

Kalle Mattila, Heikki Junkkari, Veera Sivonen ja Micaela Hernberg

Immuuniaktivaation vapauttajien pitkäaikaishaitat

Immuuniaktivaation vapauttajat ovat pidentäneet useiden eri syöpiä sairastavien potilaiden elinikää, ja aiemmin parantumattomat syövät saattavat jopa hävitä hoitojen myötä. Immuunijärjestelmän peukalointi voi kuitenkin aiheuttaa tulehduksia terveissä elimissä hoidon aikana tai vasta viiveellä hoidon lopettamisen jälkeen. Vaikka akuutti tulehdus lievenyisi, osa tulehduksista jää kytemään pitkäkestoisesti ja osa tuhoaa terveen elimen toiminnan pysyvästi. Iho-oireet, lihas- ja nivelkivut, ruuansulatuskanavan tulehdukset ja endokriiniset haitat ovat tavallisimpia pitkäaikaishaittoja, ja niiden hoidoksi voidaan tarvita pitkäkestoisia immunosuppressiivisia lääkkeitä ja pysyviä hormonikorvaushoitoja. Potilaat saattavat hakeutua elämänlaatua heikentävien kroonisten haittojen vuoksi myös muiden erikoisalojen lääkäreiden vastaanotoille. Pitkäaikaisten ja viiveellä ilmaantuvien haittojen tunnistaminen onkin tärkeää myös syöpäklinikan seurantakäyntien ulkopuolella.

Immuuniaktivaation vapauttajia käytetään nykyisin kymmenien eri syöpätautien hoidoksi. Kun aiemmin potilaat menehtyivät esimerkiksi melanooman etäpesäkkeisiin yleensä alle vuodessa solunsalpaajahoidosta huolimatta, piteni hyväkuntoisten potilaiden keskimääräinen elinaika PD-1:n estäjien (nivolumabi ja pembrolitsumabi) rekisteröintitutkimuksissa 32 kuukauteen (1–4). Jopa 34 % potilaista oli elossa kymmenen vuoden kuluttua hoidon aloituksesta (4). Immuuniaktivaation vapauttajia käytetään nykyisin myös esiliitännäis- ja liitännäishoitona vähentämään paikallisen tai paikallisesti edenneen syövän uusiutumisen todennäköisyyttä leikkauksen jälkeen (5). Hoitojen aiheuttamista pitkäaikaisista, elämänlaatua heikentävistä haitoista on alkanut kertyä tietoa, ja haittoja saattaa esiintyä jopa 40 %:lla pitkäaikaisselviytyjistä (6).

Immuuniaktivaation vapauttajien käyttöön otto Euroopassa

Immuuniaktivaation vapauttajat ovat suonensisäisenä infuusiona tai ihon alle ruiskeina annettavia vasta-aineita, jotka estävät immuunijärjestelmän luontaisia jarruja. CTLA-4:n estäjä ipilimumabi sai myyntiluvan Euroopassa vuonna 2011 ja PD-1:n estäjät nivolumabi ja pembrolitsumabi vuonna 2015 edenneen melanooman hoidoksi (7). Tämän jälkeen PD-1:n ja PD-L1:n estäjien käyttö laajeni nopeasti muihin syöpätauteihin, kuten ei-pienisoluliseen keuhkosyöpään, munuaissyöpään, Hodgkinin lymfoomaan, uroteelisyöpään sekä pään ja kaulan alueen syöpiin. Nykyään käyttöaiheita on kymmenittäin. PD-1/L1:n estäjien (nivolumabi, pembrolitsumabi, semiplimabi, dostarlimabi, atetsolitsumabi, avelumabi, durvalumabi) lisäksi käytetään LAG-3:n estäjää (relatlimabi) ja CTLA-4:n estäjää (ipilimumabi ja tremelimumabi) (7).

Ensimmäinen Euroopassa hyväksytty immuuniaktivaation vapauttajien yhdistelmähoito oli ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmä edenneen melanooman hoidoksi vuonna 2016 (7). Sen jälkeen PD-1/L1:n estäjiä on ryhdytty käyttämään yhdistelmänä myös muiden immuuniaktivaation vapauttajien, solunsalpaajien ja reseptorityrosiiniikinaasin estäjien (TKI-lääkkeet) kanssa.

Immuuniaktivaation vapauttajien haitat

Haittojen syntymekanismit. Immuunijärjestelmä on tarkkaan säännelty, jotta voidaan puolustautua infektioilta ja syöpäsoluilta mutta välttää autoimmuunisairauksilta. CTLA-4:n estäjät lisäävät syöpäsoluja tappavien T-lymfosyyttien aktivaatiota imusolmukkeessa, ja PD-1/L1:n estäjät tehostavat T-lymfosyyttien toimintaa kasvaimessa (8). Kun jarruja peukaloidaan, voivat aktivoituneet T-lymfosyytit aiheuttaa tulehduksia terveissä elimissä, jolloin myös B-soluvälitteinen vasta-ainetuotanto kudosantigeeneja vastaan saattaa aktivoitua. Aktiivista immunosuppressiivista hoitoa vaativia autoimmuunisairauksia sairastavia potilaita ei yleensä hoideta immuuniaktivaation vapauttajilla, mutta joskus joudutaan tekemään poikkeuksia, jos vaihtoehtoisia hoitoja ei ole.

Haittojen hoito. Yleensä immuuniaktivaation vapauttajien aiheuttamat tulehdukset ilmaantuvat ensimmäisten hoitokuukausien aikana, mutta niitä todetaan myöhemminkin hoidon aikana (**POTILASTAPAU 1**) ja joskus vasta hoidon jälkeen (**POTILASTAPAU 2**) (9). Lieviä tulehduksia voidaan seurata ja hoitaa oireenmukaisesti, mutta pitkittyvät tai vakavammat tulehdukset vaativat aktiivista immunosuppressiivista hoitoa ensisijaisesti glukokortikoideilla (prednisoloni suun kautta tai metyyliiprednisoloni laskimoon) (10,11). Koska glukokortikoidihoito kestää yleensä useampia viikkoja ja jopa useita kuukausia, sen aikana käytetään mahalaukun suojana tarvittaessa protonipumpun estäjiä, huolehditaan luustosta (kalsium-D-vitamiinilisä) ja harkitaan infektioiden estolääkitystä (esimerkiksi sulfa-trimetopriimi).

PD-1/L1:n estäjät ovat yleensä hyvin siedettyjä esimerkiksi solunsalpaajiin verrattuna, ja niiden tavalliset haitat ovat ihottumat, kilpirauhasen vajaatoiminta ja ripuli (12,13). Yhdistelmähoidoissa osa haitoista voi liittyä myös muihin syöpälääkkeisiin, kuten solunsalpaajiin (esimerkiksi verenkuvaan muutokset, neuropatia) tai TKI-lääkkeisiin (esimerkiksi verenpaineen nousu, ripuli).

Haittojen vakavuus. Vakavia (asteen 3 tai 4) haittavaikutuksia ilmaantuu yleensä alle

viidennekselle PD-1/L1:n estäjillä hoidetuista potilaista, mutta jopa 59 %:lle suuriannoksista ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmää saavista (13,14). Onneksi kuolemaan johtavat haitat ovat harvinaisia. Niitä on todettu ilmaantuvan 0,3–1,3 %:lle immuuniaktivaation vapauttajilla hoidetuista potilaista, tavallisimmin ensimmäisten hoitokuukausien aikana (15). Tutkimusten perusteella näyttää siltä, että vakavia haittoja saaneet potilaat myös hyötyvät hoidosta keskimääräistä enemmän. Kun kymmenen vuoden kuluttua hoidon aloituksesta oli elossa 37 % kaikista nivolumabilla hoidetuista melanoomapotilaista, asteen 3 tai 4 haittoja saaneista potilaista elossa oli 62 % (16).

Haittojen kesto. Ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoidotutkimuksesta tiedetään kymmenen vuoden seurannan perusteella, että ihotulehdukset parantuivat keskimäärin (yhdistelmähoido/nivolumabi) 8,9/35,1 kuukaudessa haitan toteamisesta, ruuansulatuskanavan tulehdukset 4,4/4,1 kuukaudessa, maksatulehdukset 5,7/9,0 kuukaudessa, keuhkotulehdukset 6,1/2,4 kuukaudessa ja munuaistulehdukset 2,7/3,1 kuukaudessa (16). Endokriinisten haittojen ohittumisen mediaania ei hoitotutkimuksessa saavutettu, ja hormonikorvaushoidot ovatkin yleensä pysyviä.

Krooniset haitat ja niiden hoito

Esiintyvyys. Immuuniaktivaation vapauttajien kroonisten haittojen esiintyvyydessä nähdään suurta vaihtelua eri tutkimusten välillä. Toistaiseksi ei ole yhtenevää määritelmää kroonisten haittojen luokittelemiseksi, eikä lieväasteisia kroonisia haittoja välttämättä tunnisteta ja raportoida.

Systemoidun katsauksen perusteella pidempään kuin kolme vuotta immuuniaktivaation vapauttajien aloituksesta hengissä selvinneistä potilaista 3,9–28 %:lla todettiin edelleen jatkuvia ihotulehduksia (6). Ruuansulatuskanavan tulehduksia todettiin 2–16 %:lla, maksatulehduksia sai vajaasta 3 %:sta 7 %:iin potilaista ja keuhkotulehduksia (eniten keuhkosyöpöpotilailla) vajaasta 3 %:sta 6,7 %:iin potilaista. Jatkuvia endokriinisia haittoja esiintyi 11–40 %:lla pitkäaikaisselviytyjistä.

Tavallisimpia pitkäkestoisia tai kroonisia haittoja 200 potilaan kohortissa (kesto 3–12 kuukautta/yli 12 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen) olivat nivelkivut (17/16 %:lla potilaista), lihaskivut (13/14 %), kilpirauhasen vajaatoiminta (11/11 %), suun kuivuminen (17/16 %), vitiligo (13/7,5 %) ja aivolisäkkeen vajaatoiminta (9,3/7,5 %) (17). Yhteensä pitkäaikaisia haittoja todettiin 52 %:lla ja kroonisia haittoja 36 %:lla potilaista, ja haitat heikensivät potilaiden elämänlaatua (17).

Krooniset endokriiniset haitat

Immuuniaktivaation vapauttajien aiheuttamien pitkäkestoisten haittojen syntyä voidaan kuvata kahdella mekanismilla: loppuun palaminen ja kytevä tulehdus (6). Endokriinisissä haitoissa akuutti tulehdus tuhoaa yleensä hormoneja tuottavan elimen toiminnan pysyvästi, ja sen vuoksi tarvitaan jatkuvia hormonikorvaushoitoja. Kilpirauhastulehduksissa akuutti tulehdusreaktio johtaa tavallisesti ensin hypertyreoosiin, joka viikkojen kuluessa muuttuu levotyroksiinihoitoa vaativaksi hypotyreoosiksi (TAULUKKO 1). Lisämunuaiskuoren tulehdus johtaa pysyvään hydrokortisonikorvaushoidon

TAULUKKO 1. Laboratoriotutkimusten löydökset PD-1:n estäjän aiheuttaman pysyvää levotyroksiini- korvaushoitoa vaatineen kilpirauhastulehduksen yhteydessä. Seerumin tyreodeaperoksidaasivasta-ainepitoisuus (S-TPOAb) oli alle 4 IU/ml eli viitealueella.

P-TSH, viitealue 0,3–4,2 mU/l	P-T4-V, viitealue 11–22 pmol/l
1,6	15,6
1,5	–
0,011	54,2
0,006	84,5
< 0,005	53,3
< 0,005	31,7
0,013	18,4
0,36	–
3,0	14,0
2,1	14,4
3,3	15,2
2,6	13,6

P-TSH = plasman tyreotropiinipitoisuus; P-T4-V = plasman vapaan tyreoksiinin pitoisuus

Omat potilaat

Potilas 1. Neljäkymmentävuotiaalta potilaalta poistettiin oikea munuainen kirkassoluisen karsinooman vuoksi. Keuhko- ja imusolmuke-etäpesäkkeiden hoidoksi aloitettiin kabotsantinibi (TKI-lääke) ja nivolumabi (PD-1:n estäjä), joita potilas sietä aluksi hyvin.

Vuodeosastohoitoa vaativa vatsakipu ja ripuli (yli kymmenen kertaa vuorokaudessa) ilmaantuivat 22 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Syyksi paljastuivat haimatulehdus, ohimenevä haiman eksokriininen vajaatoiminta, suolistotulehdus ja maksatulehdus (TAULUKKO 2). Syöpälääkkeet lopetettiin. Akuutit oireet lievittyivät prednisolonilla (1 mg/kg) ja pankreatiinilla, mutta annoksen pienentämisen myötä ripuli ja vatsakivut palasivat. Potilas sai keran suonensisäisesti infliksimabia (5 mg/kg), minkä jälkeen prednisoloni saatiin purettua pois kolmen kuukauden kuluessa.

Potilaalla ei ollut enää ripulia tai vatsakipuja, mutta prednisoloniannoksen pienentämisen myötä ilmaantui aamupainotteisia lihas- ja nivelkipuja sekä isojen lihasten kosketusarkuutta ja jäykkyyttä. Myoglobiinipitoisuus oli vähän suurentunut, mutta laboratoriotutkimuksissa (TAULUKKO 2) ja alaraajojen magneettikuvauksessa (MK) ei todettu muita myosiittiin tai niveltulehduksiin viittaavia löydöksiä. Puolitoista vuotta syöpälääkkeiden lopettamisen jälkeen lievät lihas- ja nivelkivut jatkuivat ja häirit-sivät pidemmillä kävelymatkoilla. Syövän etenemisen pysähtyi, eikä syöpälääkkeitä enää tarvittu.

Potilas 2. Kuusikymmentävuotiaalle potilaalle annettiin imusolmukkeisiin levinneen melanooman leikkauksen jälkeen liittämisestä PD-1:n estäjää vuoden ajan. Vitiligoa lukuun ottamatta ei ilmennyt merkittäviä haittoja.

Puoli vuotta hoidon lopettamisen jälkeen ilmaantui etenevää jalkalihasten heikkoutta. Lannerangan MK:ssa ei todettu poikkeavaa. Potilas hakeutui yhdeksän kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen kävelyvaikeuksien vuoksi päivystykseen, jossa epäiltiin aivoetäpesäkkeitä ja aloitettiin deksametasoni 4 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta. Aivojen MK:ssa ei todettu etäpesäkkeitä, ja kävelykyky parantui nopeasti. Kaula- ja rintarangan MK:ssa havaittiin selkäytimen rintaosan transversaalimyeliitti ja aivo-selkäydinnesteenäytteessä todettiin lisääntynyttä vasta-ainetuotantoa. Myeliittilöydökset hävisivät magneettikuvista noin kuukaudessa deksametasonihoidolla (KUVA).

Deksametasoni saatiin purettua 2,5 kuukauden kuluessa pois, mutta liikuntakyky ei palautunut ennalleen fysioterapeuttin ohjaamasta harjoittelusta huolimatta, ja myeliitti on sittemmin uusiutunut toistuvasti. Pahanemisvaiheiden hoidoksi on annettu metyyliprednisolonia 1 g suonensisäisesti 3–5 vuorokauden pulssina. Pitkäaikaisesta glukokortikoidihoidosta pyrittiin eroon atsatiopriinin avulla tuloksetta, ja haittojen vuoksi potilas jatkoi estohoitona prednisolonia annoksella 10 mg päivittäin. Melanooma ei ole toistaiseksi uusiutunut.

TAULUKKO 2. Potilaan 1 laboratoriotutkimusten löydöksiä. Reumatekijämääritys oli negatiivinen, seerumin myosiittivasta-ainemääritys (S-MyosAb) ja sen osatutkimukset olivat negatiiviset, samoin polymyosiittivasta-ainemääritys (S-Jo1Ab). Otsikkorivillä viitealue ja yksikkö.

P-Amyl 25–120 U/l	F-Elast1 > 200 mg/g	F-Calpro < 100 mg/g	P-Gluk 4–6 mmol/l	P-ALAT < 35 U/l	P-CRP < 4 mg/l	P-Myogl < 50 mg/g
113	–	67	7,3	95	< 4	–
190	–	108	6,2	41	< 4	62
478	–	164	6,3	43	6	57
470	–	293	6,5	60	80	–
573	–	175	8,4	81	127	–
892	64	238	7,6	86	117	98
1 015	–	–	7,2	51	62	–
659	–	–	7,1	99	15	–
579	> 500	170	6,6	119	< 4	–
389	–	62	7,1	197	–	–
264	–	–	6,8	108	–	–
175	–	–	6,9	48	–	–
–	–	–	–	46	–	–
–	–	–	–	41	–	–
–	–	–	–	59	–	–
–	–	–	–	65	–	70
–	–	–	–	41	–	–
–	–	–	–	30	–	–

ALAT = alaniiniaminotransferaasi; Amyl = amylaasi; Calpro = kalprotektiini; Elast = elastaasi; F = pitoisuus ulosteessa; Gluk = glukosi; Myogl = myoglobiini, P = pitoisuus plasmassa

tarpeeseen, ja aivolisäketulehduksen jälkeen voidaan tarvita hydrokortisonin ja levotyroksii-
nin lisäksi testosteronin tai estrogeenin korva-
usta (18). Tuoreen diabeteksen hoidoksi tarvi-
taan insuliinia (18). Hormonikorvaushoitohen
ohella voidaan jatkaa lääkitystä immuuniakti-
vaation vapauttajilla, ellei muita hoitoa rajoitta-
via haittoja ilmaannu.

Krooniset reumatologiset haitat ja silmähaitat

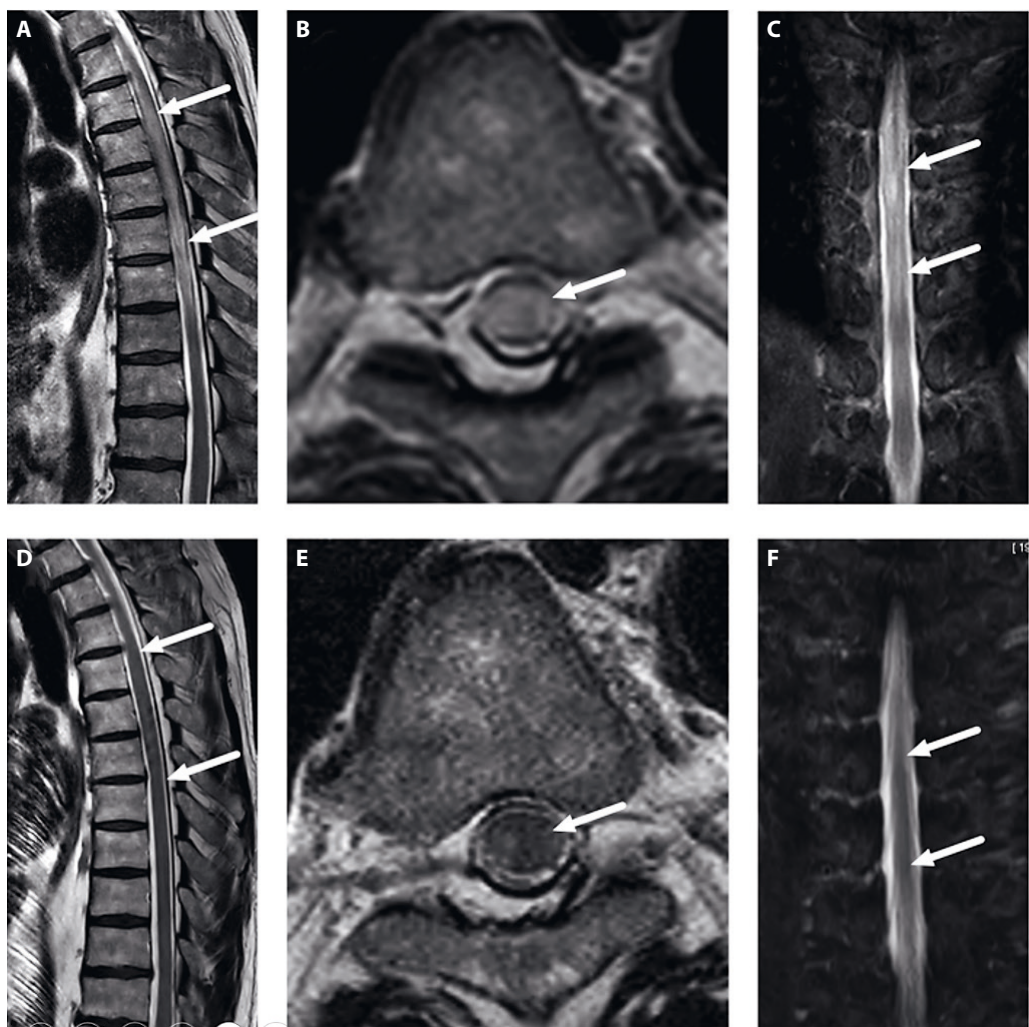
Reumatologiset haitat ovat esimerkki kyteväst
tulehduksesta (**POTILASTAPPAUS 1**). Immuuni-
aktivaation vapauttajien aiheuttamien nivel-
oireiden vuoksi reumatologille lähetettyjen
kuudenkymmenen potilaan seurantaan perus-
tuneen tutkimuksen mukaan 49 %:lla potilaista
todettiin edelleen oireita kuuden kuukauden
kuluttua haitan toteamisesta ja valtaosalla myös
sen jälkeen (19). Niveloireista kärsivistä poti-
laista 80 % sai joko nivelensisäisiä glukokorti-
koidiruiskeita tai systeemistä reumalääkitystä

(esimerkiksi glukokortikoidit, TNF-alfan sal-
paajat, metotreksaatti) (19). Tässä tutkimuk-
sessa kroonisia niveloireita oli useammin niillä
potilailla, joilla todettiin myös muita tulehduk-
sia. Toinen esimerkki kytevistä tulehduksista
ovat silmähaitat (uveiitit, iriitit), jotka voivat
uusiutua ja vaatia toistuvia paikallishoitoja (esi-
merkiksi glukokortikoidisilmätipat tai -implan-
tit) (6).

Krooniset sydän- ja verisuonihaitat

Sydäntulehdukset ovat harvinaisia immuuni-
aktivaation vapauttajien haittavaikutuksia (il-
maantuvuus hoitotutkimuksissa 0,5–1,5 %),
mutta pahimmillaan ne ovat kuolemaan joh-
tavia jopa neljänneksellä potilaista (20–22).
Potilaista 20–25 %:lla esiintyy samanaikaisesti
luurankoli hasten tulehduksia ja myasthenia
gravis -tyyppisiä oireita, ja heidän ennusteensa
on huonompi (20).

Lievempiä ja usein oireettomia sydäment-
syymiarvojen (troponiini T tai troponiini I -pi-



KUVA. Potilaan 2 rintarangan magneettikuvauksessa todettiin lähtötilanteessa selkäytimessä myeliittiin sopivaa epätarkkarajaista T2-runsassignaalisuutta, joka näkyy kuvissa vaaleana (A–C, nuolet). Deksametasonihoidon jälkeen signaalimuutoksia ei enää näkynyt (D–F). Kuvat: radiologi Jussi Hirvonen.

toisuudet) suurenemisia havaitaan useammin. Laajemmin tulkittuna sydänhaittoja voi esiintyä 3,1 %:lla PD-1/L1:n estäjillä hoidetuista ja 5,8 %:lla yhdistelmähoidoilla hoidetuista potilaista (20). Oireettomilta potilailta ei välttämättä löydetä muutoksia sydämen toiminnassa tai kuvantamistutkimuksissa, ja haitta saattaa ohittua itsestään immunologisen hoidon tauoituksella tai lopetuksella.

Immuuniaktivaation vapauttajilla hoidettujen ja myokardiittidiagnoosin saaneiden potilaiden joukossa vasemman kammion ejektiofraktio oli pienentynyt alle 50 %:lla potilaista, mutta sydämen vajaatoiminnan kehittyminen

sekä eteis- ja kammiojohtumisen häiriöt ovat mahdollisia kroonisia haittoja (20). Näiden potilaiden hoidoksi tarvitaan sydäntä tukevia lääkkeitä (muun muassa ACE:n ja ATR:n estäjät, beetasalpaajat, diureetit).

Immuuniaktivaation vapauttajien on esitetty voivan muuntaa immuunivastetta verisuonten seinämissä ja altistaa vaskuliittien ja tromboosien lisäksi myös ateroskleroosille ja ateroskleroottisen plakin repeämiselle (23,24). Rekisteritutkimuksissa on todettu, että immuuniaktivaation vapauttajilla hoidettujen syöpäpotilaiden riski saada ateroskleroosiin liittyvä verisuonitapahtuma oli kolminkertainen mui-

Ydinasiat

- ▶ Immuuniaktivaation vapauttajat aiheuttavat kroonisia haittoja jopa 40 %:lle pitkäaikaisselviytyjistä.
- ▶ Krooniset haitat heikentävät elämänlaatua ja vaativat pitkäaikaisia immunosuppressiivisia hoitoja ja hormonikorvaushoitoja.
- ▶ Potilaat voivat pitkäaikaisten tai viiveellä ilmaantuvien oireiden vuoksi hakeutua tutkimuksiin myös syöpäklinikan ulkopuolelle.
- ▶ Onkologia voi konsultoida haittojen hoidosta ja erotusdiagnostiikasta.

den riskitekijöiden osalta samankaltaisiin potilaisiin verrattuna (20).

Krooniset neurologiset haitat

Neurologisia haittoja ilmaantuu noin 1–5 %:lle immuuniaktivaation vapauttajia saaneista potilaista, ja näistä haitoista noin puolet on neuromuskulaarisia häiriöitä (muun muassa myosiittit, myasthenia gravis) (6,10). Keskushermostoon kohdistuvat neurologiset tulehdukset (enkefaliitit, myeliitit) voivat heikentää potilaan toimintakykyä ja jäädä kytämään pitkäaikaisesti (**POTILASTAPPAUS 2**).

Lopuksi

Osa immuuniaktivaation vapauttajia saaneista potilaista elää pitkään syövän hoidon jälkeen, ja seuranta syöpäklīnikassa voidaan remissiossa lopettaa. Tutkimusten perusteella näyttää siltä, että vakavia haittoja saaneet potilaat hyötyvät hoidosta muita enemmän (16,25). Immuuniaktivaation vapauttajien laukaisemat krooniset haitat johtavat harvoin kuolemaan mutta voivat heikentää potilaiden elämänlaatua merkittävästi. Siksi syövän seurantakäynneillä tulee kiinnittää huomiota kroonisten haittojen tunnistamiseen ja samalla kannustaa pitkäaikaisselviytyjiä terveisiin elintapoihin, kuten tupakoinnin lopettamiseen ja säännölliseen liikuntaan (26,27).

Lääkkeisiin liittyvät tulehdushaitat voivat olla oireiden syynä, vaikka oireet olisivatkin alkaneet tai pahentuneet vasta hoidon lopettamisen jälkeen. Onkologia voi konsultoida haittojen erotusdiagnostiikasta ja hoidosta, mutta myös muiden erikoisalojen lääkärin ja terveydenhuollon ammattilaisten (sairaanhoidajat, fysioterapeutit, ravitsemusterapeutit) osaamista tarvitaan akuuttien ja kroonisten tulehdusten oireiden lievittämiseksi ja pitkäaikaisselviytyjien elämänlaadun parantamiseksi. Immuuniaktivaation vapauttajien laukaisemia kroonisia tulehduksia voidaan hoitaa samoin periaattein kuin muitakin autoimmuunisairauksia, ja esimerkiksi sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden hoito voi parantaa potilaiden toimintakykyä sekä ehkäistä sydän- ja verisuonikomplikaatioita. ■

KALLE MATTILA, LT, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri, osastonylilääkäri
HUS Syöpäkeskus

HEIKKI JUNKKARI, LL, syöpätautien erikoislääkäri
HUS Syöpäkeskus

VEERA SIVONEN, LL, syöpätautien erikoislääkäri
Tyks Syöpäklīnikka

MICAELA HERNBERG, dosentti, linjajohtaja, ylilääkäri
HUS Syöpäkeskus

VASTUUTOIMITTAJA
Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET

Kalle Mattila: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astellas, Bayer, BMS, GSK, Ipsen, Janssen, MSD, Merck-Pfizer, Novartis, Pierre Fabre, Roche, Sanofi), luottamustoimet (Suomen Melanoomaryhmä ry:n puheenjohtaja, Suomen uro-onkologisen ryhmän (FIGUG) jäsen, Suomen Onkologiyhdistyksen jäsen)

Heikki Junkkari: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer, Merck, MSD, Astellas, Bristol Myers Squibb, AstraZeneca, Janssen Oncology, Johnson & Johnson), korvaukset kongressi- ja seminaarikuluista (Johnson & Johnson), luottamustoimet (Suomen uro-onkologisen ryhmän (FIGUG) jäsen, Suomen Onkologiyhdistyksen jäsen)

Veera Sivonen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (BMS, MSD, Merck, Novartis), korvaukset kongressi- ja seminaarikuluista (MSD, Pierre-Fabre, Roche), luottamustoimet (Suomen Melanoomaryhmän jäsen, Suomen uro-onkologisen ryhmän (FIGUG) jäsen, Suomen Onkologiyhdistyksen jäsen)

Micaela Hernberg: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pierre Fabre, Immunocore, MSD, AstraZeneca), luottamustoimet (Suomen Melanoomaryhmä ry:n hallituksen jäsen, Suomen Lymfoomaryhmän ja Nordic Lymphoma Groupin jäsen, Suomen Onkologiyhdistyksen jäsen, Suomen Lääkäreiden Tennisseuran hallituksen jäsen, ESMO:n jäsen (European Society of Medical Oncology), EORTC:n jäsen (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)), muut sidonnaisuudet (klīniset lääketutkimukset: BMS, Pfizer, Pierre Fabre, Immunocore, Iovance, Eikon, MSD, EORTC, Nordic Lymphoma Group, Nordic Melanoma Group)

KIRJALLISUUTTA

- Robert C, Long GV, Brady B, ym. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320–30.
- Mattila K, Raanta P, Lahtela V, ym. Long-term survival of stage IV melanoma patients treated with BOLD combination chemotherapy and intermediate-dose subcutaneous interferon-alpha. *Anticancer Res* 2018;38:6393–7.
- Robert C, Long GV, Brady B, ym. Five-year outcomes with nivolumab in patients with wild-type BRAF advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2020;38:3937–46.
- Long GV, Carlino MS, McNeil C, ym. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: 10-year follow-up of the phase III KEYNOTE-006 study. *Ann Oncol* 2024;35:1191–9.
- Awada G, Cascone T, van der Heijden MS, ym. The rapidly evolving paradigm of neoadjuvant immunotherapy across cancer types. *Nat Cancer* 2025;6:967–87.
- Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, ym. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19:254–67.
- European Medicines Agency. www.ema.europa.eu/en/homepage.
- Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013;39:1–10.
- Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012;30:2691–7.
- Vihinen P, Mattila K, Mäkelä S, ym. Immuno-onkologisten lääkkeiden käyttö, haittavaikutukset ja niiden hoito. *Duodecim* 2019;135:2095–103.
- Haanen J, Obeid M, Spain L, ym. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33:1217–38.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, ym. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823–33.
- Mattila K, Mäkelä S, Hernberg M, ym. Immuuniaktivaation vapauttajien haittavaikutukset: Miten tunnistaa ja hoidan? *Suom Lääkäril* 2018;73:373–6.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, ym. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019;381:1535–46.
- Wang DY, Salem JE, Cohen JV, ym. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4:1721–8.
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, ym. Final, 10-year outcomes with nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2025;392:11–22.
- Schulz TU, Zierold S, Sachse MM, ym. Persistent immune-related adverse events after cessation of checkpoint inhibitor therapy: prevalence and impact on patients' health-related quality of life. *Eur J Cancer* 2022;176:88–99.
- Haanen J, Obeid M, Spain L, ym. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33:1217–38.
- Braaten TJ, Brahmer JR, Forde PM, ym. Immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis persists after immunotherapy cessation. *Ann Rheum Dis* 2020;79:332–8.
- Thuny F, Naidoo J, Neilan TG. Cardiovascular complications of immune checkpoint inhibitors for cancer. *Eur Heart J* 2022;43:4458–68.
- Laurila S, Mattila K, Arponen O, ym. Immuuniaktivaation vapauttajien, kaksoisspesifisten vasta-aineiden ja CAR-T-soluhoidojen sydänhaitat. *Duodecim* 2022;138:929–37.
- Tocchetti CG, Farmakis D, Koop Y, ym. Cardiovascular toxicities of immune therapies for cancer – a scientific statement of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC and the ESC Council of Cardio-Oncology. *Eur J Heart Fail* 2024;26:2055–76.
- Stein-Merlob AF, Rothberg MV, Ribas A, ym. Cardiotoxicities of novel cancer immunotherapies. *Heart* 2021;107:1694–703.
- Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, ym. Association between immune checkpoint inhibitors with cardiovascular events and atherosclerotic plaque. *Circulation* 2020;142:2299–311.
- Karhapää H, Mäkelä S, Laurén H, ym. Immune checkpoint inhibitors, endocrine adverse events, and outcomes of melanoma. *Endocr Connect* 2022;11:e210562.
- Karlsson A, Ellonen A, Irjala H, ym. Impact of deep learning-determined smoking status on mortality of cancer patients: never too late to quit. *ESMO Open* 2021;6:100175.
- Teemu Murtola, Aino Siltari, Ilkka Jussila, ym. Liikunta syöpäpotilaiden kuntoutuksessa. *Duodecim* 2025;141:301–8.

Lue myös Timo Makkosen ja Emmi Peuralan Näin hoidan -artikkeli Immuuniaktivaation vapauttajien akuuttien haittavaikutusten selvittelyssä numerossa s. 583.