

Kalle Mattila, Pia Vihinen, Tanja Skyttä, Leena Tiainen, Meri-Sisko Vuoristo, Tiia Kettunen, Kristiina Tyynelä-Korhonen, Sanna Iivanainen, Laura Kohtamäki, Siru Mäkelä ja Micaela Hernberg

Ihomelanooman onkologinen hoito päivittyi

Suomen Melanoomaryhmä ry päivitti suosituksensa ihomelanooman onkologisesta hoidosta. Vuoden kestävää liittänlääkehoitoa PD-1-vasta-aineella eli immuuniaktivaation vapauttajalla (nivolumabi tai pembrolitsumabi) tai dabrafenibilla ja trametinibilla harkitaan leikatuille, levinneisyysasteen IIIB–IV melanoomapotilaille melanooman uusiutumisriskin pienentämiseksi. Päätös liittänläshoidosta tehdään yhdessä potilaan kanssa hyödyt ja haitat huomioiden. Levinneen melanooman ensilinjan hoitovaihtoehtona ovat PD-1-vasta-aineet, joiden lisäksi *BRAF*^{V600}-mutaatioposiitivisille potilaille soveltuvat hoidot BRAF:n ja MEK:n estäjillä. Immunologista yhdistelmähoitoa CTLA-4- ja PD-1-vasta-aineilla (ipilimumabi ja nivolumabi) harkitaan huonoennusteisille hyväkuntoisille potilaille. Muita edenneen melanooman lääkehoitovaihtoehtoja ovat onkolyttinen virushoito (TVEC) pinnallisen metastasoinnin ja isoitu raajaperfuusio- eli ILP-hoito raajaan rajoittuvan metastasoinnin yhteydessä sekä solunsalpaajahoidot. Nopeasti kehittyvän hoidon vuoksi melanoomapotilaat pyritään rekrytoimaan klinisiin hoitotutkimuksiin aina kun se on mahdollista.

Ihomelanooma on yleistyvä sairaus, johon Syöpärekisterin mukaan sairastui Suomessa 892 miestä ja 766 naista vuonna 2018. Valtaosa tapauksista on paikallisia, leikkauksella parantavasti hoidettavia. Vuosina 2007–2017 Turun yliopistollisessa keskussairaalassa (TYKS) todettujen uusien melanoomapotilaiden mediaanilukumäärä oli 219 potilasta vuodessa (vaihteluväli 148–272). Paikallisiin imusolmukkeisiin levinneiden melanoomien vuoksi leikattujen potilaiden osuus oli 12 % uusista melanoomapotilaista (vuosittainen potilaiden mediaanilukumäärä 26, vaihteluväli 18–31).

Paikallisiin imusolmukkeisiin levinneen leikatun ihomelanooman liittänläshoidona on käytetty ihon alle annettavaa alfainterferonia 1990-luvun lopulta lähtien. Interferonilla voitiin pidentää potilaiden tauditonta elinaikaa ja mahdollisesti myös elinaikaa ylipäättään, etenkin jos potilailta oli leikattu haavautunut melanooma. Alfainterferoniliittänläshoidolla melanooman uusiutumisen riskisuhde oli ny-

kyhoitoja huonompi (0,83, 95 %:n luottamusväli 0,78–0,87), eikä sitä ole enää saatavilla Suomessa (1).

Vuodesta 2018 lähtien ihomelanooman liittänläshoidona on voitu käyttää PD-1-vasta-aineita nivolumabia ja pembrolitsumabia paikallisten imusolmuke-etäpesäkkeiden tai yksittäisten etäpesäkkeiden leikkauksen jälkeen. Vuodesta 2020 lähtien dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoitoa on voitu antaa *BRAF*^{V600}-mutaatioposiitivisille potilaille paikallisten imusolmuke-etäpesäkkeiden leikkauksen jälkeen (2–7).

Immunologisen hoidon sekä BRAF:n ja MEK:n estäjien myötä levinnyttä melanoomaa sairastavien potilaiden keskimääräinen elinaika on hoitotutkimuksissa pidentynyt jopa kolmeen vuoteen ja sen ylikin, kun se aiemmin oli useimmiten alle vuoden (8–12). Potilaiden eliniän pidentyminen on havaittavissa myös arkipäivän kliinisessä työssä. Immunologisilla syöpälääkkeillä sekä BRAF:n ja MEK:n estäjillä yhden vuoden aikana hoidettujen melanoo-

TAULUKKO 1. Paikallisiin imusolmukkeisiin metastasoineen ihomelanoomaan levinneisyysasteet ja niiden potilaiden ennustettu osuus, jotka eivät ole menehtyneet melanooman vuoksi viiden ja kymmenen vuoden seurannassa AJCC-8-luokituksen mukaisesti (13).

Levinneisyysaste	T- ja N-luokka	Elossa viisi vuotta	Elossa kymmenen vuotta
IIIA	T1a, T1b, T2a; N1a, N2a	93 %	88 %
IIIB	T1a, T1b, T2a; N1b, N1c, N2b	83 %	77 %
	T2b, T3a; N1, N2a, N2b	83 %	77 %
IIIC	T1a, T1b, T2a, T2b, T3a; N2c, N3	69 %	60 %
	T3b, T4a; N1, N2, N3	69 %	60 %
	T4b, N1, N2	69 %	60 %
IIID	T4b; N3	32 %	24 %

T1: T1a ≤ 0,8 mm, ei haavautumista; T1b > 0,8–1,0 mm, haavautuminen tai ei haavautumista

T2: T2a > 1,0–2,0 mm, ei haavautumista; T2b > 1,0–2,0 mm, haavautuminen

T3: T3a > 2,0–4,0 mm, ei haavautumista; T3b > 2,0–4,0 mm, haavautuminen

T4: T4a > 4,0 mm, ei haavautumista; T4b > 4,0 mm, haavautuminen

N1: imusolmuke-etäpesäke yhdessä alueellisessa imusolmukkeessa tai imutiessä

N1a löytyy vartijaimusolmuketutkimuksessa, N1b löytyy kliinisesti, N1c satelliitti- tai in-transit-pesäke eikä paikallisia imusolmuke-etäpesäkkeitä

N2: imusolmuke-etäpesäke kahdessa tai kolmessa alueellisessa imusolmukkeessa tai imutiessä ja imusolmukkeessa

N2a löytyy vartijaimusolmuketutkimuksessa, N2b löytyy kliinisesti, N2c satelliitti- tai in-transit-pesäke ja yksi imusolmuke-etäpesäke

N3: imusolmuke-etäpesäke neljässä tai useammassa alueellisessa imusolmukkeessa, kiinni kasvaneet imusolmuke-etäpesäkkeet taikka satelliitti- tai in-transit-pesäke ja kaksi tai useampia imusolmuke-etäpesäkkeitä

N3a löytyy vartijaimusolmuketutkimuksessa, N3b löytyy kliinisesti, N3c satelliitti- tai in-transit-pesäke ja kaksi tai useampia imusolmuke-etäpesäkkeitä

mapotilaiden määrä on TYKS:ssä suurentunut vuoden 2014 kymmenestä potilaasta 33 potilaaseen vuonna 2018 (mediaani 23, vaihteluväli 10–33).

Paikallisiin imusolmukkeisiin metastasoineen ihomelanooman ennuste

Ihomelanoomapotilaan ennuste riippuu kasvaimen paksuudesta (Breslow'n mitta millimetreinä), haavautumisesta ja satelliitti- tai in-transit-pesäkkeiden toteamisesta sekä paikallisten imusolmuke-etäpesäkkeiden lukumäärästä ja koosta. Imusolmuke-etäpesäkkeet todetaan joko vartijaimusolmuketutkimuksessa tai kliinisesti.

Uudessa AJCC-8-luokituksessa paksuuden ja haavautumisen merkitys melanoomaan liittyvää kuolleisuutta ennustavana tekijänä korostuu aiempaan AJCC-7-luokitukseen verrattuna. Levinneisyysasteen III potilaiden uudistunut luokittelu ja potilaiden melanoomaspesifisen elinajan ennuste esitetään **TAULUKOSSA 1**. Levinneisyysasteen IIIA potilaiden ennuste on yhtä

hyvä kuin levinneisyysasteen IIA potilaiden (T2bN0 ja T3aN0): viiden vuoden seurannassa 93 % IIIA- ja 94 % IIA-potilaista ei ole kuollut melanoomaan ja kymmenen vuoden seurannassa arvio on 88 % molemmissa ryhmissä (13).

Kasvaimen paksuuntuessa ja etenkin haavautuneiden melanoomien yhteydessä myös levinneisyysasteen III potilaiden ennuste heikentyy nopeasti: liitännäishoitotutkimuksen lumelääkeryhmässä niiden potilaiden osuus, joiden tauti ei ollut uusiutunut, oli 12 kuukauden seurannassa levinneisyysasteen mukaan 93 % IIIA-, 66 % IIIB-, 54 % IIIC- ja vain 33 % IIID-potilailla (14).

Vartijaimusolmukeleikkauksessa todetut imusolmukkeen kapselin alaiset melanoomasolut (mikroetäpesäke < 0,1 mm) eivät näytä vaikuttavan ennusteeseen: viiden vuoden kuluttua elossa olevien potilaiden osuudeksi arvioitiin 100 %, mutta pesäkkeen koon suurentuessa ennuste oli huonompi, 63 % (0,1–1,0 mm) ja 35 % (> 1,0 mm) (15). Etäpesäkkeet todettiin kliinisesti 19 %:lta potilaista, joiden melanooma oli metastasoineut paikallisiin imusolmukkeisiin, ja heistä vain 43 % oli elossa

viiden vuoden kuluttua, kun taas 67 % potilaista oli elossa, jos imusolmuke-etäpesäkkeet todettiin vasta vartijaimusolmukeleikkauksessa (16).

Leikatun ihomelanooman liitännäishoito

Paikallisiin imusolmukkeisiin metastasoineen melanooman leikkaushoito ja imusolmukealueen liitännäissädehoito. Paikallisen imusolmukealueen tyhjennysleikkaus tehdään entistä harvemmin vartijaimusolmukeleikkauksen jälkeen, sillä DeCOG-SLT- ja MSLT-2-tutkimuksissa ei todettu vartijaimusolmukeleikkauksen jälkeen merkittävää eroa melanoomakuolleisuudessa tyhjennysleikkauksryhmän tai seurantaryhmän välillä (17,18). Imusolmukkeiden tyhjennystä harkitaan lähinnä silloin, kun todetaan kliinisesti kookkaat imusolmuke-etäpesäkkeet tai etäpesäkkeet kaulan imusolmukealueella. Leikkauksen jälkeen potilaita seurataan säännöllisesti kuvantamalla, jotta voidaan todeta mahdollisesti kehittyvät imusolmuke-etäpesäkkeet ja muut etäpesäkkeet.

Uusien liitännäislääkehoitojen myötä paikallisen imusolmukealueen leikkauksen jälkeisen liitännäissädehoidon rooli on epäselvä, eikä vertailevia tutkimuksia sädehoidosta ja lääkeshoidosta tai näiden yhdistämisestä ole. Liitännäissädehoitoa voidaan edelleen tapauskohtaisesti harkita silloin, kun on poistettu kookkaat imusolmuke-etäpesäkkeet, paikallisen uusiutumisen riskin vähentäminen on erityisen tärkeää (esimerkiksi kaulan alueella) ja liitännäislääkehoito ei sovellu potilaalle (19).

PD-1-vasta-aineet ihomelanooman liitännäishoidossa. Hoitotutkimuksissa liitännäishoito PD-1-vasta-aineilla vähensi leikkauksen jälkeen melanooman uusiutumista kaikissa AJCC-7-luokituksen levinneisyysasteen III alaryhmissä ja potilailla, joiden paikallisen imusolmukealueen ulkopuolella oleva etäpesäke oli leikattu (levinneisyysaste IV).

Nivolumabilla liitännäishoidetuista AJCC-7-luokittelun mukaisista levinneisyysasteen IIIB ja IIIC sekä levinneisyysasteen IV melanoomapotilaista 52 %:n tauti ei ollut neljän vuoden kuluttua uusiutunut, kun vertailuhaarana olleessa ipilimumabiryhmässä 41 %:n tauti

ei ollut uusiutunut (uusiutumisen riskisuhde 0,71, 95 %:n luottamusväli 0,60–0,86) (3). Ipilimumabia ei ole hyväksytty Euroopassa melanooman liitännäishoidoksi sen vakavien haittavaikutusten vuoksi.

Pembrolitsumabilla liitännäishoidetuista AJCC-7-luokittelun mukaisista levinneisyysasteen IIIA-C potilaista 64 %:lla melanooma ei ollut kolmen vuoden kuluttua uusiutunut verrattuna lumelääkehaaran 44 %:iin (riskisuhde 0,56, 95 %:n luottamusväli 0,47–0,68) (5). Potilaiden luokittelu jälkikäteen AJCC-8:n mukaisesti levinneisyysluokkiin ei ennustanut eroa liitännäishoidon tehossa, mutta levinneisyysasteen IIIA potilaiden määrä oli pieni, vain 8 %, eikä nykyisen seuranta-ajan puitteissa ole osoitettu tilastollisesti merkitsevää eroa taudin uusiutumisessa (14).

Nivolumabia annetaan 480 mg suonensisäisenä tiputuksena neljän viikon välein (tai 240 mg kahden viikon välein) ja pembrolitsumabia annetaan 200 mg suonensisäisenä tiputuksena kolmen viikon välein (tai 400 mg kuuden viikon välein) yhden vuoden ajan. Ennen hoidon aloitusta tehdään etäpesäkkeiden poissulkemiseksi kuvantamistutkimukset: vartalon tietokonetomografia (TT) ja sen lisäksi mahdollisesti pään TT tai magneettikuvaus. Lisäksi hoidon aikana tarkistetaan säännöllisesti laboratoriotulokset. Liitännäishoidon aikana potilasta kuvannetaan noin 12 viikon välein, jotta mahdollisesti ilmaantuvat etäpesäkkeet voidaan todeta ajoissa.

Potilasvalinta ja PD-1-vasta-aineiden haittavaikutusten hallinta. Liitännäishoito-tutkimuksissa PD-1-vasta-aineilla hoidetut potilaat olivat hyväkuntoisia (ECOG-suorituskykyluokka 0 tai 1), imusolmuke-etäpesäke oli yli 1 mm:n kokoinen ja liitännäishoito aloitettiin 12 viikon kuluessa imusolmuke-etäpesäkkeiden leikkauksesta. Imusolmukealueen sädehoito tuli antaa ennen liitännäislääkehoidon aloitusta, mikäli se katsottiin aiheelliseksi. Aktiivista immunosuppressiivista lääkettä vaativat autoimmuunisairaudet estivät osallistumisen liitännäishoito-tutkimuksiin, mutta hormoni-korvaushoidon, esimerkiksi levotyrokseenin tai insuliinin avulla tasapainossa olevat sairaudet sallittiin (2,4).

Ydinasiat

- ▶ Ihomelanooman liitännäishoitona ei enää käytetä alfainterferonia, vaan PD-1-vasta-aineita nivolumabia ja pembrolitsumabia tai dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoitoa.
- ▶ Huonoennusteisten hyväkuntoisten potilaiden levinneen melanooman hoidossa voidaan edellä mainittujen lääkkeiden lisäksi käyttää ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmää.
- ▶ Levinnyttä *BRAF^{V600}*-mutaatiopositiivista melanoomaa sairastavilla potilailla voidaan käyttää dabrafenibin ja trametinibin vaihtoehtona myös enkorafenibin ja binimetinibin yhdistelmää.
- ▶ Melanoomapotilaat pyritään rekrytoimaan avoimna oleviin hoitotutkimuksiin.

PD-1-vasta-aineet voivat aiheuttaa autoimmunittaudin kaltaisia tulehduksia, joista saattaa jäädä potilaalle pysyviä haittoja. Haittavaikutukset luokitellaan CTCAE-luokituksen mukaisesti (20). Yleensä haittavaikutukset ovat lieviä, ja haittojen vuoksi vain 9,7–13 %:n potilaista liitännäishoito jouduttiin lopettamaan (2,4). Lievät haittavaikutukset voidaan hoitaa oireenmukaisesti keskeyttämättä hoitoa: ripuli loperamidilla, pahoinvointi metoklopramidilla ja iho-oireet perusvoiteilla, glukokortikoidivoiteilla ja antihistamiinilla.

Pitkittyvät asteen 2 tai asteiden 3–4 haittavaikutukset edellyttävät hoidon keskeyttämistä sekä hoitoa prednisolonilla suun kautta tai metyyliiprednisolonilla suonensisäisesti. Jos haittavaikutus ei lieviydy glukokortikoidilla, voidaan joutua käyttämään muita immunosuppressiivisia lääkkeitä, kuten infliksimabia suolistotulehdukseen tai mykofenolaattia maksatulehdukseen (21,22).

Endokrinologiset haittavaikutukset vaativat usein pysyviä hormonikorvaushoitoja. Tavallisin endokrinologinen haitta on kilpirauhasen vajaatoiminta, jota esiintyi 10,8–14,3 %:lla PD-1-vasta-aineilla liitännäishoidetuista tutkimuspotilaista (2,4). Kilpirauhastulehdukset

ovat kliinisen kokemuksen mukaan yleisiä ja tavallisesti oireettomia, eivätkä ne yleensä edellytä immunologisen hoidon keskeyttämistä. Tulehduksen jälkeen kehittyvä kilpirauhasen vajaatoiminta voidaan hoitaa levotyroksiinilla. Harvinaisempiakin endokrinologisia haittavaikutuksia voi ilmaantua. Esimerkiksi pysyvää insuliinihoitoa vaativa tyyppin 1 diabetes puhkesi 1 %:lle ja aivolisäketulehdus todettiin 2,2 %:lla potilaista (4).

Pneumoniitti todettiin 3,3 %:lla pembrolitsumabipotilaista (3). Maksa-arvojen suurentumista havaitaan osalla potilaista (ALAT-arvon suurenemista 6 %:lla ja hepatiittia 1,8 %:lla) (2,4). Vaikeampia suolistotulehduksia ilmaantui 1,5–2 %:lle potilaista (2,4). Niiden jatkohoidoksi voidaan tarvita akuutin vaiheen glukokortikoidihoidon jälkeen budesonidia tai 5-aminosalisyylihappo (5-ASA) valmisteita. Nivolumabiryhmässä ei todettu hoitoon liittyviä kuolemia, mutta yksi pembrolitsumabilla hoidettu tutkimuspotilas menehtyi myosiitin vuoksi (2,4). Myokardiitti on harvinainen haitta, johon liittyy suuri kuolleisuus (23).

Dabrafenibi ja trametinibi *BRAF^{V600}*-mutaatiopositiivisen ihomelanooman liitännäishoidossa. Vuoden kestäväällä dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoitolla saatiin vähennettyä *BRAF^{V600}*-mutaatiopositiivisten potilaiden melanooman uusiutumista paikallisten imusolmuke-etäpesäkkeiden leikkauksen jälkeen (6,7). Viiden vuoden kuluttua melanooma ei ollut uusiutunut yhdistelmähoitoryhmässä 52 %:lla ja lumelääkeryhmässä 36 %:lla potilaista (melanooman uusiutumisen riskisuhde 0,51, 95 %:n luottamusväli 0,42–0,61) (7). Myös elinajan odote vaikutti tutkimuksen välialalyysin perusteella paremmalta dabrafenibia ja trametinibia saaneessa ryhmässä (kuoleman riskisuhde 0,57, 95 %:n luottamusväli 0,42–0,79), mutta tämä ei vielä yltänyt ennalta määritellyyn tilastollisen merkitsevyyden rajaan (6).

Potilasvalinta sekä dabrafenibin ja trametinibin haittavaikutusten hallinta. Dabrafenibi ja trametinibi ovat erityiskorvattavia *BRAF^{V600}*-mutaatiopositiivisen ihomelanooman liitännäishoidossa paikallisten imusolmuke-etäpesäkkeiden leikkauksen jälkeen.

Kaikilta levinneisyysasteen III melanoomapotilailta tulisi selvittää kasvaimen *BRAF*-mutaatio. Immunohistokemiallisella värjäyksellä voidaan tunnistaa melanoomat, joissa on *BRAF*^{V600E}-geenimuunnos. Mikäli värjäys jää negatiiviseksi, geenialueen sekvensointi paljastaa harvinaisemmat *BRAF*-geenin mutaatiot. Liitännäishoitotutkimuksessa hoidetut potilaat olivat hyväkuntoisia (ECOG-luokka 0–1), ja lääkehoito aloitettiin 12 viikon kuluessa immunomukeleikkauksesta (6,7).

Dabrafenibia otetaan suun kautta tableteina 150 mg kahdesti päivässä ja trametinibia 2 mg kerran päivässä. Yleisin haittavaikutus on kuume. Potilaat ohjeistetaan ottamaan parasetamolia tai tulehduskipulääkettä kuumeeseen (yli 38 °C) tai vilunväristyksiin. Mikäli kuume lievittyy nopeasti, potilas voi jatkaa lääkitystä vuorokauden lääketäun jälkeen. Kuumeen pitkittyessä dabrafenibi ja trametinibi tautetaan ja tehdään erotusdiagnostiset selvitykset infektioiden sulkemiseksi pois (liitännäishoitotutkimuksen dabrafenibi-trametinibiryhmässä todettiin yksi kuolemaan johtanut keuhkokuume). Lääkkeet voidaan aloittaa uudelleen kuumeen lasketua joko samalla tai pienemmällä annoksella.

Tavallisesti potilaille tulee hoidosta myös muita lieviä haittavaikutuksia, kuten väsymystä, päänsärkyä, nivel- ja lihassärkyä, pahoinvointia, ripulia tai ummetusta, turvotuksia ja iho-oireita. Haittoja voidaan hoitaa oireenmukaisesti parasetamolilla ja tulehduskipulääkkeillä, metoklopramidilla ja loperamidilla, perus- ja glukokortikoidivoiteilla sekä tarvittaessa dabrafenibin ja trametinibin tautuksella ja annoksia pienentämällä.

Maksa-arvojen suurenemista todetaan 15 %:lla potilaista ja vakavaa suurenemista 4 %:lla (6). Kliinisen kokemuksen perusteella osalle potilaista ilmaantuu silmätulehduksia (uveiitti tai iriitti), joita voidaan hoitaa paikallishoidolla. Haittavaikutukset lievittyvät yleensä nopeasti molempien lääkkeiden keskeyttämisen jälkeen, ja pysyviä haittoja todetaan vain harvoin. Liitännäishoitotutkimuksessa lääkehoito jouduttiin tauottamaan 66 %:lta ja lopettamaan 26 %:lta potilaista (6). Liitännäishoito pelkällä *BRAF*:n estäjä vemurafenibilla yksinään ei osoittautunut hyödylliseksi (24).

TAULUKKO 2. Tavallisimmat ihomelanooman liitännäishoidon lääkehoitoon liittyvät haittavaikutukset ja haittavaikutuksia saaneiden potilaiden osuus kaikista tutkimuspotilaista (2,4,6).

Nivolumabi	Väsymys 35 %, ripuli 24 %, kutina 23 %	85 %
Pembrolitsumabi	Väsymys 37 %, ihoreaktiot 28 %, ripuli 19 %	78 %
Dabrafenibi + trametinibi	Kuume 63 %, väsymys 47 %, pahoinvointi 40 %	97 %

Tavallisimmat vakavat (vähintään asteen 3) haittavaikutukset ja vakavia haittavaikutuksia saaneiden potilaiden osuus kaikista tutkimuspotilaista.

Nivolumabi	Ripuli 1,5 %, pahoinvointi 1,1 %, ALAT-arvon suureneminen 1,1 %	14 %
Pembrolitsumabi	Koliitti 2 %, hepatiitti 1,4 %, tyyppi 1 diabetes 1,0 %	15 %
Dabrafenibi + trametinibi	Kohonnut verenpaine 6 %, kuume 5 %, väsymys 4 %	41 %

Lääkehoidon keskeyttäneiden tutkimuspotilaiden osuus ja niiden potilaiden osuus, joiden lääkehoidon annosta pienennettiin.

Nivolumabi	9,7 %	Ei sallittu
Pembrolitsumabi	13 %	Ei sallittu
Dabrafenibi + trametinibi	26 %	38 %

Ihomelanooman liitännäishoidossa huomioitavaa. Päätös liitännäishoidosta tehdään potilaan kanssa hyödyt ja haitat ja potilaan mielipide huomioiden. Nuorilla potilailla tulee huomioida, että liitännäishoito saattaa heikentää hedelmällisyyttä (esim. endokrinologiset haittavaikutukset PD-1-estäjähoitoon (2,4) ja valmisteyhteenvetön mukaan dabrafenibin ja trametinibin on havaittu vaikuttavan sukusolujen tuottoon koe-eläinkokeissa). Tavallisimmat liitännäishoidon haittavaikutukset on koottu taulukkoon 2. Levinneisyysasteen IIIA potilaiden liitännäishoitoa ei suositella potilaiden hyvän ennusteen ja hoidon aiheuttamien mahdollisten haittavaikutusten vuoksi (19).

Leikkaukseen soveltumattoman levinneen melanooman hoito

Edenneen melanooman lääkehoidon kulmakiviä ovat PD-1-vasta-aineet (nivolumabi ja pembrolitsumabi) sekä *BRAF*^{V600}-mutaatio-

TAULUKKO 3. Uusien melanooman liitännäislääkehoitojen rekisteröintitutkimusten asetelma ja viimeisimmät julkaistut tulosten päivitykset (3,5,7). Tulokset eivät ole suoraan keskenään vertailtavissa tutkimusasetelmien erojen vuoksi.

Hoito ja viite	Potilaiden lukumäärä	Elossa ilman taudin uusiutumista ¹ 37, 51 tai 60 kk:n seurannassa	Uusiutumisen riskisuhde, 95 %:n luottamusväli
Nivolumabi vs ipilimumabi	453 vs 453	51 kk, 52 % vs 41 %	0,71, 0,60–0,86
Pembrolitsumabi vs lume	514 vs 505	37 kk, 64 % vs 44 %	0,56, 0,47–0,68
Dabrafenibi + trametinibi vs lume	438 vs 432	60 kk, 52 % vs 36 %	0,51, 0,42–0,61

¹recurrence free survival, RFS

positiivisten potilaiden hoidossa BRAF:n ja MEK:n estäjät (dabrafenibi ja trametinibi sekä enkorafenibi ja binimetinibi) (8–11,25,26). Ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoitoa voidaan harkita huonoennusteisille hyväkuntoisille (ECOG-luokka 0–1) potilaille.

Immunologista yhdistelmähoitoa puoltavat suuri tautitaakka, suurentunut laktaattidehydrogenaasipitoisuus, kasvaimen PD-L1-negatiivisuus, BRAF^{V600}-mutaatiopositiivisuus ja oireettomat, pienet aivoetäpesäkkeet. Se aiheuttaa yli 50 %:lle potilaista vakavia haittavaikutuksia, jotka vaativat suuriannoksista glukokortikoidihoitoa ja mahdollisesti muita immunosuppressiivisia hoitoja (9). Hoito suositellaan keskittämään sairaaloihin, joissa on haittavaikutusten hoitoon perehtynyt monialainen tiimi ja joissa voidaan arvioida potilaan soveltuvuus avoinna oleviin lääkehoitotutkimuksiin.

Immunologisella yhdistelmähoidolla sekä BRAF:n ja MEK:n estäjillä on saavutettu vasteita myös melanooman aivometastasoinnin hoidossa (27,28). Onkolyttistä herpesvirus-hoitoa (TVEC) voidaan harkita, jos melanooma on metastasoinut pinnallisesti ja lääke voidaan ruiskuttaa iho-, ihonalais- tai imusolmuke-etäpesäkkeisiin (29). Hoidosta voi konsultoida HUS:n ja KYS:n onkologeja. Suomessa ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoitoa ja TVEC-hoitoa on toistaiseksi annettu muutamille soveltuville potilaille hoitotutkimusten ulkopuolella. Yksittäiseen raajaan rajoittuvan metastasoinnin ILP-hoitoa HUS:ssa voidaan harkita (30).

Solunsalpaajahoidoja voidaan käyttää, jos muita soveltuvia hoitoja ei ole. Niillä voidaan saada edelleen hoitovasteita osalle potilaista, mutta pitkäkestoiset vasteet ovat harvinaisia

eikä solunsalpaajahoidon ole osoitettu pidentävän potilaiden elinaikaa (31). Käytettyjä solunsalpaajayhdistelmiä ovat esimerkiksi temotsolomidin, lomustiinin ja vinkristiinin, paklitaxelin ja karboplatiinin sekä sisplatiinin ja etoposidin yhdistelmät (32).

Suomen Melanoomaryhmä ry:n hoitosuositus on päivitetty vuonna 2021 (<https://www.onkologiyhdistys.fi/fin/alaryhmat/melanoomaryhma/hoitosuositukset/>).

Lopuksi

Melanooman hoito kehittyy nopeasti. Eri liitännäishoitojen tehoja ei ole vertailtu eikä yhtä vuotta lyhyempää liitännäislääkehoitoa tutkittu. Liitännäishoitotutkimuksista odotetaan vielä tulosta hoidon vaikutuksesta potilaiden kokonaiselinaikaan (2–7). PD-1:n estäjien sekä dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoidon kustannusten vertailu on vaikeaa erilaisten antotapojen (suonensisäinen ja suun kautta) ja lääkkeiden kaksikanavaisen rahoituksen vuoksi. Lääkekustannukset ovat useita kymmeniä tuhansia euroja vuoden hoidon osalta.

Hoitopäätökset tehdään potilaskohtaisesti melanooman hoitoon perehtyneissä syöpätautiyksiköissä kansainvälisten hoitosuosistusten mukaisesti ja käyttämällä rekisteröintitutkimusten mukaanottooperusteita (2–7). Kansallisen hoitosuosituksen tavoitteena on yhtenäistää hoitokäytäntöä Suomessa. Lisätutkimusta tarvitaan, jotta voidaan tunnistaa kalliista nykyyhoidosta hyötymättömät potilaat ja kehittää uusia hoitoja.

Veressä kiertävän kasvain-DNA:n (esimerkiksi BRAF- tai NRAS-geenimuunnos-DNA) määrittämisellä voidaan mahdollisesti tunnistaa potilaat, joiden melanooman uusiutumisen riski

leikkauksen jälkeen on suuri (33). *BRAF*^{V600}-mutaation lisäksi muita hoidon valintaa ohjaavia merkkiaineita ei ole vielä kliinisessä käytössä. Dabrafenibin ja trametinibin lisäksi *BRAF*^{V600}-mutaatioposiitiviset potilaat hyötyivät myös liitännäishoidosta PD-1-vasta-aineilla (2–5).

Kasvainsolujen mutaatiotaakka, gammainterferoni-ilmentymisprofiili ja muut geneettiset ominaisuudet voivat jatkossa auttaa hoidon valinnassa (34). PD-L1-negatiivisten potilaiden melanooma uusiutui useammin, mutta potilaat hyötyivät liitännäishoidosta PD-1-vasta-aineilla kasvaimen PD-L1-ilmentymisestä riippumatta

(2,4). Myös levinneisyysasteiden IIB (T3bN0, T4aN0) ja IIC (T4bN0) liitännäishoitoa ja levinneisyysasteen III potilaiden esiliitännäishoitoa tutkitaan.

Suomen Melanoomaryhmä ry:n yhtenä tavoitteena on edistää potilaiden pääsyä kliinisiin hoitotutkimuksiin. Potilaan soveltuvuus avoimena oleviin hoitotutkimuksiin kannattaa aina selvittää suunniteltaessa niin liitännäishoitoa kuin metastasoineen taudin ensilinjan ja myöhempien linjojen hoitoakin. Avoinna olevat hoitotutkimukset ilmoitetaan sairaaloiden tai syöpäkeskusten verkkosivuilla. ■

KALLE MATTILA, LL, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri

TYKS ja Läntinen Syöpäkeskus

PIA VIHINEN, dosentti, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, johtaja

Läntinen Syöpäkeskus

TANJA SKYTTÄ, dosentti, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri

LEENA TIAINEN, LT, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri

MERI-SISKO VUORISTO, dosentti, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri

TAYS, syövänhoidon vastuualue ja Syöpäkeskus

TIIA KETTUNEN, LL, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri

KRISTIINA TYYNELÄ-KORHONEN, LT, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, osaamiskeskusjohtaja

KYS, Syöpäkeskus

SANNA IIVANAINEN, LT, syöpätauteihin erikoistuva lääkäri, kliininen opettaja

OYS ja Oulun yliopisto

LAURA KOHTAMÄKI, LL, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri

SIRU MÄKELÄ, LT, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, vs. osastonylilääkäri

HUS, Syöpäkeskus

MICAELA HERNBERG, dosentti, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, ylilääkäri, linjajohtaja, osastonylilääkäri

HUS, Syöpäkeskus, kiinteät kasvaimet -linja

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

SIDONNAISUUDET

Kalle Mattila: Apuraha (MSD, Roche), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astellas, Bayer, BMS, Ipsen, MSD, Merck-Pfizer allianssi, Novartis, Roche, Sanofi), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astellas, BMS, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi), muut sidonnaisuudet (Läntinen syöpäkeskus, CRST Turku Oy, Amgen, Boehringer-Ingelheim, BMS, EISAI, Exelixis, MSD, Novartis, Pfizer)

Pia Vihinen: Apuraha (BMS), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Terve Media, Helsingin yliopisto, Tampereen yliopisto), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, BMS, GSK, MSD, Sanofi, Pierre-Fabre), luottamustoimet (LSSY hallintoneuvosto)

Tanja Skyttä: Apuraha (BMS, MSD), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astra Zeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Incyte, Merck, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (BMS, Varian), luottamustoimet (Suomen onkologiayhdistyksen hallituksen jäsen)

Leena Tiainen: Apuraha (BMS, MSD, Novartis, Lilly, Roche, Boehringer-Ingelheim), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (BMS, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Genzyme, Ipsen, Pierre-Fabre, Varian), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre-Fabre, Roche, Sanofi-Genzyme)

Meri-Sisko Vuoristo: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novartis), luottamustoimet (Suomen Melanoomaryhmä ry)

Tiia Kettunen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Lilly, BMS, MSD), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (BMS, Bayer, Roche, Pierre Fabre, Sobi, Amgen, AbbVie, Pfizer)

Kristiina Tyynelä-Korhonen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Suomen Onkologiayhdistys ry), luottamustoimet (Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, Suomen Onkologiayhdistys, Suomen Melanoomaryhmä, Suomen Palliatiivisen Lääketieteen yhdistys, Suomen Lääkäriliitto), hankkeet (Itäinen syöpäkeskus/FICAN East, STM, OKM)

Sanna Iivanainen: Apuraha (Roche, MSD, Kaiku Health Oy), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (BMS, MSD, Roche, Boehringer-Ingelheim), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Boehringer-Ingelheim, BMS, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi, Pierre-Fabre), luottamustoimet (Suomen Melanoomaryhmä ry), muut sidonnaisuudet (Novartis, BMS, Roche, MSD)

Laura Kohtamäki: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (MSD, Roche, BMS), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (GSK, BMS, Amgen, Pierre Fabre, Roche, MSD)

Siru Mäkelä: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Merck Group, Novartis, Roche, Sanofi), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Celgene, Merck Sharp & Dohme, Roche)

Micaela Hernberg: Apuraha (BMS, MSD, Novartis, Amgen), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (BMS, MSD, Novartis, Roche, Sanofi, ja Varian), luottamustoimet (Suomen Melanoomaryhmä ry), muut sidonnaisuudet (Orion)

KIRJALLISUUTTA

1. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, *ym.* Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD008955.
2. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, *ym.* Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1824–35.
3. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandala M, *ym.* Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1456–77.
4. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, *ym.* Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789–801.
5. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, *ym.* Longer follow-up confirms recurrence-free survival benefit of adjuvant pembrolizumab in high-risk stage III melanoma: updated results from the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol* 2020;38:3925–36.
6. Long GV, Hauschild A, Santinami M, *ym.* Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1813–23.
7. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, *ym.* Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. *N Engl J Med* 2020;383:1139–48.
8. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, *ym.* Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol* 2019;30:582–8.
9. 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.
10. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, *ym.* Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol* 2019;30:1848.
11. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, *ym.* Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer* 2020;126:33–44.
12. 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.
13. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, *ym.* Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67:472–92.
14. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, *ym.* Prognostic and predictive value of AJCC-8 staging in the phase III EORTC1325/KEYNOTE-054 trial of pembrolizumab vs placebo in resected high-risk stage III melanoma. *Eur J Cancer* 2019;116:148–57.
15. van Akkooi AC, de Wilt JH, Verhoef C, *ym.* Clinical relevance of melanoma micrometastases (<0.1 mm) in sentinel nodes: are these nodes to be considered negative? *Ann Oncol* 2006;17:1578–85.
16. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, *ym.* Multivariate analysis of prognostic factors among 2,313 patients with stage III melanoma: comparison of nodal micrometastases versus macrometastases. *J Clin Oncol* 2010;28:2452–9.
17. Leiter U, Stadler R, Mauch C, *ym.* Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:757–67.
18. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, *ym.* Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017;376:2211–22.
19. Michielin O, Van Akkooi A, Lorigan P, *ym.* ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol* 2020;31:1435–48.
20. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), version 5.0. U.S. Department of Health And Human Services 2017. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.
21. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, *ym.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl 4):iv119–iv42.
22. Vihinen P, Mattila K, Mäkelä S, *ym.* Immuno-onkologisten lääkkeiden käyttö, haittavaikutukset ja niiden hoito. *Duodecim* 2019;135:2095–103.
23. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, *ym.* Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1755–64.
24. Maio M, Lewis K, Demidov L, *ym.* Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:510–20.
25. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, *ym.* Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30:1884–901.
26. Seth R, Messersmith H, Kaur V, *ym.* Systemic therapy for melanoma: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020;38:3947–70.
27. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, *et al.* Combined Nivolumab and Ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med* 2018;379:722–30.
28. Davies MA, Saiaq P, Robert C, *ym.* Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:863–73.
29. 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.
30. Moreno-Ramirez D, de la Cruz-Merino L, Ferrandiz L, *ym.* Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety. *Oncologist* 2010;15:416–27.
31. Eggermont AM, Robert C. New drugs in melanoma: it's a whole new world. *Eur J Cancer* 2011;47:2150–7.
32. Mattila KE, Vihinen P, Ramadan S, *ym.* Combination chemotherapy with temozolomide, lomustine, vincristine and interferon-alpha (TOL-IFN) plus vemurafenib or TOL-IFN as first-line treatment for patients with advanced melanoma. *Acta Oncol* 2020;59:310–4.
33. Lee JH, Saw RP, Thompson JF, *ym.* Pre-operative ctDNA predicts survival in high-risk stage III cutaneous melanoma patients. *Ann Oncol* 2019;30:815–22.
34. Dummer R, Brase JC, Garrett J, *ym.* Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo in patients with resected, BRAF V600-mutant, stage III melanoma (COMBI-AD): exploratory biomarker analyses from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:358–72.