

Kalle Mattila, Esko Veräjänkorva, Ilkka Koskivuo, Eetu Heervä, Pia Vihinen ja Micaela Hernberg

Paikallisesti edenneen ihomelanooman hoito ja ihomelanooman esiliitännäishoito

Paikallisesti edenneen ihomelanooman esiliitännäishoitoa on tutkittu potilailla, joilla on todettu kliinisesti makroskooppiset etäpesäkkeet alueellisissa imusolmukkeissa tai joilla on todettu in transit -pesäkkeitä alkuperäisen ihokasvaimen ja alueellisten imusolmukkeiden välillä. Esiliitännäishoitotutkimuksissa ennen leikkausta annetuilla immuuniaktivaation vapauttajilla ja täsmälääkkeillä on saatu täydellisiä patologisia hoitovasteita 21–57 %:lle potilaista. Näiden potilaiden melanoomien uusiutuminen oli seurannassa harvinaista, ja tutkijat pohtivat, voitaisiinko leikkauksen jälkeisestä liitännäishoidosta ja jopa leikkauksesta luopua. Ennen laajamittaista käyttöä esiliitännäishoidon hyöty pitää vielä vahvistaa satunnaistetuissa kolmannen vaiheen hoitotutkimuksissa liitännäishoitoon verrattuna. Valikoiduille potilaille, joilla todetaan makroskooppiset imusolmuke-etäpesäkkeet tai in transit -pesäkkeitä, voidaan moniammatillisessa kokouksessa harkita lääkehoidon aloitusta ennen leikkausta, jos etäpesäkkeet eivät ole helposti leikattavissa.

Vuonna 2020 Suomessa todettiin uusi ihomelanooma 826 miehellä ja 717 naisella (1). Suurin osa ihomelanoomista tunnistetaan ja poistetaan varhaisessa vaiheessa, eikä tauti ole ehtinyt levitä ympäristöönsä (satelliitti- ja in transit -pesäkkeet), alueellisiin imusolmukkeisiin tai muualle elimistöön. **TAULUKOSSA 1** kuvataan ihomelanooman levinneisyyssasteen luokittelu AJCC:n (American Joint Committee on Cancer) 8. version mukaisesti (2).

Tyksissä vuosina 2005–2019 hoidetuista 1 980 ihomelanoomapotilaasta 58 %:lla todettiin primaarimelanooman leikkauksen aikaan levinneisyyssasteen I melanooma, 19 %:lla asteen II melanooma ja 15 %:lla asteen III melanooma, ja 8 %:lla potilaista melanooma oli lähettänyt etäpesäkkeet alueellisten imusolmukkeiden ulkopuolelle (levinneisyyssaste IV) (3). Yleensä melanooman alueelliset imusolmuke-etäpesäkkeet todetaan vartijaimusolmuketutkimuksessa, mutta pienellä osalla potilaista todetaan kliinisesti makroskooppiset imusolmuke-etäpesäkkeet jo diagnoosivaiheessa. Osalla potilaista todetaan etäpesäkkeet alueellisissa imusolmukkeissa palpoiden tai kuvantamistut-

kimuksissa primaarimelanooman poiston ja vartijaimusolmuketutkimuksen jälkeen.

Ihomelanooman levinneisyyden vaikutus ennusteeseen

Pinnallisten, levinneisyyssasteen I melanoomien ennuste on erinomainen: 96–98 % potilaista on elossa ja taudittomia kymmenen vuoden seurannassa (2). Paksumpien paikallisten melanoomien (levinneisyyssaste II) ennuste riippuu melanooman paksuudesta (Breslow'n luokitus) ja haavautumisesta (2).

Takautuvassa rekisteritutkimuksessa, jossa 738:aa levinneisyyssasteen II melanoomapotilasta oli seurattu leikkauksen jälkeen keskimäärin neljä vuotta, 72 % levinneisyyssasteen IIA, 66 % asteen IIB ja 48 % asteen IIC melanoomapotilaista oli elossa ja taudittomia leikkauksen jälkeen (4). Levinneisyyssasteen IIC melanoomapotilailla puolet taudin uusiutumista leikkauksalueella, alueellisissa imusolmukkeissa tai etäpesäkkeinä todettiin 15 kuukauden aikana leikkauksen jälkeen ja levinneisyyssasteen IIB melanoomapotilailla 23 kuukauden aikana (4).

TAULUKKO 1. Melanooman levinneisyysasteet I–III AJCC:n 8. luokittelun mukaisesti (2).

Levinneisyysaste I	Levinneisyysaste II	Levinneisyysaste III
IA: T1a (Breslow < 0,8 mm, haavautumaton)	IIA: T2b (Breslow > 1–2 mm, haavautunut) ja T3a (Breslow > 2–4 mm, haavautumaton)	IIIA: T1a, T1b, T2a + N1a ja N2a (vartijaimusolmukeleikkauksessa todettu etäpesäke 1–3 alueellisessa solmukkeessa)
IB: T1b (Breslow < 0,8 mm, haavautunut tai 0,8–1 mm, haavautumisesta riippumatta) ja T2a (Breslow > 1–2 mm, haavautumaton)	IIIB: T3b (Breslow > 2–4 mm, haavautunut) ja T4a (Breslow > 4 mm, haavautumaton)	IIIB: T1a, T1b, T2a + N1b, N1c, N2b (kliinisesti todettu imusolmuke-etäpesäke 1–3 alueellisessa solmukkeessa tai satelliittitai in transit -pesäke ilman alueellisia imusolmuke-etäpesäkkeitä) ja T2b–T3a + N1, N2a ja N2b (imusolmuke-etäpesäke 1–3 alueellisessa solmukkeessa)
–	IIC: T4b (Breslow > 4 mm, haavautunut)	IIC: T1a–T3a + N2c, N3 (satelliittitai in transit -pesäkkeet ja yksi alueellinen imusolmuke-etäpesäke tai -etäpesäkkeet ≥ 4 alueellisessa solmukkeessa) ja T3b, T4a + N1–3 (imusolmuke-etäpesäkkeet tai satelliitti ja in transit -pesäkkeet) ja T4b + N1, N2 (imusolmuke-etäpesäke 1–3 alueellisessa solmukkeessa tai satelliittitai in transit -pesäkkeet)
–	–	IIID T4b + N3 (imusolmuke-etäpesäkkeet ≥ 4 alueellisessa solmukkeessa tai satelliittitai in transit -pesäkkeet sekä imusolmuke-etäpesäkkeet ≥ 2 alueellisessa solmukkeessa)

Primaarimelanooman paksuus ja haavautuminen vaikuttavat merkittävästi myös paikallisesti edennyttä (levinneisyysasteen III) melanoomaa sairastavien potilaiden ennusteeseen imusolmuke-etäpesäkkeiden koon ja lukumäärän sekä satelliitti- ja in transit -pesäkkeiden ohella (2). Liitännäishoitotutkimuksen lumelääkehaarassa 93 % levinneisyysasteen IIIA potilaista, 66 % asteen IIIB potilaista, 54 % asteen IIC potilaista ja vain 33 % asteen IIID potilaista oli elossa ja tauditta vuoden kuluttua leikkauksesta (5).

Ihomelanooman liitännäishoito

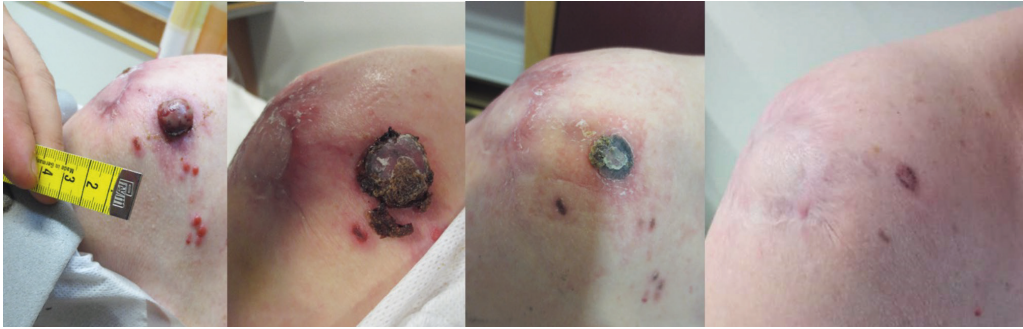
Immuuniaktivaation vapauttajat ja täsmälääkkeet ovat osoittautuneet tehokkaiksi edenneen ihomelanooman hoidossa (KUVA 1), ja niitä on käytetty vuodesta 2018 lähtien alueellisiin imusolmukkeisiin levinneen melanooman liitännäishoidoksi radikaalin leikkauksen jälkeen. Hyväkuntoisille levinneisyysasteen IIIB–IIID potilaille harkitaan vuoden mittaista liitännäishoitoa PD-1-vasta-aineella (nivolumabi tai pembrolitsumabi) tai täsmälääkkeillä (dabrafenibi ja trametinibi) melanooman paikallisen uusiutumisen ja etäpesäkkeiden kehittymisen vaaran vähentämiseksi (6–8). Nivolumabia voidaan käyttää liitännäishoidoksi myös yksittäisen kaukoetäpesäkkeen poiston jälkeen (6).

Liitännäishoitotutkimuksissa melanooman uusiutumisen vaaraa on saatu pienennettyä 39–49 % lumelääkehoitoon verrattuna viiden vuoden seuranta-aikana (8,9). Euroopan lääkevirasto (EMA) on hyväksynyt pembrolitsumabin myös levinneisyysasteen IIIB ja IIC melanoomien liitännäishoidoksi, mutta tutkimuksen seuranta-aika on vielä lyhyt (10). Toisen liitännäishoitotutkimuksen tuloksia odotetaan.

Liitännäishoidon hyödyistä ja haitoista keskustellaan potilaan kanssa syöpälääkärin vastaanotolla leikkauksen jälkeen. PD-1-vasta-aineet ovat aiheuttaneet vakavia (vähintään asteen 3) tulehduksia 14–15 %:lle potilaista, ja osa potilaista tarvitsee pysyviä korvaushoitoja hormoneja tuottavien elinten tulehdusten jälkeen (6,7). Liitännäishoitotutkimuksissa todettiin myös hoitoon liittyviä kuolemantapauksia. Nivolumabitutkimuksen ipilimumabihaarassa menehtyi kaksi potilasta (luuydinlama ja koliitti), pembrolitsumabitutkimuksessa yksi potilas (myosiitti) ja täsmälääketutkimuksessa yksi potilas (pneumonia) (6,7,11).

Paikallisesti edenneen ihomelanooman hoito

Melanoomaa hoitavat lääkärit kohtaavat ajoittain potilaita, jotka ovat huomanneet kyhmyin



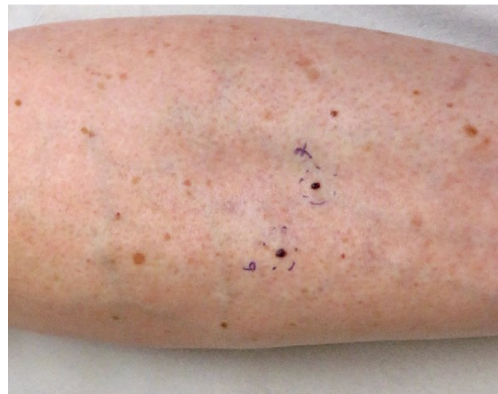
KUVA 1. Ihoetäpesäkkeet hävisivät pembrolitsumabihoiton aikana. Kuva ennen hoidon aloitusta, ennen toista hoitokertaa, ennen neljättä hoitokertaa ja 18. hoitokerran jälkeen.

esimerkiksi kainalossaan tai nivusessaan, ja patologi toteaa neulanäytteestä melanooman imusolmuke-etäpesäkkeen. Osalta potilaista on poistettu aiemmin ihomelanooma, mutta osalla ei ole melanoomaa ennestään tiedossa. Jos kuvantamistutkimuksissa ei todeta taudin etäpesäkkeitä muualla (levinneisyysaste IIIB–IIID), imusolmuke-etäpesäkkeet on aiemmin poistettu imusolmukealueen tyhjennysleikkauksessa.

Kirurgialla on edelleen tärkeä osa imusolmukkeisiin levinneen melanooman hoidossa, mutta kehittyvien lääkehoitojen vuoksi rutiinimaista imusolmuke-evakuaatiota ei tulisi enää tehdä, ellei hoidosta ole konsultoitu syöpälääkäreitä tai sairaalan moniammatillista ihokasvaintyöryhmää. Leikkauksen jälkeen annettava liitännäislääkehoito on syrjäyttänyt paikallisten imusolmukealueiden liitännäissädehoidon, jos potilas soveltuu lääkehoitoon (12).

Melanooman in transit -pesäke ilmenee yleensä primaarikasvaimen ja alueellisten imusolmukkeiden välisellä ihoalueella pieneenä palpoituvana kyhmyinä tai ihokasvaimena (KUVA 2). Paikallisesti rajoittuneiden in transit -pesäkkeiden ensisijainen hoito on leikkaus terve kudoksen marginaalilla. In transit -pesäkkeillä on kuitenkin huomattava uusiutumistapaus, ja toistuvasti uusiutuessaan ne saattavat levitä hallitsemattomasti laajoille ihoalueille. Tällöin laajankin leikkaushoidon tulos on harvoin parantava. Ennen nykyisiä lääkehoitoja leikkaushoidon vaihtoehtoina ovat olleet isoiloitu raajaperfuusio, virushoito (talimogeeniherparepveikki, TVEC) tai sädehoito.

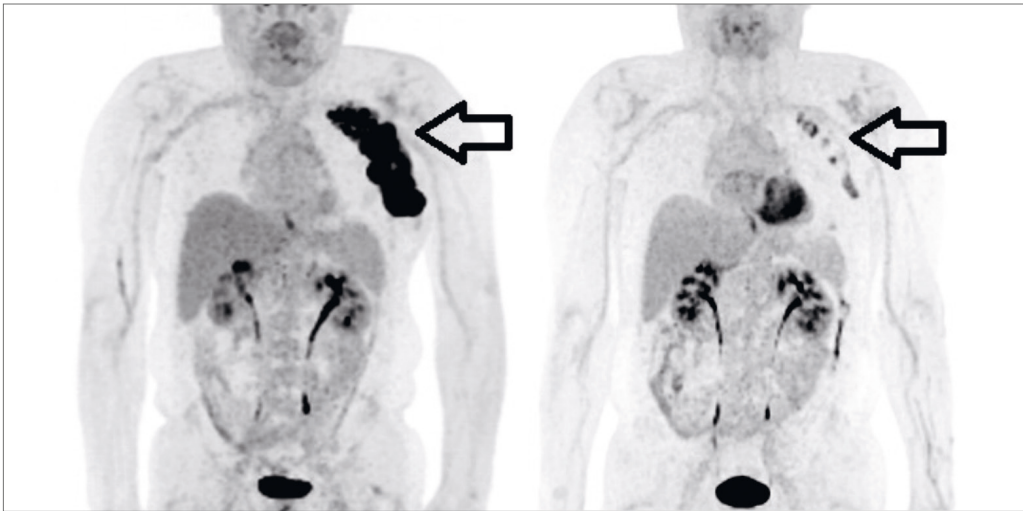
Immuuniaktivaation vapauttajien ja täsmälääkkeiden myötä on tullut mahdolliseksi



KUVA 2. Jalkapohjasta lähtöisin olevan ihomelanooman in transit -pesäkkeet sääressä. Säären ja reiden iholta löytyi seitsemän stanssibiopsialla varmistettua pesäkettä. Pesäkkeet ilmaantuivat nivolumabiliitännäishoidon aikana, ja seuraavan linjan hoidoksi valittiin raajaperfuusio (ILP) melfalaanilla.

harkita lääkehoidon aloittamista ennen makroskooppisten imusolmuke-etäpesäkkeiden tai in transit -pesäkkeiden leikkausta, jos moniammatillisessa ihokasvaintyöryhmässä arvioidaan, että pesäkkeiden täydellinen poisto on epävarmaa ja leikkaushoidon haitat olisivat liiallisia. Radikaali leikkaus voidaan tehdä myöhemmin, jos pesäkkeitä on saatu lääkehoidolla pienennettyä (”downstaging”, KUVA 3).

Takautuvassa analyysissä todettiin, että pelkästään immuuniaktivaation vapauttajilla saatiin täydellisiä hoitovasteita 36 %:lle potilaista, joilla oli in transit -pesäkkeet tai alueelliset imusolmuke-etäpesäkkeet tai molemmat, mutta kahden vuoden kuluttua hoidon aloituksesta vain 33 %:lla potilaista tauti ei ollut edennyt (13). Siksi paikallisesti eteneviin melanoomiin tarvitaan usein eri hoitovaihtoehtoja peräkkäin



KUVA 3. Potilaalla todettiin BRAF-positiivisen melanooman makroskooppiset imusolmuke-etäpesäkkeet vasemmassa kainalossa (vasen kuva). Iholta melanoomaa ei löytynyt. Moniammatillisessa kokouksessa arvioitiin, että etäpesäkkeiden poisto kokonaisuudessaan jäisi epävarmaksi, ja hoidoksi aloitettiin enkorafenibi ja binimetinibi. Yhdentoista kuukauden kuluttua imusolmuke-etäpesäkkeiden koko ja metabolinen aktiivisuus FDG-PET:ssä oli pienentynyt muttei hävinnyt ("downstaging", oikea kuva). Imusolmukkeiden tyhjennysleikkauksessa neljästätoista poistetusta imusolmukkeesta kolmesta toista todettiin melanooman etäpesäkkeet, joten leikkauksen jälkeen aloitettiin liitännäishoidoksi nivolumabi vuoden ajaksi.

(lääkehoito, leikkaus, raajaperfuusio, sädehoito, TVEC).

Ihomelanooman esiliitännäishoito – tuleva hoitokäytäntö?

Immuuniaktivaation vapauttajilla ja täsmälääkkeillä on saatu pienennettyä ja hävitettyä etäpesäkkeitä levinnyttä melanoomaa sairastavilta potilailta. Täydellisiä hoitovasteita saatiin 22 %:lla ja osittaisia 36 %:lla potilaista ipilimumabi-nivolumabihoidossa ja vastaavasti 13–14 %:lla ja 50–51 %:lla potilaista täsmälääkehoidossa (14–16). Hyvien hoitovasteiden vuoksi on ryhdytty tutkimaan myös melanooman esiliitännäishoitoa ennen radikaalia leikkausta potilailta, joilla on todettu kliinisesti makroskooppiset etäpesäkkeet alueellisissa imusolmukkeissa tai in transit -pesäkkeet (levinneisyysasteet IIIB–IIID). Osassa esiliitännäishoito tutkimuksista oli mukana myös potilaita, joilla oli leikattavaksi soveltuvia kaukoetäpesäkkeitä (17–22).

Esiliitännäishoidon tavoitteena on vähentää melanooman uusiutumisen ja leviämisen vaaraa radikaalin leikkauksen jälkeen. Esili-

tännäishoito tutkimuksissa suunniteltu imusolmuke-etäpesäkkeiden ja mahdollisten in transit -pesäkkeiden leikkaus tehtiin noin 8–12 viikon kuluttua lääkehoidon aloituksesta: 4–5 viikon kuluttua viimeisestä lääkemuutoksesta 4–6 viikon mittaisen immuuniaktivaation vapauttajahoidon jälkeen tai 12 viikon täsmälääkehoidon jälkeen (17–22). Lähes kaikki potilaat (88–100 %) saatiin leikatuksi esiliitännäishoidon jälkeen (ipilimumabi-nivolumabi 83/86, dabrafenibi-trametinibi 35/35, nivolumabi-relatlimabi 29/30, pembrolitsumabi 127/144), joskin lääkehoidon haittavaikutusten vuoksi muutamien potilaiden leikkaushoito lykkäytyi suunnitellusta (19–22).

Kaukoetäpesäkkeiden kehittyminen esiliitännäishoidon aikana oli harvinaista. Vain 0–7,7 %:lla esiliitännäishoitopotilaista todettiin kuvantamistutkimuksissa etäpesäkkeet ennen leikkausta (ipilimumabi-nivolumabi 2/86, dabrafenibi-trametinibi 0/35, nivolumabi-relatlimabi 1/30 ja pembrolitsumabi 12/154) (19–22). Käytetyn lääkehoidon mukaan leikkauksessa todettiin täydellisiä patologisia hoitovasteita 21–57 %:lla potilaista (TAULUKKO 2) (17–22). Yleensä tutkimuksissa jatkettiin lää-

TAULUKKO 2. Keskeiset esiliitännäishoito tutkimukset ja niissä saavutetut patologiset vasteet (17–22).

Tutkimuksen nimi, julkaisu vuosi (viite)	Asetelma (potilaiden määrä)	Taudin levinneisyysaste, potilasmäärä (osuus)	Patologinen vaste, potilasmäärä (osuus)
OpACIN, vaihe Ib, 2018 (17)	Ipi3-nivo1 i.v. q3w x 2 ennen leikkausta ja leikkauksen jälkeen (n = 10)	Makroskooppiset imusolmuke-etäpesäkkeet, ei in transit -pesäkkeitä (100 %)	pCR 3/9 Lähes pCR 3/9 pPR 1/9 Ei vastetta 2/9 1 ei ollut arvioitavissa
NCT02519322, vaihe II, 2018 (18)	Nivo3 i.v. q2w x 4 ennen leikkausta ja nivo3 i.v. q2w x 13 leikkauksen jälkeen (n = 12)	IIIB, n = 2 IIIC, n = 6 IIID, n = 3 IV, n = 1	pCR 3/12
	Ipi3-nivo1 i.v. q3w x 3 ennen leikkausta ja nivo3 i.v. q2w x 13 leikkauksen jälkeen (n = 11)	IIIB, n = 3 IIIC, n = 4 IIID, n = 1 IV, n = 3	pCR 5/11
OpACIN-neo, vaihe II, 2019 (19)	Ryhmä A (n = 30) Ipi3-nivo1 i.v. q3w x 2 ennen leikkausta	Ryhmissä A–C Makroskooppiset imusolmuke-etäpesäkkeet, ei in transit -pesäkkeitä (100 %)	Ryhmä A pCR (47 %) Lähes pCR (23 %) pPR (10 %) Ei vastetta (20 %)
	Ryhmä B (n = 30) Ipi1-nivo3 i.v. q3w x 2 ennen leikkausta		Ryhmä B pCR (57 %) Lähes pCR (7 %) pPR (13 %) Ei vastetta (23 %)
	Ryhmä C (n = 26) Ipi3 i.v. q3w x 2, minkä jälkeen nivo3 i.v. q2w x 2 ennen leikkausta		Ryhmä C pCR (23 %) Lähes pCR (23 %) pPR (19 %) Ei vastetta (38 %) Ei arvioitavissa (4 %, kuvantaa CR)
NeoCombi, vaihe II, 2020 (20)	Dabrafenibi 150 mg + trametinibi 2 mg p.o. 12 viikon ajan ennen leikkausta ja sen jälkeen 40 viikon ajan (n = 35)	In transit -pesäkkeet (20 %) In transit -pesäkkeet ja makroskooppiset imusolmuke-etäpesäkkeet (11 %) Makroskooppiset imusolmuke-etäpesäkkeet (69 %)	pCR (49 %) pPR (40 %) Ei vastetta (14 %)
NCT02519322, vaihe II, 2022 (21)	Relatlimabi 160 mg + nivolumabi 480 mg i.v. q4w x 2 ennen leikkausta ja sen jälkeen q4w i.v. x 10 (n = 30)	IIIB (60 %) IIIC (26 %) IIID (7 %) IV (7 %)	pCR (57 %) Lähes pCR (7 %) pPR (7 %) Ei vastetta (27 %) (29 potilasta leikattiin)
SWOG S1801, vaihe II, 2023 (22)	Pembrolitsumabi 200 mg i.v. q3w x 3 ennen leikkausta ja sen jälkeen q3w x 15 (n = 154)	Esiliitännäishoitohaarassa IIIB (40 %) IIIC (45 %)	Esiliitännäishoitohaarassa pCR (21 %) Kuvantaa CR (6 %)
	Pembrolitsumabi 200 mg i.v. q3w x 18 leikkauksen jälkeen (n = 159)	IIID (6 %) IV (9 %)	Kuvantaa PR (41 %)

CR = täydellinen vaste, Ipi1-nivo3 = ipilimumabi 1 mg/kg ja nivolumabi 3 mg/kg, Ipi3-nivo1 = ipilimumabi 3 mg/kg ja nivolumabi 1 mg/kg, i.v. = suonensisäisesti, Nivo3 = nivolumabi 3 mg/kg, pCR = täydellinen patologinen vaste, p.o. = suun kautta, pPR = osittainen patologinen vaste, PR = osittainen vaste, q2w = kahden viikon välein, q3w = kolmen viikon välein, q4w = neljän viikon välein

Ydinasiat

- ▶ Esiliitännäishoitotutkimuksissa immuuniaktivaation vapauttajilla ja täsmälääkkeillä on saatu täydellisiä patologisia vasteita jopa lähes 60 %:lle melanoomapotilaista.
- ▶ Täydellisen ja lähes täydellisen patologisen hoitovasteen jälkeen melanooman uusiutuminen on ollut harvinaista.
- ▶ Esiliitännäishoidon haitat ovat samanlaisia kuin liitännäishoidon haitat.
- ▶ Esiliitännäishoitoa tulisi verrata liitännäishoitoon suuremmissa satunnaistetuissa tutkimuksissa.
- ▶ Makroskooppisten imusolmuke-etäpesäkkeiden ja in transit -pesäkkeiden pienentäminen lääkehoidolla voi parantaa pesäkkeiden soveltuvuutta leikkaukseen.

kehoitoa radikaalin leikkauksen jälkeen liitännäishoitona, jos tauti ei ollut esiliitännäishoidon aikana edennyt ja potilaat sietivät hoitoa.

Esiliitännäishoidon haittavaikutukset

Immuuniaktivaation vapauttajien haittavaikutuksena voi ilmaantua eri elinten tulehduksia. Ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoitossa käytetty ipilimumabiannos vaikutti merkittävästi vakavien tulehdusten määrään myös esiliitännäishoidossa. OpACIN-neo-tutkimuksen A-haarassa suuremman ipilimumabianoksen ryhmässä 40 %:lla potilaista todettiin vakavia (vähintään asteen 3) haittoja, kun taas B-haarassa 20 %:lla potilaista todettiin vakavia haittoja esiliitännäishoitojakson aikana (**TAULUKKO 2**) (19). Maksa-arvojen suureneminen oli tavallisin vakava haitta (19). Tutkijat totesivat, että suuriannoksen ipilimumabi aiheutti liian paljon haittavaikutuksia esiliitännäishoidossa, mutta pienempi ipilimumabiannos oli siedettävä (19).

Nivolumabi-relatlimabiesiliitännäishoidon aikana ei todettu lainkaan vakavia haittoja, ja leikkauksen jälkeen liitännäishoidon aikana

vakavia haittoja ilmaantui 26 %:lle potilaista (21). Pembrolitsumabin osalta vakavia haittoja todettiin 12 %:lla potilaista esiliitännäishoitohaarassa ja 14 %:lla liitännäishoitohaarassa (22). NeoCombi-tutkimuksessa dabrafenibitrametinibiesiliitännäishoidon yleisin haitta oli kuume, jota ilmaantui 80 %:lle potilaista (20). Potilaista 29 %:lla todettiin vakavia haittoja (20).

Yksi potilas menehtyi suuriannoksen ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoitossa haittavaikutusten vuoksi 9,5 kuukauden kulluttua esiliitännäishoidon aloituksesta, mutta muissa esiliitännäishoitotutkimuksissa ei todettu kuolemaan johtaneita haittoja (19–22). Hoitotutkimuksissa potilaat ovat olleet hyväkuntoisia (suorituskykyluokka 0–1) (19–22). Kliinisessä työssä hoidetaan usein myös iäkkäitä ja monisairaita potilaita, joille esiliitännäishoitoa tai liitännäishoitoa ei voida antaa.

Melanooman uusiutuminen esiliitännäishoidon jälkeen

Tutkijat ovat arvelleet, että täydellisen tai lähes täydellisen patologisen vasteen saavuttamisen jälkeen melanooman uusiutuminen olisi harvinaista ja mahdollisesti liitännäishoidosta ja jopa leikkauksesta voitaisiin luopua, jos kuvanettaessa näkyvä tauti häviää esiliitännäishoidon aikana.

OpACIN-neo-tutkimuksessa 47 kuukauden mediaaniseuranta-ajan jälkeen 82 % kaikista potilaista oli elossa ilman taudin uusiutumista kolmen vuoden kohdalla (23). Täydellisen tai osittaisen patologisen vasteen esiliitännäishoidosta saaneista potilaista 95 % oli elossa ilman taudin uusiutumista kolmen vuoden kohdalla, ilman vastetta jääneistä 37 % (23).

NeoCombi-tutkimuksessa 27 kuukauden mediaaniseuranta-ajan jälkeen kahden vuoden kohdalla elossa ilman taudin uusiutumista oli 43 % kaikista potilaista (20). Täydellisen patologisen vasteen saaneista potilaista 63 % oli kahden vuoden kohdalla elossa ja taudittomia, ilman täydellistä vastetta jääneistä 24 % (20). SWOG S1801 -tutkimuksessa 14,7 kuukauden mediaaniseuranta-ajan jälkeen arvioitiin, että esiliitännäishoitona pembrolitsumabia saa-

neista 72 % oli kahden vuoden kohdalla elossa ilman taudin uusiutumista ja samaa lääkettä liitännäishoitona saaneista 49 % (22).

Esiliitännäishoidolla jopa leikkaus tarpeettomaksi?

Esiliitännäishoitotutkimusten tulosten perusteella lääkeshoidon aloittaminen ennen leikkausta on houkutteleva vaihtoehto, jos todetaan kliinisesti makroskooppiset melanooman imusolmuke-etäpesäkkeet alueellisissa imusolmukkeissa tai in transit -pesäkkeitä. Näiden potilaiden määrä on kuitenkin selvästi pienempi kuin liitännäishoitoon soveltuvien potilaiden määrä, sillä yleensä melanooman alueelliset imusolmuke-etäpesäkkeet todetaan vartijaimusolmuketutkimuksessa. Merkittävälle osalle potilaista on esiliitännäishoitotutkimuksessa saatu täydellisiä ja osittaisia patologisia vasteita, ja näiden potilaiden melanooman uusiutuminen on ollut seurannassa harvinaista.

Ipilimumabin käyttö isommalla annoksella nivolumabin kanssa esiliitännäishoidoksi aiheutti liikaa haittoja, mutta muuten esiliitännäishoidon haitat olivat verrattavissa liitännäishoidon haittoihin. Ainoastaan SWOG S1801-tutkimuksessa potilaat oli satunnaistettu esiliitännäishoito- ja liitännäishoitoaaroihin, joten perioperatiivista hoitoa (esiliitännäishoito + liitännäishoito) tulisi vielä verrata liitännäishoittoon suuremmissa, satunnaistetuissa, kolmannen vaiheen tutkimuksissa.

Tutkimuksista kaivattaisiin tietoa hoidon hyötyä ennustavista merkkiaineista (esimerkiksi veressä kiertävä kasvain-DNA), joilla voitaisiin muun muassa tunnistaa potilaat, jotka eivät tarvitse esiliitännäishoidon jälkeistä liitännäishoitoa. Leikkaushoidosta voitaisiin osassa tapauksista mahdollisesti jopa luopua, jos potilaan etäpesäkkeet kuvantamislöydösten perusteella häviävät esiliitännäishoidon aikana eikä verenkierrosta enää löydetä merkkejä melanoomasta.

Lopuksi

Makroskooppisten imusolmuke-etäpesäkkeiden tai laaja-alaisten in transit -pesäkkeiden pienentämistä lääkeshoidoilla ennen leikkausta voidaan harkita moniammatillisissa ihokasvaintyöryhmän kokouksissa etenkin, jos arvioidaan, että etäpesäkkeitä ei välttämättä saada radikaalisti poistettua ja potilas soveltuu lääkeshoittoon. Lääkeshoito on perioperatiivista, ja sitä jatketaan liitännäishoitona leikkauksen jälkeen, jos potilas sietää hoitoa. Helposti leikattavien (”easily resectable”) imusolmuke- ja in transit -pesäkkeiden poisto kannattanee kuitenkin edelleen tehdä ennen lääkeshoidon aloitusta, kunnes esiliitännäishoidon hyöty varmistetaan satunnaistetuissa hoitotutkimuksissa.

Moniammatillinen yhteistyö syöpälääkäriin, kirurgin, patologin, isotooppilääkäriin, radiologin ja ihotautilääkäriin kesken säännöllisesti kokoontuvassa ihokasvaintyöryhmässä on uusien hoitovaihtoehtojen myötä nykyään välttämätöntä. ■

KALLE MATTILA, LT, syöpätautien erikoislääkäri
Tyks, syöpäkliniikka, Läntinen Syöpäkeskus
InFLAMES tutkimuksen lippulaiva, Turun yliopisto

ESKO VERÄJÄNKORVA, LT, dosentti, plastiikkakirurgian erikoislääkäri
Tyks, plastiikka- ja yleiskirurgian klinikka

ILKKA KOSKIVUO, LT, dosentti, kirurgian ja plastiikkakirurgian erikoislääkäri
Tyks, plastiikka- ja yleiskirurgian klinikka

EETU HEERVÄ, LT, syöpätautien erikoislääkäri, kliininen opettaja
Tyks, syöpäkliniikka ja Turun yliopisto

PIA VIHINEN, LT, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri, palvelualuejohtaja
Tyks, Läntinen Syöpäkeskus

MICAELA HERNBERG, LT, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri, linjajohtaja
HUS, Syöpäkeskus, kiinteiden kasvainten linja

VASTUUTOIMITTAJA
Riikka Nevala

KIRJALLISUUTTA

1. Pitkaniemi J, Malila N, Tanskanen T, ym. Syöpä 2019. Tilastoraportti Suomen syöpätalanteesta. Suomen Syöpäyhdistyksen julkaisuja nro 96. Helsinki: Suomen Syöpäyhdistys 2021.
2. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, ym. For members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. 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.
3. Mattila K, Vihinen H, Karlsson A, ym. Smoking is an independent marker of poor prognosis in cutaneous melanoma. *Acta Derm Venereol* 2023;103:adv00860.
4. Lee AY, Drosselmann N, Panageas KS, ym. Patterns and timing of initial relapse in pathologic stage II melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2017;24:939–46.
5. 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.
6. 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.
7. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, ym. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789–801.
8. 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.
9. Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, ym. Five-year analysis of adjuvant pembrolizumab or placebo in stage III melanoma. *NEJM Evid*, julkaistu verkossa 10.9.2022. DOI: 10.1056/EVIDoa2200214.
10. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, ym. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2022;399:1718–29.
11. 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.
12. 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;31:1449–61.
13. Holmberg CJ, Ny L, Hieken TJ, ym. The efficacy of immune checkpoint blockade for melanoma in-transit with or without nodal metastases - a multicenter cohort study. *Eur J Cancer* 2022;169:210–22.
14. 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.
15. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, ym. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2019;381:626–36.
16. Dummer R, Flaherty KT, Robert C, ym. COLUMBUS 5-year update: a randomized, open-label, phase iii trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *J Clin Oncol* 2022;40:4178–88.
17. Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, ym. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med* 2018;24:1655–61.
18. Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA, ym. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med* 2018;24:1649–54.
19. Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, ym. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2019;20:948–60.
20. Long GV, Saw RPM, Lo S, ym. Neoadjuvant dabrafenib combined with trametinib for resectable, stage IIIB-C, BRAFV600 mutation-positive melanoma (NeoCombi): a single-arm, open-label, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:961–71.
21. Amaria RN, Postow M, Burton EM, ym. Neoadjuvant relatlimab and nivolumab in resectable melanoma. *Nature* 2022;611:155–60.
22. Patel SP, Othus M, Chen Y, ym. Neoadjuvant-adjuvant or adjuvant-only pembrolizumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2023;388:813–23.
23. Versluis JM, Menzies AM, Sikorska K, ym. Survival update of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma in the OpACIN and OpACIN-neo trials. *Ann Oncol* 2023;34:420–30.

SIDONNAISUODET

Kalle Mattila: Apuraha (Roche, MSD), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Astellas, Bayer, BMS, GSK, Ipsen, Janssen, MSD, Merck-Pfizer, Novartis, Roche, Sanofi), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Amgen, Astellas, BMS, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi), luottamustoimet (Suomen Melanoomaryhmä ry, Suomen Uro-onkologinen ryhmä (FIGUG), Suomen Onkologiyhdistys)

Esko Veräjänkorkva: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Abbvie Oy), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Uppviser Oy), luottamustoimet (Suomen Melanoomatyöryhmä)

Ilkka Koskivuo: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Bristol-Myers Squibb, MSD, Novartis, Roche), luottamustoimet (Valvira, Suomen Rintasyöpäryhmä ry)

Eetu Heervä: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche, Amgen, AstraZeneca, Eisai, Servier, MSD, Bayer, Pierre-Fabre), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Sanofi, Servier, Eisai, Mylan Finland, Daichi-Sankyo, AstraZeneca)

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

Micaela Hernberg: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (BMS, MSD, Pierre Fabre, Novartis, Roche), luottamustoimet (Suomen Melanoomaryhmä ry, Suomen Lymfoomaryhmä ja Nordic Lymphoma Group, Suomen Onkologiyhdistys, European Society of Medical Oncology), muut sidonnaisuudet (Orion)