

Alexi Laitinen

LEVINNEEN MELANOOMAN IMMUNOLOGINEN HOITO

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Kevätlukukausi 2015

Alexi Laitinen

LEVINNEEN MELANOOMAN IMMUNOLOGINEN HOITO

Klininen laitos

Kevätlukukausi 2016

Vastuhenkilö: Dosentti Pia Vihinen

SISÄLLYS

1 MELANOOMA	1
1.1 Epidemiologia	1
1.2 Melanooman alatyypit	1
1.3 Riskitekijät	2
1.4 Ennustetekijät	3
1.5 Hoito	4
1.5.1 Kemoterapia	4
1.5.2 Sädehoito	5
1.5.3 Täsmälääkkeet	5
1.5.4 Immunoterapiat	6
2 TUTKIMUSTULOKSIA IMMUNOLOGISTEN LÄÄKKEIDEN KÄYTÖSTÄ LEVINNEEN MELANOOMAN HOIDOSSA	8
2.1 Ipilimumabi	8
2.2 Nivolumabi	12
2.3 Pembrolitsumabi	14
2.4 Taulukkoja immunologisten hoitojen kliinisistä tutkimuksista	16
2.4.1 Ipilimumabi	16
2.4.2 Nivolumabi	17
2.4.3 Pembrolitsumabi	18
3 TURUN YLIOPISTOLLISESSA KESKUSSAIRAALASSA VUOSINA 2010-2015 IPILIMUMABILLA HOIDETUT POTILAAT	19
3.1 Yhteenveto ipilimumabilla hoidetuista potilaista	19
3.2 Pohdinta	19
LÄHTEET	21

LEVINNEEN MELANOOMAN IMMUNOLOGINEN HOITO

1 MELANOOMA

1.1 Epidemiologia

Vuosina 2008-2012 ihomelanoomaan sairastui Suomessa vuodessa keskimäärin 607 miestä ja 573 naista. Melanooman ilmaantuvuus on viimeisten kymmenen vuoden aikana lisääntynyt Suomessa miehillä 4,6 % ja naisilla 6,3 % ja nouseva trendi näyttää jatkuvan. (Syöpärekisteri 2013). Maailmanlaajuisesti melanooman ilmaantuvuus on noussut kolmena viime vuosikymmenenä ja uusia syöpätapauksia on noin 230 000 vuosittain (American Cancer Society). Suomessa melanooman ilmaantuvuus on viimeisen 30 vuoden aikana kasvanut peräti nelinkertaiseksi (Suominen et al 2013). Ihomelanooma käsittää 1,7 % kaikista syöpätapauksista (Globocan).

Ihomelanooma on varsin hyväennusteinen syöpä (Syöpärekisteri 2013). Lisääntyneestä ilmaantuvuudesta huolimatta melanooman kuolleisuus on kuitenkin pysynyt ennallaan. (National Cancer Institute). Suhteelliset elossaololuvut ovat miehillä yhden vuoden kohdalla 94 % ja viiden vuoden kohdalla 86 %, naisilla vastaavasti 97 % ja 89 % (Syöpärekisteri 2013). Melanooman kehittymisen alun ja kliinisten oireiden välillä voi olla jopa vuosikymmeniä pitkä latenttijakso (National Cancer Institute).

1.2 Melanooman alatyypit

Melanooma jaetaan histopatologialtaan neljään myös kliinisiltä ominaisuuksiltaan erilaiseen ryhmään. Yleisin, pinnallisesti leviävä tyyppi, käsittää 50-70 % kaikista melanoomista ja on hyväennusteinen. Muutosalue on epäsymmetrinen, tumma ja epätarkkarajainen. Oireilu on tyypillisesti kestänyt pitkään. Toiseksi yleisin melanooman muoto on nodulaarinen eli kyhmyinen melanooma. Se käsittää 15-35 % melanoomista. Nodulaarinen melanooma on tarkkarajainen tumma kasvain, joka kasvaa nopeasti ja haavautuu helposti. Nodulaarinen melanooma kasvaa helposti myös syvyys suunnassa ja täten sen ennustekin on huonompi kuin pinnallisesti leviävän tyypin. Harvinaisempia histopatologisia tyyppisiä ovat lentigo maligna ja raajojen ääriosien lentigomainen melanooma. Lentigo maligna esiintyy tyypillisesti vanhoilla ihmisillä kasvoissa *in situ* -muotona eikä yleensä metastasoi. (Suominen et al 2013).

Whitemanin mukaan melanooma esiintyy UV-säteilyn indusoimana kahtena erilaisena kliinisenä muotona. Ensimmäisessä muodossa paljon tavallisia luomia omaavan potilaan vartalo on saanut intensiivistä UV-altistusta ja melanooma kehittyy alle 51 vuoden iässä. Toinen muoto on vanhana kehittyvä, kroonisen pitkäaikaisen UV-säteilyn aiheuttama melanooma. Näillä potilailla saattaa olla jokin aiemmin diagnosoitu ei-melanoottinen ihosyöpä. (Whiteman et al., 2003)

1.3 Riskitekijät

Ihomelanooman riskitekijöihin kuuluu esimerkiksi UV-säteily. UV-säteilyn mutageeninen luonne lisää nukleotidien vaihtumista toisikseen (sytosiini tymiiniksi ja guaniini adeniiniksi) DNA:ssa. Lisäksi UV-säteily aktivoi melanoomageenejä STK19 (seriini/treoniini-proteiinikinaasi 19), FBXW7 (F-box/WD repeat-containing protein 7) ja IDH1 (isositraattidehydrogenaasi 1). (Berger et al., 2012; Hodis et al., 2012).

Noin 50-70 % melanoomista on BRAF-mutaatioposiitivisia (Davies et al., 2002). BRAF-positiiviset melanoomat ovat yleisempiä nuorilla, joilla on myös enemmän luomia verrattuna iäkkäämpiin potilaisiin, jotka ovat altistuneet krooniselle UV-säteilylle pitkään. (Liu et al., 2007). Myös retinoblastooma 1-mutaation kantajilla on 4-80-kertainen todennäköisyys saada melanooma heidän elinaikanaan. (Braam et al., 2012)

Noin 10 % melanoomista lienee familiaalisia. Tällöin kaksi tai useampi läheinen sukulainen on saanut melanooman. Tämä indikoi alhaista esiintyvyyttä, mutta korkeaa ilmentyvyyttä altistavien geenien osalta. (Gandini et al., 2005)

Myös runsasluomisuutta voidaan pitää melanooman riskitekijänä. Noin 20-40 %:ssa melanoomatapauksista tauti saa alkunsa aiemmin olemassa olevasta luomesta (Elder, 2006).

1.4 Ennustetekijät

Tärkeitä melanooman kliinisiä ennustetekijöitä ovat Breslow-mitta, Clark-luokitus, ulseraatio, mitoosien määrä sekä imusolmukemetastaasit. Breslow-mitta tarkoittaa kasvaimen invaasiosyvyyttä kudokseen millimetreissä ja korreloi hyvin ennusteeseen. Clark-luokitus kertoo, mihin dermiksen kerrokseen invaasio yltää. Kasvaimen ulseraatio eli haavautuminen ja mitoosien lisääntynyt määrä ovat yhteydessä huonompaan taudin ennusteeseen. Mikäli primaarituumori on Breslow-luokituksella 1mm paksuinen tai paksumpi, suoritetaan aina vartijaimusolmuketutkimus. Nuorilla potilailla rajana pidetään 0,70mm. Mikäli kasvain on metastasoinut vartijaimusolmukkeisiin on se myöskin vahvasti melanooman ennustetta huonontava tekijä. (Suominen et al 2013)

Kattavassa monimuuttuja-analyysissä vuodelta 2007 selvitettiin metastaattisen melanooman etenemisvapaata elinaikaa (PFS) sekä keskimääräistä kokonaiselossaoloaika (OS) ennustavia tekijöitä. Monimuuttuja-analyysiin sisällytettiin 42 toisen vaiheen tutkimusta, jolloin potilaita oli yli 2000. Yhden vuoden kokonaiselossaoloa ennustivat ECOG-status (ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group), sisäelinmetastaasien läsnäolo sekä sukupuoli ja se, oliko aivoihin metastasoituneet taudit sisällytetty alkuperäisiin tutkimuksiin. Puolen vuoden kohdalla etenemisvapaata tautia ennustivat parhaiten ECOG status, sukupuoli sekä potilaan ikä. Tutkimus myös kyseenalaisti perinteisesti käytetyn tuumorin vasteen mittaamisen merkityksen verrattuna kokonaiselossaoloaikaan ja progressiivapaiden potilaiden osuuteen hoidetuista potilaista. Tuumorin koon pieneneminen ei välttämättä ole yhteydessä tarpeeksi selviytymisen kanssa eikä näin ollen välttämättä ole ideaali tapa mitata lääkkeen vastetta kohdennettujen molekyylien ja immunologisten hoitojen osalta (Korn et al., 2008).

Keskimääräinen elossaoloaika levinnyttä melanoomaa sairastavilla on alle yksi vuosi. (Tsao et al., 2004) Lisäksi sisäelinmetastasointi ja kohonnut laktatidehydrogenaasitasot (LDH) liittyvät erittäin huonoon selviytymiseen. (Bedikian et al., 2008; Korn et al., 2008)

American Joint Committee on Cancer (AJCC) on raportoinut 3307 potilasta analysoineessa tutkimuksessaan melanooman viiden vuoden elossaoloennusteen olevan 78 % tason 3A syövissä, 59 % tason 3B syövissä ja 40 % tason 3C syövissä. Uusiutumistodennäköisyydet viiden vuoden aikana olivat vastaavasti 37 %, 68 % ja 89 %. (Balch et al., 2009).

1.5 Hoito

Epäilyttävä luomi tulee aina poistaa leikkauksella. Luomen mahdollista pahanlaatuisuutta voidaan arvioida käyttämällä ns. ABCDE-kriteereitä. Näihin kuuluvat epäsäännöllisyys (asymmetry), epätarkkarajaisuus (border), epätasainen vaihteleva väritys (color), muutoksen suuri koko (diameter) sekä luomen jatkuva kasvu tai muuttuminen (evolution). Epäilyttävä luomi poistetaan pienellä 1-2 millimetrin marginaalilla. Mikäli histologisessa analyysissä todetaan melanooma, suoritetaan sekundaarileikkaus laajemmalla marginaalilla (0,5-2cm) tuumorin invaasiosyvyydestä riippuen. (Suominen et al 2013)

Paikalliseen, ei-metastasoituneeseen melanoomaan voidaan antaa liitännäishoitoja potilaille, joilla on kohonnut uusiutumiskasvu (esimerkiksi syväälle invasoivut kasvain tai leikatut imusolmuke-etäpesäkkeet). Liitännäishoitoihin kuuluvat alfainterferonihoidot ja sädehoito, joista jälkimmäisen käyttö ei tosin melanooman kohdalla kuulu rutiinihoitoon. Alfainterferonihoidon havaittu elinaikaa pidentävä vaikutus on varsin heikko. Sen sijaan sillä pyritään pidentämään uusiutumiskasvun elinaikaa. (Mocellin et al., 2013)

Levinneessä melanoomassa hoitona käytetään kemoterapiaa, immunoterapiaa, täsmälääkkeitä, sädehoitoa sekä näiden yhdistelmiä. Yksittäisten metastaasien kirurgisesta poistamisesta voi olla hyötyä, jos potilas on muuten tautivapaa. (Suominen et al 2013).

1.5.1 Kemoterapia

Levinneen melanooman hoidossa on käytetty solunsalpaajahoitona etenkin dakarbatsiinia, temotsolomidia, paklitakselia, karpoplatiinia, sisplatiinia ja etoposidia sekä näiden erilaisia yhdistelmiä. (Suominen et al 2013). Dakarbatsiini (DTIC) on näistä yleisimmin käytetty. Kahden suuren, randomisoidun tutkimuksen (Avril et al., 2004; Bedikian et al., 2006) perusteella dakarbatsiinin hoitovaste on noin 7,5 %. Lisääntynyttä elinaikahyötyä ei ole kuitenkaan osoitettu. Usein dakarbatsiini on yhdistetty immuunivasteen muuntajiin (interferoni-alfa tai interleukiini-2) tai muihin solunsalpaajiin (esimerkiksi DOBC= dakarbatsiini, vinkristiini, bleomysiini ja lomustiini). DOBC ja interferonin yhdistelmällä saatiin 1992 julkaistun toisen vaiheen suomalaistutkimuksen mukaan peräti 62 %:lla potilaista hoitovaste (Pyrhönen et al., 1992). Lupaavia tuloksia saatiin myös, kun toisen vaiheen tutkimuksessa testattiin ns. Dartmouth regimen –yhdistelmää (dakarbatsiini, sisplatiini, karmustiini ja tamoksifeeni), jolloin hoitovasteeksi saatiin jopa 50 %.

(Del Prete et al., 1984). Myöhemmin kuitenkin satunnaistetussa 240 potilasta käsittäneessä vaiheen 3 tutkimuksessa Dartmouth regimen –yhdistelmää verrattiin pelkkään dakarbatsiinihoitoon eikä tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien väliltä löydetty. Kombinaatioryhmän hoitovaste oli 18,5 % ja dakarbatsiiniryhmän 10,2 % ($p=0,09$). (Chapman et al., 1999)

Toinen yleisesti levinneen melanooman hoidossa käytetty solunsalpaaja on temotsolomidi. Se metaboloituu dakarbatsiinin tavoin imidatsoli-4-karboksamidiksi. Toisin kuin dakarbatsiini temotsolomidi konversoituu metaboliatuotteekseen spontaanisti fysiologisessa pH:ssa ja läpäisee veriaivoesteen. (Agarwala, 2009). Temotsolomidi onkin käyttökelpoinen solunsalpaaja keskushermostoon metastasoituneen melanooman hoidossa (Agarwala et al., 2004), vaikka lääkettä ei olekaan Suomessa hyväksytty virallisesti melanoomalääkkeeksi.

1.5.2. Sädehoito

Sädehoitoa ei levinneen melanooman hoidossa juurikaan käytetä. Kuitenkin sillä voidaan joissain tapauksissa hoitaa esimerkiksi luusto- sekä aivometastaaseja. Elinaikaetua sädehoidolla ei ole levinneen melanooman kohdalla saatu. (Suominen et al 2013).

1.5.3 Täsmälääkkeet

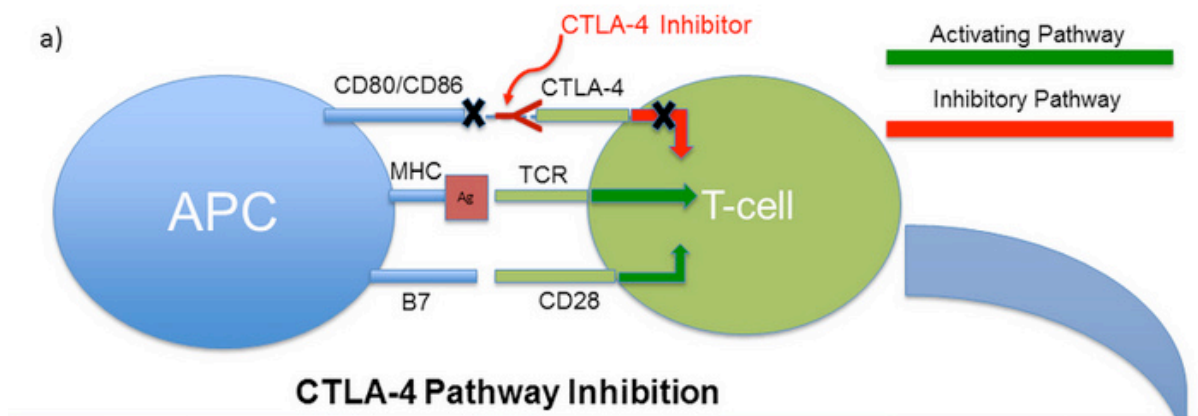
Viimeaikoina levinneen melanooman hoidossa käyttöön ovat tulleet myös täsmälääkkeet vemurafenibi ja dabrafenibi. Nämä ovat selektiivisiä BRAF-estäjiä, joiden teho BRAF-mutaatiopositiivisissa melanoomissa on osoitettu monissa tutkimuksissa. BRAF-mutaatio on havaittavissa eri lähteiden mukaan noin 50-70 %:ssa ihomelanoomista (Davies et al., 2002). Keskimääräinen elossaoloaika BRAF-estäjillä on tutkimusten mukaan ollut 13-22 kuukauden välillä. Hoitovaste on saavutettu jopa noin puolella tutkittavista, mutta vasteen kesto on ollut keskimäärin alle vuoden (Robert et al., 2015a). Hyvä ja nopea, mutta kestoaltaan lyhyt vaste onkin BRAF-estäjille tyypillistä. Molemmat lääkkeet on hyväksytty käyttöön myös Suomessa ja niillä on erityiskorvattavuus. Sekä vemurafenibi että dabrafenibi paransivat dakarbatsiiniin verrattuna potilaiden etenemisvapaata elinaikaa sekä kokonaiselinaikaa. Lääkkeiden teho vaikutti hyvin samankaltaiselta ja niiden käytön valintaan vaikuttavat odotettavissa olevat haittavaikutukset (Chapman et al., 2011; Hauschild et al., 2012). BRAF-estäjien käyttöön on liittynyt huomattavan paljon ihoperäisiä haittavaikutuksia, dabrafenibillä tosin vähemmän kuin vemurafenibillä. (Eggermont et al., 2014) BRAF-estäjät saavat paradoksaalisesti aikaan MAPK-signaaliketjun

aktivaation soluissa, joissa ei ole BRAF-mutaatiota. MAPK-aktivaatio lisää puolestaan potilaiden riskiä kehittää kerantoakantoomia sekä okasolusyöpiä. (Su et al., 2012)

Tätä haittavaikutusta ollaan pyritty vähentämään liittämällä hoitoon MEK-estäjiä, kuten trametinibi, tai kobimetinibi. Kombinoimalla BRAF-estäjiä ja MEK-estäjiä on suurissa vaiheen 3 tutkimuksissa saatu pidennettyä etenemisvapaata elinaikaa sekä parannettua hoitovasteita verrattuna monoterapiaan BRAF-estäjällä. (Larkin et al., 2014; Long et al., 2014)

1.5.4 Immunoterapiat

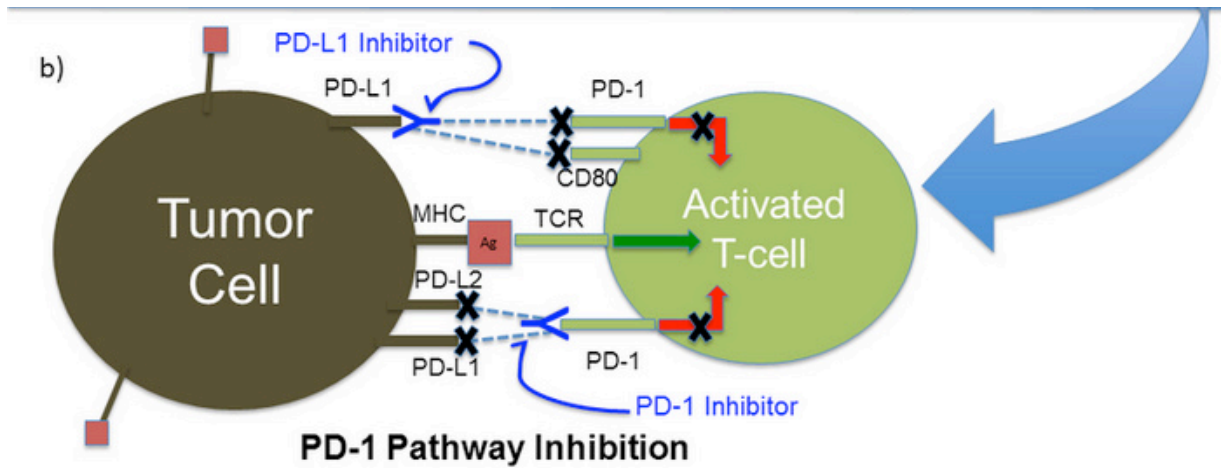
Immuunipuolustuksen tuumorivastetta rajoittavat säätelymekanismit ovat nousseet mielenkiinnon kohteeksi syöpätutkimuksessa. Yksi tällainen säätelykohta on sytotoksisten T-lymfosyyttien antigeeni 4 (CTLA-4, CD152). CTLA-4 aktivaatio vähentää T-solujen aktivaatiota ja sitä kautta heikentää kehon immuunivastetta. (Melero et al., 2007). Ipilimumabi on täysin humaanin monoklonaalinen anti-CTLA-4 vasta-aine, joka blokkaa CTLA-4:n saaden aikaan antituumorivaikutuksen. Ipilimumabi on ensimmäinen lääke, jolla on osoitettu satunnaistetuissa tutkimuksissa parantaneen keskimääräistä elossaoloaikaa levinyttä melanoomaa sairastavilla potilailla (Hodi et al., 2010).



Kuva 1. www.discoverymedicine.com

Toinen mielenkiintoinen säätelykohde on aktivoituneiden T-solujen ilmentämä PD-1 antigeeni, joka perifeerisessä kudoksessa sitoutuu kasvainsolujen pinnalla oleviin PD-L1 ja PD-L2 reseptoreihin. Tämä sitoutuminen saa aikaan T-soluaktivaation negatiivisen säätelyn. (Topalian et al., 2012) Interaktio PD-1:n ja PD-L1:n välillä saadaan estettyä anti-PD-1 vasta-aineilla nivolumabilla ja pembrolizumabilla. Näillä vasta-aineilla on viimeaikaisissa tutkimuksissa todettu parempia ja

pidempiä vasteita kuin ipilimumabilla. (Robert et al., 2015a, 2015b). Yhdistämällä anti-CTLA-4 ja anti-PD-1 vasta-aineita kombinaatioterapiaksi on saavutettu monoterapiaa parempia ja pitkäkestoisempia vasteita. (Larkin et al., 2015; Postow et al., 2015).



Kuva 2. www.discoverymedicine.com

2 TUTKIMUSTULOKSIA IMMUNOLOGISTEN TARKASTUSPISTEIDEN ESTÄJIEN KÄYTÖSTÄ LEVINNEEN MELANOOMAN HOIDOSSA

2.1 IPILIMUMABI

Terveyskirjaston mukaan ipilimumabin hinta (5.7.2015) on 5306,58 euroa (10ml, 5mg/ml). Tällöin esimerkiksi 80 kiloisen potilaan yksi hoitokerta maksaa 26 500 euroa ja tyypillinen neljän kerran hoito kolmen viikon välein suoritettuna ja annostelun ollessa 3mg/kg tulisi maksamaan 106 000 euroa.

Eräässä ensimmäisistä kokeista ipilimumabia annosteltiin infuusiona suoneen 3mg/kg annoksella seitsemälle levinnyttä melanoomaa sairastavalle potilaalle. Vakavia asteen 3-4 haittavaikutuksia ei havaittu yhdelläkään, sen sijaan lieviä haittavaikutuksia kuten kutinaa havaittiin. Kolmella potilaalla, joille oli aiemmin annosteltu GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) rokotetta, ipilimumabi näytti selkeästi lisäävän tuumorien nekroosia sekä granulositytti ja lymfosyytti-infiltraatiota. (Hodi et al., 2003)

Toisessa 2003 julkaistussa National Cancer Instituten tutkimuksessa ipilimumabia ja kahden eri melanoomaan assosioituvan gp100 peptidin sekoitusta annettiin 14 potilaalle. Näistä kolmella huomattiin kokonainen tai osittainen vaste ja peräti kuudella asteen 3-4 autoimmuuniperäisiä haittavaikutuksia (dermatiitti, enterokoliitti, hepatiitti ja hypofysiitti). (Phan et al., 2003)

2005 sama ryhmä julkaisi 56 potilaan tutkimuksen, jossa levinnyttä melanoomaa oli hoidettu 1-3mg/kg annoksilla ipilimumabia. Tällöin havaittiin kokonainen tai osittainen hoitovaste 13 % (7kpl) potilaista. Tilastollisesti merkitsevästi enemmän vasteita havaittiin niillä potilailla joilla oli myös asteen 3-4 autoimmuunipohjaisia haittavaikutuksia (36 %), verrattuna niihin, joiden haittavaikutukset olivat lievempiä (5 %). Tästä pääteltiin, että potilaiden autoimmuunivasteella on korrelaatiota tuumorivasteen kanssa. (Attia et al., 2005)

2007 julkaistussa tutkimuksessa ipilimumabia annettiin levinnyttä melanoomaa sairastaville potilaille 3-9mg/kg annoksilla joko yhdistettynä tai ilman peptidirokotetta. Tutkimuksessa saatiin 17 %:lla potilaista vaste ja peräti 15,7kk keskimääräinen kokonaiselossaoloaika potilailla, joilla ei

ollut aiemmassa hoidossa ollut vastetta IL-2 hoidolle tai kemoterapialle. 62 %:lle potilaista kehittyi autoimmuunipohjaisia haittavaikutuksia. (Downey et al., 2007)

Vaiheen 1 ja 2 tutkimuksessa vuodelta 2008 hoidettiin 88 leikkaamatonta levinnyttä melanoomaa sairastavaa potilasta vaihtelevilla ipilimumabiannoksilla (2,8-20mg/kg). Asteen 3-4 autoimmuuniperäisiä haittavaikutuksia havaittiin 12 %:lla potilaista. Potilaiden keskimääräinen kokonaiselossaoloaika oli 13,5kk ja täydellinen tai osittainen hoitovaste kehittyi kahdelle 23:sta usealla 10mg/ml annoksella hoidetusta potilaasta. Lisäksi tästä ryhmästä seitsemällä taudinkuva pysyi vakaana. (Weber et al., 2008)

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja placebokontrolloidussa vaiheen 2 tutkimuksessa vuodelta 2009 hoidettiin 115 potilasta ipilimumabilla 10mg/kg, joka kolmas viikko neljään annokseen asti. Heistä osaa hoidettiin myös profylaktisesti budesonidilla tai placebolla. Tutkimuksella yritettiin selvittää onko budesonidilla vaikutusta asteen 2 tai sitä vakavamman ripulin ilmenemisessä sekä selvittää potilaiden ipilimumabivaste. Budesonidilla ei näyttänyt olevan minkäänlaista vaikutusta ripulin ilmenemisessä. Sen sijaan budesonidiryhmässä vaste saatiin 12 %:lla ja placeboryhmässä 16%:lla ipilimumabilla hoidetuista potilaista. Keskimääräiset kokonaiselossaoloajat olivat budesonidiryhmässä 17,7kk ja placeboryhmässä 19,3kk. (Weber et al., 2009). Tutkimuksen johtopäätelmänä oli, että profylaktinen kortisonihoito ei voi estää vakavia immunologisia haittavaikutuksia eikä toisaalta vaikuta tehoa heikentävästi.

Vaiheen 2 tutkimuksessa vuodelta 2009 testattiin ipilimumabia satunnaistetusti ja kaksoissokkoutetusti 217 aiemmin muuta hoitoa saaneella potilaalla. Potilaat saivat ryhmästä riippuen 10mg/kg, 3mg/kg tai 0,3mg/kg ipilimumabia joka kolmas viikko yhteensä neljä kertaa ja sen jälkeen ylläpitohoitona kolmen kuukauden välein. Tutkimuksessa havaittiin ipilimumabin tehokkuuden olevan vahvasti annosriippuvainen. 10mg/kg ipilimumabia saaneessa ryhmässä hoitovaste saatiin 11 %:lla potilaista, kun taas 0,3mg/kg ryhmässä vastetta ei todettu kenelläkään. Myös immuunipohjaiset haittavaikutukset olivat vahvasti annosriippuvaisia. Suurimman annoksen ryhmässä 50 potilasta 71:stä koki jonkin asteisia immuunipohjaisia haittavaikutuksia, kun taas pienimmän annoksen ryhmässä vain 19 potilasta 72:sta sai vastaavia oireita. Asteen 3-4 haittavaikutuksista yleisimpiä olivat mahasuolikanavan oireet kuten ripuli. (Wolchok et al., 2010a)

2010 julkaistussa vaiheen 2 tutkimuksessa (N=155) hoidettiin levinnyttä melanoomaa sairastavia aiemmin hoitoa saaneita potilaita 10mg/kg ipilimumabiannoksella jo vakiintuneella kolmen viikon

syklillä neljästi. Tällä potilasryhmällä hoitovaste saatiin 6 %:lla. Yhden vuoden kohdalla elossa oli 47 % potilaista ja kahden vuoden kohdalla 33 %. Keskimääräinen kokonaiselossaoloaika oli 10,2kk. (O'Day et al., 2010)

Samana vuonna julkaistiin myös ensimmäinen isompi vaiheen 3 tutkimus, jonka pohjalta ipilimumabi hyväksyttiin käyttöön Yhdysvalloissa. Tutkimuksessa jaettiin 676 HLA-A*0201 positiivista aiemmin hoitoa levineeseen melanoomaan saanutta potilasta kolmeen ryhmään. Yksi ryhmä sai ipilimumabia (3mg/kg) plus gp100 peptidiä, toinen ryhmä sai pelkästään ipilimumabia ja kolmas pelkästään gp100. Keskimääräinen kokonaiselossaoloaika kombinaatiohoitoa ja pelkkää ipilimumabia saaneilla oli 10,0 ja 10,1kk, kun taas gp100 saaneilla vain 6,4kk. Ipilimumabia saaneiden ryhmien väliltä ei löydetty tilastollista merkitsevyyttä. Asteen 3-4 haittavaikutuksia havaittiin ipilimumabiryhmillä 10-15 %:lla, mikä oli huomattavasti enemmän kuin pelkällä gp100:lla hoidetuilla (3 %). Paras hoitovaste (11%) todettiin ipilimumabia monoterapiana saaneella ryhmällä. (Hodi et al., 2010) Tutkimuksessa käytettiin pelkästään HLA-A*0201 positiivisia potilaita, koska gp100 peptidi oli eristetty HLA-A*0201 positiivisista. Myöhemmin 2010 julkaistiin retrospektiivinen tutkimus (Wolchok et al., 2010b), jossa analysoitiin neljässä vaiheen 2 tutkimuksessa (O'Day et al., 2010; Schmidt et al., 2009; Weber et al., 2009; Wolchok et al., 2010a) ipilimumabilla hoidettujen potilaiden vasteet HLA-A*0201 tyyppin mukaan. Tutkimus antoi vahvoja viitteitä siitä että ipilimumabin vaikutus olisi riippumaton HLA-A*0201 tyyppistä.

Robert ym. (2011) julkaisivat tutkimuksen, jossa ipilimumabihoito oli yhdistetty dakarbatsiiniin (DTIC). Tutkimukseen otti osaa 502 aiemmin hoitamattomaa potilasta, joista puolet sai molempien lääkkeiden yhdistelmää ja puolet dakarbatsiinia ja placeboa. Keskimääräinen elossaoloaika kombinaatioryhmässä oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi kuin monoterapiaryhmässä (11,2kk vs. 9,1kk). Myös 1-3 vuoden seurantojen kohdalla elossa oli selvästi suurempi osa kombinaatioryhmästä kuin dakarbatsiiniryhmästä. Asteen 3-4 haittavaikutuksia havaittiin 56% kombinaatioryhmässä ja 28 % dakarbatsiiniryhmässä. (Robert et al., 2011) Vaikka dakarbatsiinilla ei ole osoitettu elossaoloajan pidentymistä kontrolloiduissa, randomisoiduissa tutkimuksissa, sitä käytetään usein lääkekokeissa uusien lääkkeiden kanssa kombinaationa tai verrokkina. (Agarwala, 2009).

2014 julkaistiin 855 levinnyttä melanoomaa sairastavaa potilasta käsittänyt tutkimus, jossa 3mg/kg ipilimumabia saaneiden levinnyttä melanoomaa sairastavien kohorttiin hyväksyttiin mukaan

potilaita laajennetuilla sisäänottovaatimuksilla. Eroa aiempien vaiheen 2 ja 3 tutkimuksien sisäänottoon oli 16 vuoden vähimmäisikä 18 vuoden sijaan, ECOG status 0-2 (normaalisti 0-1), aiempien anti-CTLA-4 vasta-ainehoidoita saaneiden potilaiden sekä aivometastasoitunutta melanoomaa sairastaneiden hyväksyminen tutkimukseen. Etenemisvapaa elinaika tutkimukseen osallistuneilla oli keskimäärin 3,7kk ja keskimääräinen kokonaiselossaoloaika 7,2kk. Alempia hoitovasteita selittänee vakavampia melanooman muotoja sairastaneiden potilaiden hyväksyminen tutkimuskohorttiin. Silti ipilimumabilla näytti olevan pidentynyttä elinaikahyötyä potilailla, jotka olivat olleet aiemmille hoidoille resistenttejä. (Ascierto et al., 2014)

Niinikään 2014 julkaistiin meta-analyysi kuuden aiemman vaiheen 2 ipilimumabitutkimuksen (Hamid et al., 2011; Hersh et al., 2011; O'Day et al., 2010; Weber et al., 2009, 2008; Wolchok et al., 2010a) potilaiden pitkäaikaisseurannasta (Lebbe et al., 2014). Tutkimuksessa aiemmin hoidetuilla levinnyttä melanoomaa sairastavilla potilailla viiden vuoden kokonaiselossaolo 0,3, 3 ja 10mg/kg ipilimumabiannoksilla oli järjestyksessä 12 %, 12-17 % sekä 16-28 %. Tutkimus vahvisti ipilimumabin antavan pienelle osalle melanoomapotilaista hyvin pitkäaikaisen vaikutuksen. Noin kolmesta vuodesta eteenpäin elossaoloprosentti pysytteli likimain samana 5-6 vuoden seurantapisteisiin.

Ipilimumabin käytöstä adjuvanttihoitona täydellisesti leikatun 3 asteen melanooman hoidossa saatiin vahvaa näyttöä 2015 julkaistussa randomisoidussa, kaksoissokkoutetussa, peräti 951 potilasta käsittäneessä tutkimuksessa (Eggermont et al., 2015). Tutkimuksessa käytettiin annosta 10mg/kg. Uusiutumismvapaa elinaika oli ipilimumabia saaneilla 26,1 kuukautta ja placeboa saaneilla 17,1 kuukautta. Kolmen vuoden kohdalla uusiutumista ei ollut tapahtunut ipilimumabilla 47 %:lla ja placebolla 35 %:lla tutkittavista. Haittavaikutuksia tuli huomattavalla osalla ipilimumabilla hoidetuista ja peräti 52 % ipilimumabiryhmästä joutui lopettamaan hoidon haittavaikutusten takia. Keskimääräinen seuranta-aika tutkimuksessa oli alle kolme vuotta, joten potilaiden kokonaiselossaoloajoista tultaneen saamaan tietoa tutkimuksen edetessä.

2015 on meneillään kaksikin ipilimumabiannoksen suuruuden (3mg/kg vs. 10mg/kg) vaikutusta melanoomapotilaiden elossaoloon ja sivuvaikutusten määrään vertaavaa tutkimusta. Espanjassa CA184-169 ja Yhdysvalloissa ECOG 1609 (NCT 01274338). Näiden tutkimusten tulokset auttanevat vakiinnuttamaan hoitokäytäntöjä.

2.2 NIVOLUMABI

Yhdessä ensimmäisistä isoista Anti-PD-1 vasta-ainetutkimuksista nivolumabia annettiin 296 potilaalle, jotka sairastivat suurisoluista keuhkosityöpää, kastroatioresistenttiä prostatasyöpää, levinnyttä melanoomaa, munuaissyöpää tai kolorektaalikarsinoomaa. Nivolumabia annettiin vaihtelevin annoksin 0,1-10mg/kg joka toinen viikko kunnes tauti eteni tai täydellinen hoitovaste saavutettiin. Parhaimmat hoitovasteet (28 %) saatiin melanoomapotilailla. Myös suurisoluista keuhkosityöpää (18 %) ja munuaissyöpää (27 %) sairastavilla havaittiin objektiivisia hoitovasteita. Vasteet olivat pitkiä ja suurin osa niistä kesti yli vuoden seuranta-ajan. Tutkimustulokset viittasivat myös korrelaatioon PD-L1 mutaation ja hoitovasteen välillä. PD-L1 negatiivisilla tuumoreilla ei havaittu yhtään vastetta (0/17), sen sijaan PD-L1 positiivisilla havaittiin 36 % (9/25) vaste. Parhaat hoitovasteet melanoomaan saatiin annoksella 3mg/kg. (Brahmer et al., 2012)

2013 julkaistussa faasi 1 tutkimuksessa tutkittiin ipilimumabin ja nivolumabin kombinaatiohoitoa 53:lla levinnyttä melanoomaa sairastavalla potilaalla. 40 % potilaista saatiin hoidolla aikaan objektiivinen hoitovaste ja evidenssiä kliinisestä aktiivisuudesta saatiin peräti 65 %:lla potilaista. Paras hoitovaste saatiin yhdistämällä ipilimumabia 3mg/kg nivolumabiin 1mg/kg, jolloin 53 % potilaista saatiin aikaan vähintään 80 % pieneneminen tuumorin koossa. Niinikään 53 % kombinaatiohoitoa saaneista sai asteen 3-4 haittavaikutuksia. Tulokset antoivat vahvoja viitteitä CTLA-4:n ja PD-1:n komplementaarista roolista adaptiivisessa immunitetissa. (Wolchok et al., 2013)

Ensimmäisessä nivolumabin vaiheen 3 tutkimuksessa sen tehokkuutta annoksella 3mg/kg verrattiin dakarbatsiinihoitoon. Dakarbatsiini on varsin standardi ensilinjan hoito useissa maissa potilailla, joilla ei ole BRAF-mutaatiota ja joilla näin ollen targetoitujen inhibiittorien käyttö ei ole mahdollista. Tutkimus käsitti 418 BRAF-mutaationegatiivista potilasta, jotka eivät olleet saaneet vastetta ipilimumabihoidolle. Nivolumabi lisäsi potilaiden etenemisvapaata- ja kokonaiselinaikaa. Vuoden kohdalla elossa oli nivolumabihoitoa saaneista 73 % ja dakarbatsiinihoitoa saaneista 42 %. Etenemisvapaa elossaoloaika oli nivolumabilla keskimäärin 5,1 kuukautta ja dakarbatsiinilla 2,2 kuukautta. Hoitovaste havaittiin nivolumabilla peräti 40 %:lla potilaista ja dakarbatsiinilla 14 %:lla. Yllättävää kyllä, asteen 3-4 haittavaikutuksia saatiin enemmän kemoterapiahoidolla (18 %) kuin nivolumabilla (12 %). PD-L1 statuksen suhteen ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja

mutaation omaavien ja PD-L1 negatiivisten nivolumabia saaneiden potilaiden välillä. (Robert et al., 2015a).

Laajassa 631 potilasta käsittäneessä ns. CheckMate 037 –tutkimuksessa (Weber et al., 2015) potilaille annettiin joko 3mg/kg nivolumabia tai kemoterapiaa (dakarbatsiini tai paklitakseli kombinoituna karboplatiiniin). Potilaat sairastivat levinnyttä melanoomaa, joka oli edennyt ipilimumabi tai BRAF-inhibiittorihoidon aikana. Tutkimuksessa oli mukana 90 keskusta 14:sta eri maasta. Hoitovaste saatiin 32 %:lla nivolumabiryhmässä ja 11 %:lla kemoterapiaryhmässä. Etenemisvapaassa elossaoloajassa havaittiin vain pieni ero nivolumabin hyväksi (4,7kk vs. 4,2kk). Tuumorin PD-L1 positiivisuus näytti assosioituvan hieman parempaan vasteeseen kuin PD-L1 negatiivisuus. Lisäksi vakavia haittavaikutuksia havaittiin selvästi vähemmän nivolumabiryhmässä kuin kemoterapiaa saaneiden potilaiden keskuudessa. Tämän tutkimuksen perusteella Yhdysvaltojen lääkeviranomainen FDA myönsi joulukuussa 2014 nivolumabille käyttöluvan metastaattisen melanooman hoidossa ja lääke on nyt myös hyväksytty Suomessa. (Falchook, 2015).

2015 julkaistiin kaksikin nivolumabin ja ipilimumabin kombinaatioterapiaa ipilimumabimonoterapiaan vertailevaa tutkimusta aiemmin hoitamattomien melanoomapotilaiden osalta. Pienemmässä (Postow et al., 2015) vaiheen 1 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa potilaita oli yhteensä 142. Nivolumabiannos oli 1mg/kg ja ipilimumabiannos 3mg/kg. BRAF-positiivisten potilaiden kohdalla hoitovaste saatiin jopa 61 %:lla potilaista kombinaatioryhmässä ja 11 %:lla monoterapiaryhmässä ja hyvin samantapaisia tuloksia saatiin myös BRAF-negatiivisten potilaiden osalta. Myös etenemisvapaan elossaoloajan osalta kombinaatioterapia antoi lupaavampia tuloksia eikä tutkimuksen puitteissa edes saavutettu mediaania kombinaatioryhmän osalta. Monoterapiaryhmässä mediaani etenemisvapaa elossaoloaika oli 4,4 kuukautta. Tässä tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja kummankaan ryhmän hoitovasteissa PD-L1 mutaatioiden perusteella. Asteen 3-4 haittavaikutuksia oli 54 %:lla kombinaatioryhmässä ja 24 %:lla monoterapiaryhmässä. Kombinaatioterapian turvallisuusprofiili pysyi kuitenkin hyväksyttävänä. Tutkimuksen perusteella voidaan spekuloida, ettei BRAF-statuksella ole merkitystä kombinaatioterapiasta saatavaan vasteeseen.

Vahvoja todisteita nivolumabin paremmasta tehokkuudesta ipilimumabiin verrattuna saatiin 2015 julkaistussa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vaiheen 3 tutkimuksessa (Larkin et al., 2015). Tutkimuksessa oli mukana peräti 945 aiemmin hoitamattomaa levinnyttä melanoomaa sairastavaa potilasta. Potilaat jaettiin ipilimumabia, nivolumabia ja kombinaatiohoitoa saaneisiin ryhmiin.

Keskimääräinen etenemisvapaa elossaoloaika oli ipilimumabilla 2,9 kk, nivolumabilla 6,9 kk ja kombinaatioryhmällä 11,5kk. Objekttiivinen hoitovaste saavutettiin ipilimumabiryhmässä 19 %:lla, nivolumabiryhmässä 44 %:lla ja kombinaatioryhmässä 58 %:lla. PD-L1 positiivisilla potilailla, jotka saivat nivolumabia tai kombinaatioterapiaa, etenemisvapaa elossaoloaika oli 14,0 kk. Sen sijaan PD-L1 negatiivisilla potilailla kombinaatioterapialla saavutettiin 11,2 kuukauden ja nivolumabin monoterapialla 5,3 kuukauden keskimääräinen etenemisvapaa elossaolo. Tulos vihjaisi PD-L1 –mutaatiolla olevan silttenkin jonkinlaista vaikutusta potilaiden hoitoennusteeseen vasta-aineterapiaa käytettäessä ja että kombinaatioterapia tarjoaa suuremman hyödyn pelkkään nivolumabiin verrattuna, kun potilaan tuumori ei ekspressoisi PD-L1:tä. Asteen 3-4 haittavaikutuksia ilmeni seuraavasti: ipilimumabilla 27 %, nivolumabilla 16 % ja kombinaatioryhmällä 55 %.

Myös prekliinisissä malleissa on havaittu CTLA-4:n ja PD-1:n samanaikaisen blokkauksen synergistisesti parantavan antituumoriresponsia. (Curran et al., 2010)

2.3 PEMBROLITSUMABI

2013 julkaistussa tutkimuksessa pembrolitsumabia annettiin 135:lle levinyttä melanoomaa sairastavalle potilaalle kahden tai kolmen viikon välein joko annoksella 10mg/kg tai 2mg/kg. Osa potilaista oli aiemmin saanut ipilimumabihoitoa ja osa ei. Kaikkien potilaiden yhteenlaskettu hoitovaste RECIST-kriteereillä oli 38 %. 10mg/kg pembrolitsumabia saaneilla hoitovaste oli paras (52 %). Hoitovasteessa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja aiemmin ipilimumabia saaneiden ja saamattomien välillä. Suurimmalla osalla potilaista vasteet olivat tutkimuksen puitteissa pitkäkestoisia. Keskimääräinen seuranta-aika oli 11 kuukautta ja tässä ajassa 81 % vasteen saaneista potilaista sai edelleen pembrolitsumabihoitoa. Keskimääräinen elossaoloaika oli enemmän kuin seitsemän kuukautta. Asteen 3-4 haittavaikutuksia kehittyi 13 % potilaista. (Hamid et al., 2013)

Pembrolitsumabiannoksia verrattiin vielä 2014 vaiheen 1 satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa pembrolitsumabia annettiin 173 levinyttä melanoomaa sairastavalle potilaalle, joita oli aiemmin hoidettu ipilimumabilla. Puolet potilaista sai pembrolitsumabia 2mg/kg ja puolet 10mg/kg. Hoitovaste kummassakin ryhmässä oli 26 %, eikä eroa ryhmien vasteissa havaittu. Myös turvallisuusprofiilit näillä kahdella annoksella vaikuttivat olevan hyvin samankaltaiset. Asteen 3-4 haittavaikutuksia kehittyi ainoastaan 3 %:lla 2mg/kg annoksella. Suuremman annoksen ryhmässä

asteen 3-4 haittavaikutuksia ei raportoitu yhdelläkään. Tutkimuksen perusteella Yhdysvaltojen lääkeviranomainen FDA myönsi pembrolitsumabilille myyntiluvan syyskuussa 2014. (Robert et al., 2014). Euroopassa myyntilupa lääkeaineelle saatiin kesällä 2015.

Huhtikuussa 2015 julkaistussa ensimmäisessä pembrolitsumabilla toteutetussa vaiheen 3 satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa pembrolitsumabia (10mg/kg joka toinen tai kolmas viikko) verrattiin ipilimumabiin (3mg/kg joka kolmas viikko). Tutkimukseen kuului 834 levinnyttä melanoomaa sairastavaa potilasta. Kuuden kuukauden seurannan kohdalla pembrolitsumabia saaneista 46-47 %:lla tauti ei ollut edennyt. Vastaava luku ipilimumabilla oli 27 %. Hoitovasteet pembrolitsumabilla olivat 33-34 % pembrolitsumabilla ja 12 % ipilimumabilla. Asteen 3-5 haittavaikutuksia havaittiin pembrolitsumabiryhmissä 10-13 %:lla ja ipilimumabiryhmässä 20 %:lla. Tutkimus vahvisti käsitystä pembrolitsumabista ipilimumabia tehokkaampana ja turvallisempana hoitomuotona levinneeseen melanoomaan. Pembrolitsumabin annostiheydellä (kahden tai kolmen viikon välein) ei näyttänyt olevan juuri merkitystä. (Robert et al., 2015b)

Koska vasta-ainelääkkeillä maksimaalinen vaste saadaan usein vasta hyvin myöhään ja se on pitkäkestoinen, onkin käyty keskustelua myös siitä voisiko immunoterapioiden tehokkuuden tutkimisen kohdalla olla informatiivisempaa käyttää ns. immune-related response criteria (Wolchok et al., 2009) WHO:n vakiintuneen RECIST ohjeen (Eisenhauer et al., 2009) tilalla. (Falchook, 2015).

2.4 TAULUKKOJA IMMUNOLOGISTEN HOITOJEN KLIINISISTÄ TUTKIMUKSISTA

2.4.1 Ipilimumabi

Tutkimus	Faasi	Potilas määrä	Hoito	Vaste (%)	Kokonai selossaoloaika (kk)	Etenemis vapaa elossaoloaika (kk)	12 kk elossaolo (%)
Hodi et al 2003		6	Ipilimumabi 3mg/kg				
Phan et al 2003		14	Ipilimumabi fiksatulla annoksella, 10ug/ml seerumissa				
Attia et al 2005		56	Ipilimumabi 1-3mg/kg	13%			
Downey et al 2007		139	Ipilimumabi 3-9mg/kg	17%	15,7kk		
Weber et al 2008	1/2	88	Ipilimumabi 2-20mg/kg	8,7%	13,5kk		
Weber et al 2009	2	115	Ipilimumabi 10mg/kg+budesonidi vs. ipilimumabi 10mg/kg	12,1% vs. 15,8%	17,7kk vs. 19,3kk		
Wolchok et al 2010a	2	217	Ipilimumabi 10mg/kg vs. 3mg/kg vs. 0,3mg/kg	11,1% vs. 4,2% vs. 0%			
O'Day et al 2010	2	155	Ipilimumabi 10mg/kg	5,8%	10,2kk		47,2%
Hodi et al 2010	3	676	Ipilimumabi 3mg/kg+gp100 vs. ipilimumabi 3mg/kg vs. gp100	5,7% vs. 10,9% vs. 1,5%	10,0kk vs. 10,1kk vs. 6,4kk	2,8kk vs. 2,9kk vs. 2,8kk	46% vs. 44% vs. 25%
Robert et al 2011	3	512	Ipilimumabi 10mg/kg + dakarbatsiini vs. dakarbatsiini	15,2% vs. 10,3% (p=0,09)	11,2kk vs. 9,1kk		47,3% vs. 36,3%
Wolchok et al 2013	1	53	Ipilimumabi 3mg/kg + nivolumabi 1mg/kg	40%	-		
Ascierto et al 2014		855	Ipilimumabi 3mg/kg (laajennettu sisäänotto)	13% (irBORR)	7,2kk	3,7kk	

Eggermont et al 2015	3	951	Ipilimumabi 10mg/kg adjuvanttina vs. placebo			26,1kk vs. 17,1kk (RFS)	63,5% vs. 56,1% (RFS)
Postow et al 2015	2	142	Ipilimumabi 3mg/kg+nivolumabi 1mg/kg vs. ipilimumabi 3mg/kg	61% vs. 11%	ei saavutettu vs. 4,4kk (BRAFWT) & 8,5kk vs. 2,7kk (BRAFPoS.)		
Larkin et al 2015	3	945	Nivolumabi 3mg/kg vs. nivolumabi 1mg/kg + ipilimumabi 3mg/kg vs. ipilimumabi 3mg/kg	43,7% vs. 57,6% vs. 19,0%		6,9kk vs. 11,5kk vs. 2,9kk	
Robert et al 2015	3	834	Pembrolitsumabi 10mg/kg (2 tai 3vk välein) vs. ipilimumabi 3mg/kg	32,9-33,7% vs. 11,9%			68,4-74,1% vs. 58,2% (arvio)

2.4.2 Nivolumabi

Tutkimus	Faasi	Potilas määrä	Hoito	Vaste (%)	Kokona selossa oloaika (kk)	Etenemis vapaa elossaoloaika (kk)	12kk elossaolo (%)
Topalian et al 2012		104	Nivolumabi 0,1-10mg/kg	28%			
Wolchok et al 2013	1	53	Ipilimumabi 3mg/kg + nivolumabi 1mg/kg	40%	-		
Robert et al 2014	3	418	Nivolumabi 3mg/kg vs. dakarbatsiini	40,0% vs. 13,9%	-	5,1kk vs. 2,2kk	72,9% vs. 42,1%
Weber et al 2015	3	631	Nivolumabi 3mg/kg vs. karboplatiini+dakarbatsiini/paklitakseli	31,7% vs. 10,6%		4,7kk vs. 4,2kk	
Postow et al 2015	2	142	Ipilimumabi 3mg/kg+nivolumabi 1mg/kg vs. ipilimumabi 3mg/kg	61% vs. 11%	ei saavutettu vs. 4,4kk (BRAFWT)		

					wt) & 8,5kk vs. 2,7kk (BRAF pos.)		
Larkin et al 2015	3	945	Nivolumabi 3mg/kg vs. nivolumabi 1mg/kg + ipilimumabi 3mg/kg vs. ipilimumabi 3mg/kg	43,7% vs. 57,6% vs. 19,0%		6,9kk vs. 11,5kk vs. 2,9kk	

2.4.3 Pembrolitsumabi

Tutkimus	Faasi	Potilas määrä	Hoito	Vaste (%)	Keskimääräinen elossaoloaika (kk)	Keskimääräinen etenemisen vapaa aika (kk)	12kk elossaolo (%)
Hamid et al 2013		135	Pembrolitsumabi 2mg/kg tai 10mg/kg	25% vs. 52%		>7kk	
Robert et al 2014	1	173	Pembrolitsumabi 2mg/kg vs. 10mg/kg	25,9% vs. 26,3%			
Robert et al 2015	3	834	Pembrolitsumabi 10mg/kg (2 tai 3vk välein) vs. ipilimumabi 3mg/kg	32,9-33,7% vs. 11,9%			68,4-74,1% vs. 58,2% (arvio)

3 TURUN YLIOPISTOLLISESSA KESKUSSAIRAALASSA VUOSINA 2010-2015 IPILIMUMABILLA HOIDETUT POTILAAT

3.1 Yhteenveto ipilimumabilla hoidetuista potilaista

Potilaista kaksi oli naisia, muut miehiä. Tulokset voidaan esittää vain 8 potilaasta, koska yhden potilaan seurantatulosta ei voitu jäljittää. Keski-ikä oli 56 vuotta (vaihteluväli 41-69 vuotta). Potilaista 6 oli saanut interferonihoitoa liittäenäishoitona. Kaksi potilaista sai hoitoa ensilinjan hoitona, muut olivat saaneet aikaisemmin solunsalpaajahoitoa levinneeseen melanoomaan. Yhdellä potilaalla oli tiedossa BRAF geenin mutaatio, muilla se oli negatiivinen tai sitä ei oltu tutkittu. Aiempia hoitoja oli ollut keskimäärin 2,8 linjaa. Neljä potilasta sai hoitoa nykyisellä suositusannoksella 3 mg/kg, muut saivat korkeampaa annostusta 10 mg/kg.

Potilaat saivat ipilimumabihoitoa keskimäärin 1,7 kk (vaihteluväli 0,3-2,2 kk). Potilaista kolme hyötyi hoidosta ja heistä yksi parani todennäköisesti pysyvästi (CR vaste). Muut potilaat eivät hyötäneet hoidosta. Keskimääräinen elinaika ipilimumabin aloituksesta oli 9,5 kk (vaihteluväli 4,2-15,0 kk).

Tyypillisimmät haittavaikutukset olivat kuumeilu, ihon kutina, pahoinvointi, päänsärky, ripuli, huimaus sekä heikotus. Kahdella potilaalla hoito keskeytettiin haittojen takia. Hoitokertojen määrä ei korreloinut hoitotulokseen.

3.2 Pohdinta

Ipilimumabihoitoon valituilla potilailla oli kaikilla hidaskulkuinen metastaattinen melanooma. He olivat sairastaneet metastaattista tautia keskimäärin 10,3 kk ennen ipilimumabihoiton aloitusta. Hoidosta hyötyi kliinisesti yhdeksästä potilaasta kolme (33 %). Pitkäaikaishyötyjiä oli yksi (11 %). Tämä tulos vastaa hyvin kirjallisuudessa kuvattua hyötyä (10 % pitkäaikaishyötyjiä). Näiden potilaiden keskimääräinen elinaika metastaattisen taudin kanssa (mitattuna ensimmäisestä metastaasista kuolemaan) oli 22,4 kk, mikä on huomattavasti parempi kuin kansainvälinen hoitotulos, jossa metastaattisen melanooman takia ipilimumabihoitoa saaneiden potilaiden keskimääräinen elinaika on ollut 10,1 kk.

Ipilimumabihoito on kallista ja sen tuloksia ei voida biologisten merkkiaineiden perusteella ennustaa ja pitkäaikaishyötyjiä on vain noin 10 %. Hoitoa voidaan käyttää hyvin valikoiduille potilaille. Vaikka hoitotulos on epävarma, on hyötyjillä mahdollisuus pysyvään parantumiseen.

LÄHTEET

Agarwala, S.S. (2009). Current systemic therapy for metastatic melanoma. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 9, 587–595.

Agarwala, S.S., Kirkwood, J.M., Gore, M., Dreno, B., Thatcher, N., Czarnetski, B., Atkins, M., Buzaid, A., Skarlos, D., and Rankin, E.M. (2004). Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 22, 2101–2107.

American Cancer Society, www.cancer.org, luettu 5.7.2015

Ascierto, P.A., Simeone, E., Sileni, V.C., Pigozzo, J., Maio, M., Altomonte, M., Del Vecchio, M., Di Guardo, L., Marchetti, P., Ridolfi, R., et al. (2014). Clinical experience with ipilimumab 3 mg/kg: real-world efficacy and safety data from an expanded access programme cohort. *J Transl Med* 12, 116.

Attia, P., Phan, G.Q., Maker, A.V., Robinson, M.R., Quezado, M.M., Yang, J.C., Sherry, R.M., Topalian, S.L., Kammula, U.S., Royal, R.E., et al. (2005). Autoimmunity correlates with tumor regression in patients with metastatic melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 23, 6043–6053.

Avril, M.F., Aamdal, S., Grob, J.J., Hauschild, A., Mohr, P., Bonerandi, J.J., Weichenthal, M., Neuber, K., Bieber, T., Gilde, K., et al. (2004). Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 22, 1118–1125.

Balch, C.M., Gershenwald, J.E., Soong, S.-j., Thompson, J.F., Atkins, M.B., Byrd, D.R., Buzaid, A.C., Cochran, A.J., Coit, D.G., Ding, S., et al. (2009). Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J. Clin. Oncol.* 27, 6199–6206.

Bedikian, A.Y., Millward, M., Pehamberger, H., Conry, R., Gore, M., Trefzer, U., Pavlick, A.C., DeConti, R., Hersh, E.M., Hersey, P., et al. (2006). Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 24, 4738–4745.

Bedikian, A.Y., Johnson, M.M., Warneke, C.L., Papadopoulos, N.E., Kim, K., Hwu, W.-J., McIntyre, S., and Hwu, P. (2008). Prognostic Factors That Determine the Long-Term Survival of Patients with Unresectable Metastatic Melanoma. *Cancer Invest.* 26, 624–633.

Berger, M.F., Hodis, E., Heffernan, T.P., Deribe, Y.L., Lawrence, M.S., Protopopov, A., Ivanova, E., Watson, I.R., Nickerson, E., Ghosh, P., et al. (2012). Melanoma genome sequencing reveals frequent PREX2 mutations. *Nature* 485, 502–506.

Braam, K.I., Overbeek, A., Kaspers, G.J.L., Ronckers, C.M., Schouten-van Meeteren, A.Y.N., Van Dulmen-Den Broeder, E., and Veening, M.A. (2012). Malignant melanoma as second malignant neoplasm in long-term childhood cancer survivors: a systematic review. *Pediatr. Blood Cancer* 58, 665–674.

Brahmer, J.R., Tykodi, S.S., Chow, L.Q., Hwu, W.-J., Topalian, S.L., Hwu, P., Drake, C.G., Camacho, L.H., Kauh, J., Odunsi, K., et al. (2012). Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N. Engl. J. Med.* *366*, 2455–2465.

Chapman, P.B., Einhorn, L.H., Meyers, M.L., Saxman, S., Destro, A.N., Panageas, K.S., Begg, C.B., Agarwala, S.S., Schuchter, L.M., Ernstoff, M.S., et al. (1999). Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* *17*, 2745–2751.

Chapman, P.B., Hauschild, A., Robert, C., Haanen, J.B., Ascierto, P., Larkin, J., Dummer, R., Garbe, C., Testori, A., Maio, M., et al. (2011). Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* *364*, 2507–2516.

Curran, M.A., Montalvo, W., Yagita, H., and Allison, J.P. (2010). PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *107*, 4275–4280.

Davies, H., Bignell, G.R., Cox, C., Stephens, P., Edkins, S., Clegg, S., Teague, J., Woffendin, H., Garnett, M.J., Bottomley, W., et al. (2002). Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* *417*, 949–954.

Discovery Medicine, www.discoverymedicine.com, Godwin J.L., Immune checkpoint blockade as a novel immunotherapeutic strategy for renal cell carcinoma: A review of clinical trials

Downey, S.G., Klapper, J.A., Smith, F.O., Yang, J.C., Sherry, R.M., Royal, R.E., Kammula, U.S., Hughes, M.S., Allen, T.E., Levy, C.L., et al. (2007). Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* *13*, 6681–6688.

Eggermont, A.M., Spatz, A., and Robert, C. (2014). Cutaneous melanoma. *The Lancet* *383*, 816–827.

Eggermont, A.M., Chiarion-Sileni, V., Grob, J.-J., Dummer, R., Wolchok, J.D., Schmidt, H., Hamid, O., Robert, C., Ascierto, P.A., Richards, J.M., et al. (2015). Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* *16*, 522–530.

Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L.H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., et al. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* *45*, 228–247.

Elder, D.E. (2006). Precursors to melanoma and their mimics: nevi of special sites. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* *19 Suppl 2*, S4–S20.

Falchook, G. (2015). Nivolumab: another weapon in the growing immunotherapy arsenal. *Lancet Oncol.* *16*, 350–351.

Gandini, S., Sera, F., Cattaruzza, M.S., Pasquini, P., Zanetti, R., Masini, C., Boyle, P., and Melchi, C.F. (2005). Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* *1990 41*, 2040–2059.

Globocan, www.globocan.iarc.fr, luettu 5.7.2015

- Hamid, O., Schmidt, H., Nissan, A., Ridolfi, L., Aamdal, S., Hansson, J., Guida, M., Hyams, D.M., Gómez, H., Bastholt, L., et al. (2011). A prospective phase II trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. *J. Transl. Med.* *9*, 204.
- Hamid, O., Robert, C., Daud, A., Hodi, F.S., Hwu, W.-J., Kefford, R., Wolchok, J.D., Hersey, P., Joseph, R.W., Weber, J.S., et al. (2013). Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma. *N. Engl. J. Med.* *369*, 134–144.
- Hauschild, A., Grob, J.-J., Demidov, L.V., Jouary, T., Gutzmer, R., Millward, M., Rutkowski, P., Blank, C.U., Miller, W.H., Kaempgen, E., et al. (2012). Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* *380*, 358–365.
- Hersh, E.M., O’Day, S.J., Powderly, J., Khan, K.D., Pavlick, A.C., Cranmer, L.D., Samlowski, W.E., Nichol, G.M., Yellin, M.J., and Weber, J.S. (2011). A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma. *Invest. New Drugs* *29*, 489–498.
- Hodi, F.S., Mihm, M.C., Soiffer, R.J., Haluska, F.G., Butler, M., Seiden, M.V., Davis, T., Henry-Spires, R., MacRae, S., Willman, A., et al. (2003). Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *100*, 4712–4717.
- Hodi, F.S., O’Day, S.J., McDermott, D.F., Weber, R.W., Sosman, J.A., Haanen, J.B., Gonzalez, R., Robert, C., Schadendorf, D., Hassel, J.C., et al. (2010). Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* *363*, 711–723.
- Hodis, E., Watson, I.R., Kryukov, G.V., Arold, S.T., Imielinski, M., Theurillat, J.-P., Nickerson, E., Auclair, D., Li, L., Place, C., et al. (2012). A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell* *150*, 251–263.
- Korn, E.L., Liu, P.-Y., Lee, S.J., Chapman, J.-A.W., Niedzwiecki, D., Suman, V.J., Moon, J., Sondak, V.K., Atkins, M.B., Eisenhauer, E.A., et al. (2008). Meta-Analysis of Phase II Cooperative Group Trials in Metastatic Stage IV Melanoma to Determine Progression-Free and Overall Survival Benchmarks for Future Phase II Trials. *J. Clin. Oncol.* *26*, 527–534.
- Larkin, J., Ascierto, P.A., Dréno, B., Atkinson, V., Liskay, G., Maio, M., Mandalà, M., Demidov, L., Stryakovskiy, D., Thomas, L., et al. (2014). Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N. Engl. J. Med.* *371*, 1867–1876.
- Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Grob, J.J., Cowey, C.L., Lao, C.D., Schadendorf, D., Dummer, R., Smylie, M., Rutkowski, P., et al. (2015). Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 150531115012002.
- Lebbe, C., Weber, J.S., Maio, M., Neyns, B., Harmankaya, K., Hamid, O., O’Day, S.J., Konto, C., Cykowski, L., McHenry, M.B., et al. (2014). Survival follow-up and ipilimumab retreatment of patients with advanced melanoma who received ipilimumab in prior phase II studies. *Ann. Oncol.* *25*, 2277–2284.

- Liu, W., Kelly, J.W., Trivett, M., Murray, W.K., Dowling, J.P., Wolfe, R., Mason, G., Magee, J., Angel, C., Dobrovic, A., et al. (2007). Distinct clinical and pathological features are associated with the BRAF(T1799A(V600E)) mutation in primary melanoma. *J. Invest. Dermatol.* *127*, 900–905.
- Long, G.V., Stroyakovskiy, D., Gogas, H., Levchenko, E., de Braud, F., Larkin, J., Garbe, C., Jouary, T., Hauschild, A., Grob, J.J., et al. (2014). Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N. Engl. J. Med.* *371*, 1877–1888.
- Melero, I., Hervas-Stubbs, S., Glennie, M., Pardoll, D.M., and Chen, L. (2007). Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer* *7*, 95–106.
- Mocellin, S., Lens, M.B., Pasquali, S., Pilati, P., and Chiarion Sileni, V. (2013). Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst. Rev.* *6*, CD008955.
- National Cancer Institute, www.seer.cancer.gov, luettu 5.7.2015
- O’Day, S.J., Maio, M., Chiarion-Sileni, V., Gajewski, T.F., Pehamberger, H., Bondarenko, I.N., Queirolo, P., Lundgren, L., Mikhailov, S., Roman, L., et al. (2010). Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann. Oncol.* *21*, 1712–1717.
- Phan, G.Q., Yang, J.C., Sherry, R.M., Hwu, P., Topalian, S.L., Schwartzentruber, D.J., Restifo, N.P., Haworth, L.R., Seipp, C.A., Freezer, L.J., et al. (2003). Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *100*, 8372–8377.
- Postow, M.A., Chesney, J., Pavlick, A.C., Robert, C., Grossmann, K., McDermott, D., Linette, G.P., Meyer, N., Giguere, J.K., Agarwala, S.S., et al. (2015). Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N. Engl. J. Med.* *372*, 2006–2017.
- Del Prete, S.A., Maurer, L.H., O’Donnell, J., Forcier, R.J., and LeMarbre, P. (1984). Combination chemotherapy with cisplatin, carmustine, dacarbazine, and tamoxifen in metastatic melanoma. *Cancer Treat. Rep.* *68*, 1403–1405.
- Pyrhönen, S., Hahka-Kemppinen, M., and Muhonen, T. (1992). A promising interferon plus four-drug chemotherapy regimen for metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* *10*, 1919–1926.
- Robert, C., Thomas, L., Bondarenko, I., O’Day, S., Weber, J., Garbe, C., Lebbe, C., Baurain, J.-F., Testori, A., Grob, J.-J., et al. (2011). Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* *364*, 2517–2526.
- Robert, C., Ribas, A., Wolchok, J.D., Hodi, F.S., Hamid, O., Kefford, R., Weber, J.S., Joshua, A.M., Hwu, W.-J., Gangadhar, T.C., et al. (2014). Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *The Lancet* *384*, 1109–1117.
- Robert, C., Long, G.V., Brady, B., Dutriaux, C., Maio, M., Mortier, L., Hassel, J.C., Rutkowski, P., McNeil, C., Kalinka-Warzocha, E., et al. (2015a). Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation. *N. Engl. J. Med.* *372*, 320–330.

Robert, C., Schachter, J., Long, G.V., Arance, A., Grob, J.J., Mortier, L., Daud, A., Carlino, M.S., McNeil, C., Lotem, M., et al. (2015b). Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 150419053123009.

Schmidt, H., Hamid, O., Nissan, A., Guida, M., Aamdal, S., Hansson, J., Ridolfi, R., Berman, D., and Chasalow, S.D. (2009). 9304 Identification of tumor biopsy markers as potential predictors of ipilimumab clinical activity in patients with advanced melanoma. *Eur. J. Cancer Suppl.* 7, 577.

Su, F., Viros, A., Milagre, C., Trunzer, K., Bollag, G., Spleiss, O., Reis-Filho, J.S., Kong, X., Koya, R.C., Flaherty, K.T., et al. (2012). RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 366, 207–215.

Suomen syöpärekisteri, www.cancer.fi/syoparekisteri, luettu 5.7.2015

Suominen E, Vihinen P, Pyrhönen S. Ihosyöpä. Kirjassa Joensuu H ym. Syöpätaudit. Kustannus Oy Duodecim 2013

Terveyskirjasto, www.terveyskirjasto.fi, luettu 5.7.2015

Topalian, S.L., Drake, C.G., and Pardoll, D.M. (2012). Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 24, 207–212.

Tsao, H., Atkins, M.B., and Sober, A.J. (2004). Management of cutaneous melanoma. *N. Engl. J. Med.* 351, 998–1012.

Weber, J., Thompson, J.A., Hamid, O., Minor, D., Amin, A., Ron, I., Ridolfi, R., Assi, H., Maraveyas, A., Berman, D., et al. (2009). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Study Comparing the Tolerability and Efficacy of Ipilimumab Administered with or without Prophylactic Budesonide in Patients with Unresectable Stage III or IV Melanoma. *Clin. Cancer Res.* 15, 5591–5598.

Weber, J.S., O'Day, S., Urba, W., Powderly, J., Nichol, G., Yellin, M., Snively, J., and Hersh, E. (2008). Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 26, 5950–5956.

Weber, J.S., D'Angelo, S.P., Minor, D., Hodi, F.S., Gutzmer, R., Neyns, B., Hoeller, C., Khushalani, N.I., Miller, W.H., Lao, C.D., et al. (2015). Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 16, 375–384.

Whiteman, D.C., Watt, P., Purdie, D.M., Hughes, M.C., Hayward, N.K., and Green, A.C. (2003). Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 95, 806–812.

Wolchok, J.D., Hoos, A., O'Day, S., Weber, J.S., Hamid, O., Lebbé, C., Maio, M., Binder, M., Bohnsack, O., Nichol, G., et al. (2009). Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 15, 7412–7420.

Wolchok, J.D., Neyns, B., Linette, G., Negrier, S., Lutzky, J., Thomas, L., Waterfield, W., Schadendorf, D., Smylie, M., Guthrie, T., et al. (2010a). Ipilimumab monotherapy in patients with

pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol.* *11*, 155–164.

Wolchok, J.D., Weber, J.S., Hamid, O., Lebbé, C., Maio, M., Schadendorf, D., de Pril, V., Heller, K., Chen, T.-T., Ibrahim, R., et al. (2010b). Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. *Cancer Immun. Arch.* *10*, 9.

Wolchok, J.D., Kluger, H., Callahan, M.K., Postow, M.A., Rizvi, N.A., Lesokhin, A.M., Segal, N.H., Ariyan, C.E., Gordon, R.-A., Reed, K., et al. (2013). Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* *369*, 122–133.