyhdistelmähoitojen avulla, ja osan potilaista (38 %) hoitovasteet jatkuvat (9,10). Potilaiden, joiden plasman laktaattidehydrogenaasipitoisuus oli hoidon alkaessa normaali, ennuste on vieläkin parempi. Kahden vuoden seurannan jälkeen näistä potilaista 46 %:n hoitovaste jatkui ja 75 % oli elossa (11).

Uudet syöpähoidot ovat kalliita. Sekä melanooman täsmälääkkeet että immuunihoito maksavat kuukausittain noin 5 000–10 000 €. Suun kautta otettavat täsmälääkkeet eivät aiheuta sairaaloille hoitokuluja, mutta nykytiedon valossa täsmälääkehoitoa jatketaan niin kauan kuin potilas siitä hyötyy. Immuunihoidoista ipilimumabilääkitys on määrääkainen. T-Vec-hoito lopetetaan, kun ruiskutettaviksi sopivia etäpesäkkeitä ei enää tarjoudu. Vielä ei tiedetä, mikä on optimaalisin PD1-vastaainehoidon kesto, mutta vaikuttaa siltä, ettei sitä hyödytä jatkaa ikuisesti. On selvää, että hoito, joka jatkuu useita kuukausia tai jopa vuosia, kuluttaa terveydenhuollon resursseja. Toistaiseksi BRAF-mutaatio on ainoa täsmällinen ennustetekijä, jota voidaan hyödyntää hoidon kohdentamisessa. Tekijät, kuten PD-L1, laktaattidehydrogenaasi, kasvaintaakka tai taudin etenemisvauhti, voivat auttaa sopivimman hoidon valinnassa mutta eivät rajaa ketään pois esimerkiksi ipilimumabi-nivololumabiyhdistelmähoiton piiristä. Hoitopäätös perustuu siis toistaiseksi vielä pääosin klinisiin tekijöihin.

Edenneen melanooman hoidon tavoite on toistaiseksi ollut taudin etenemisen hidastaminen, ”jarruttava” hoito. Suoraa vertailua täsmälääkkeiden ja immuunihoitojen paremmuudesta ei ole toistaiseksi tehty. Molemmilla lääkevaihtoehdoilla on kuitenkin saavutettu pitkäaikaisia hoitovasteita. Seuranta-ajan pidentyessä on lisääntynyt niiden potilaiden määrä, jotka saavat vuosia kestävän hyödyn näistä hoidoista ja joiden hoitovaste jatkuu edelleen (12). Ipilimumabipotilaiden pisimmät seuranta-ajat ovat lähes kymmenen vuotta (3). Näyttää siis siltä,

että ajattelutapaa tulee muuttaa ja kysyä: voisiko osa levinnyttä melanoomaa sairastavista potilaista olla parannettavissa uusilla hoidoilla? ■



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

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

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

SIDONNAISUUDET

Micaela HERNBERG: Asiantuntijapalkkio (BMS, MSD, BMS, Amgen, Roche, Novartis, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (BMS, MSD, Roche, GSK), luentopalkkio (MSD, BMS)
Siru MÄKELÄ: Asiantuntijapalkkio (Amgen, BMS, GSK, MSD, Novartis, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Celgene, MSD, Pfizer, Roche), luentopalkkio (BMS, MSD, Roche)
Pia VIHINEN: Asiantuntijapalkkio (Helsingin yliopisto, Tampereen yliopisto), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (GSK, Roche, Amgen, BMS, Pierre-Fabre), luentopalkkio (GSK, Roche, MSD)

KIRJALLISUUTTA

1. HERNBERG M, MÄKELÄ S, VIHINEN P. Edenneen melanooman uusiutuva lääkitys. Duodecim 2015;131:2353–60.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. ROBERT C, LONG GV, BRADY B, ym. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015;372:320–30.
7. ANDTBACKA RH, KAUFMAN HL, COLICCHIO F, ym. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. J Clin Oncol 2015;33:2780–8.
8. 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.
9. 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.
10. LONG GV, WEBER JS, INFANTE JR, ym. Overall survival and durable responses in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib combined with trametinib. J Clin Oncol 2016;34:871–8.
11. 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.
12. FRANKLIN C, LIVINGSTONE E, ROESCH A, ym. Immunotherapy in melanoma: recent advances and future directions. Eur J Surg Oncol 2017;43:604–11.