

MELANOOMAPOTILAIDEN määrä lisääntyy ja lääkehoito yksilöllistyy

Etäpesäkkeitä lähettäneeseen melanoomaan ei ole aiemmin ollut tutkitusti tehokasta hoitoa. Viime vuosien aikana perinteisten solunsalpaajien rinnalle ovat tulleet uudet täsmälääkkeet sekä immuunivasteen muuntajat, jotka parantavat ennustetta ja muuttavat hoitokäytäntöä tulevaisuudessa yhä yksilöllisempään suuntaan.

Uusien ihomelanoomien määrä on lisääntynyt kymmenen viime vuoden aikana. Suomessa todetaan vuosittain 1 200 uutta ihomelanoomaa, joiden ennuste vaihtelee erittäin hyvästä erittäin huonoon.

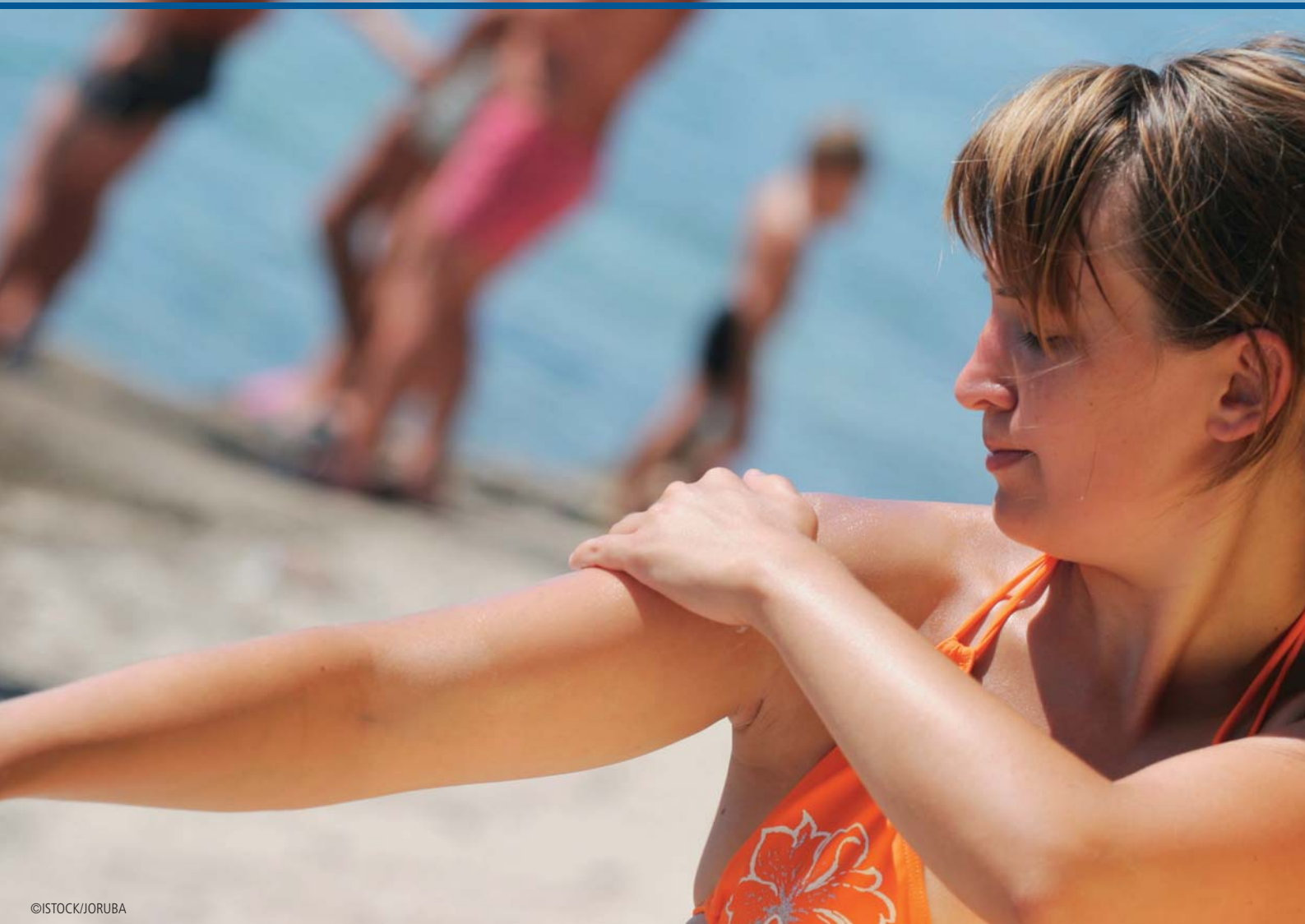
Suurin osa todetuista ihomelanoomista on ohuita kasvaimia, jotka paranevat pysyvästi leikkaushoidolla. Etäpesäkkeitä sisäelimiin lähettänyt melanooma (aste IV) paranee harvoin pysyvästi, mutta lääkehoidoilla voidaan saada helpotusta oireisiin. Uusilla lääkehoidoilla voidaan mahdollisesti saavuttaa myös lisää elinaikaa.

Täsmälääkkeiden tulo herätti toivoa levinneen melanooman hoidossa

Yli 40 vuoden ajan etäpesäkkeistä asteen IV melanoomaa hoidettiin sen kulkua hidastavilla dakarbatsiinipohjaisilla solunsalpaajakuureilla, jotka saattoivat hidastaa etäpesäkkeiden kasvua. Elinaikaa pidentävää vaikutusta dakarbatsiinipohjaisilla hoidoilla ei kuitenkaan ole osoitettu.

Syöpätutkimuksen kehitys viime vuosikymmeninä on auttanut ymmärtämään keskeisiä solumekanismeja ihomelanooman taustalla. Ymmärryksen lisääntyminen on mahdollistanut melanooman täsmälääkkeiden kehityksen. Täsmälääkkeet ovat yleensä hyvin siedettyjä, ja tavallisesti niiden haitat ovat lievempiä kuin perinteisillä solunsalpaajahoidoilla.

Noin puolella etäpesäkkeistä melanoomaa sairastavista potilaista on syöpägenissä aktivoiva mutaatio BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1). Sen toimintaa voidaan hillitä pienimolekyylisillä tyrosiinikinaasin estäjillä, joita on Suomessa tällä hetkellä saatavana kaksi tablettimuotoista, vemurafenibi ja dabrafenibi. Lääkkeet vaikuttavat noin 50 %:ssa BRAF-mutaatiopositivisista syövistä, jolloin potilaat saavat hyötyä etäpesäkkeiden aiheuttamiin oireisiin tai muutamien kuukauden lisää elinaikaa dakarbatsiinihoidon verrattuna. Tehossa on kuitenkin yksilöllistä vaihtelua, ja



©ISTOCK/JORUBA

resistenssi kehitty nopeasti, yleensä noin 8 kuukauden hoidon jälkeen.

Täsmälääkkeiden teho lisääntyy yhdistelmähoidossa, jossa BRAF-estäjää käytetään yhdessä MEK-estäjän kanssa. MEK-kinaasien kautta BRAFin aktivaatio välittyy solunsisäisessä signaalinsiirtoketjussa alaspäin. MEK-estäjistä kliiniseen käyttöön ovat tulossa ainakin trameetinibi ja kobimetinibi. Alustavien tutkimustulosten mukaan MEK-estäjien yhdistäminen BRAF-estäjiin tehostaa hoitovaikutusta siten, että melanooman eteneminen pysähtyy noin 12 kuukauden ajaksi.

BRAF-mutaatio tutkitaan kudospäätteestä, joka voi olla otettu etäpesäkkeestä tai primaarikasvaimesta. Vemurafenibistä ja dabrafenibistä tai MEK-estäjistä ei ole hyötyä, jos mutaatiota ei todeta. Tällöin tarvitaan muita lääkkeitä vaihtoehtoja, joita onkin viime vuosina saatu markkinoille.

Immuunivasteen muuntajat usuttavat elimistön melanooman kimppuun

Levinneen ihomelanooman hoito koki muutama vuosi sitten toisenkin muodonmuutoksen. Tuolloin julkaistiin ensimmäiset tulokset immuunivasteen muuntajasta, ipilimumabista, joka lisäsi potilaiden elinaikaa 1–3 kuukautta dakarbatsiinihoitoon verrattuna. Ipilimumabi on T-solujen CTLA-4-molekyyliä vastaan suunnattu vastaaine, joka voimistaa elimistön immuunivastetta sitoutumalla T-solujen pinnalla olevaan immuunireaktiota rajoittavaan antigeneeniin. Elimistössä tapahtuu pitkäaikainen, mahdollisesti jopa pysyvä T-solujen aktivaatio, jolla tavoitellaan melanoomakudoksen tuhoutumista. Immunologisen vaikutusmekanismin vuoksi kasvainalueilla nähdään ensin turvotusta T-solujen kertymisen ja aktivaation merkinä, ja varsinainen vaikutus melanooman hoidossa tulee hitaasti esille. Ipilimumabista

Ipilimumabihoidon läpimurtoa Suomessa on hidastanut lääkkeen kallis hinta sekä hoitohyötyä ennustavien biomarkkerien puute. Edelleenkin ei tiedetä tarkkaan, ketkä potilaat hoidosta lopulta hyötyvät.

pitkäaikaista hyötyä saavien potilaiden osuus on noin 10–20 %.

Ipilimumabihoidon läpimurtoa Suomessa on hidastanut lääkkeen kallis hinta sekä hoitohyötyä ennustavien biomarkkerien puute. Edelleenkin ei tiedetä tarkkaan, ketkä potilaat hoidosta lopulta hyötyvät.

T-solujen pinnalla ilmenevä PD-1-reseptori (programmed cell death) toimii syöpäkudoksessa T-soluaktivaation hillitsijänä, kun T-solut ovat olleet pidempään altistuneina vieraille antigeeneille. Anti-PD-1-vasta-aineet nivolumabi ja pembrolitsumabi estävät PD-1:n toimintaa. Nivolumabi vaikuttaa tehokkaamman kuin dakarbatsiini potilailla, joilla ei ole todettu BRAF-geenin mutaatiota. Se ja pembrolitsumabi voivat myös osoittautua käyttökelpoisiksi hoitovaihtoehtoiksi potilailla, joille ipilimumabi ei joko haittavaikutusten tai tehonpuutteen vuoksi sovi. PD-1-estäjien odotetaan saapuvan Suomeen syksyllä 2015.

Uusien innovaatiohoitojen aloitukset kannattaa keskittää

Kokemusta uusien immuunivasteen muuntajien käytöstä on Suomessa vasta vähän, ja pitkäaikaista tutkimustietoa niiden haittavaikutuksista vielä kaivataan. Tiedetään, että immuunivasteen muuntajat poikkeavat haittavaikutusprofiililtaan täysin perinteisistä solunsalpaajahoidoista, ja haittavaikutusten erottaminen melanooman etenemiseen liittyvistä oireista voi olla vaikeaa. Siksi immuunivastetta muuntavien hoitojen suunnittelu ja aloitus kannattaa keskittää yliopistosairaaloihin. Niissä on hyvät mahdollisuudet syöpäsairaanhoitajan, onkologin, neurologin, gastroenterologin, radiologin ja endokrinologin yhteistyöhön, mikäli lääkehoidossa ilmenee ongelmia.

Melanooman lääkehoidossa tapahtuneiden muutosten vuoksi on yhä enemmän toivoa siitä, että levinneekin melanooman ennuste edelleen paranee. Onkologien keskuudessa käydään kuitenkin paljon keskustelua myös hoidon kustannuksista, joiden pelätään tulevaisuudessa jopa estävän uusien lääkkeiden kehitystä. Erityisesti pohditaan sitä, kuinka kustannukset saataisiin pysymään kurissa niin, että elinaikaa pidentävät lääkehoidot olisivat käytettävissä. ■

Kirjallisuutta

Chapman PB, ym. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507–16.

Hauschild A, ym. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multi-centre, open-label, phase 3 randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 358–65.

Hodi FS, ym. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711–23.

Larkin J, ym. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 23–34.

Postow MA, ym. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 2006–17.

Robert C, ym. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517–26.

Robert C, ym. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 2521–32.