

Kalle Mattila, Pilvi Riihilä, Esko Veräjänkorva ja Siru Mäkelä

Ei-melanoottisten ihosyöpien nykyhoito

Tyvi- ja okasolusyöpä ovat yleisimmät ei-melanoottiset ihosyöpätyypit Suomessa ja maailmanlaajuisesti. Merkelinsolusyöpä on harvinainen ja aggressiivinen neuroendokriininen ihosyöpä. Tyvisolusyövän etäpesäkkeet ovat hyvin harvinaisia, mutta okasolusyöpä ja merkelinsolusyöpä voivat lähettää etäpesäkkeitä paikallisiin imusolmukkeisiin tai muualle elimistöön. Etenkin iäkkäiden tai monisairaiden potilaiden paikallisesti invasoivat ja uusiutuvat ihosyövät tai useat samanaikaiset kasvaimet voivat olla hankalasti hoidettavia. Edennyttä ihosyöpää sairastavien potilaiden hoito suunnitellaan moniammatillisessa kokouksessa, jossa voidaan leikkaushoidon lisäksi arvioida sädehoidon ja lääkehoitojen tarve sekä potilaan seuranta. Hedgehog-kasvutekijäreitin estäjät ja immuuniaktivaation vapauttajat ovat uusia lääkehoitovaihtoehtoja leikkaukseen tai sädehoitoon soveltumattomien edenneiden ihosyöpien hoidoksi.

Elämän aikana kertyvä altistuminen aurin-
gon ultravioletti (UV) -säteilyle, väestön
ikäntyminen ja ikääntymiseen liittyvä
immuunipuolustuksen heikentyminen sekä
immuunipuolustusta heikentävien lääkitys-
ten lisääntyminen ovat johtaneet ihosyöpien
yleistymiseen. Vuonna 2019 Suomessa todet-
tiin naisilla 5316 uutta tyvisolusyöpää ja 843
uutta okasolusyöpää sekä miehillä 4646 uutta
tyvisolusyöpää ja 1062 uutta okasolusyöpää
(1). Tapaukset alkavat lisääntyä 50 ikävuoden
jälkeen (2).

Immunosuppressio esimerkiksi autoimmuun-
isairauksissa ja elinsiirtopotilailla sekä virus-
ten, esimerkiksi ihmisen papilloomaviruksen
(HPV) ja Merkelin polyoomaviruksen, aiheut-
tamat infektiot voivat olla osallisina ihosyö-
pien kehittämisessä. Harvinaiset perinnölliset
oireyhtymät kuten Gorlinin oireyhtymä, jossa
PCTH1 (patched 1) -geenin mutaatioon liit-
tyy alttius tyvisolusyöpien kehittymiseen, tai
xeroderma pigmentosum, jossa DNA-vaurioi-
den korjausmekanismien puutteiden vuoksi
ihosolujen DNA vaurioituu vähäisestäkin UV-
säteilystä, altistavat ihosyöville. Näillä potilailla
todetaan useita ihosyöpiä jo nuorella iällä (3,4).

Hoitovaihtoehdot lisääntyneet

Invasiivisten ihosyöpien hoidon kulmakivi on kasvaimen poisto leikkauksella (5,6). Ajoissa tehty radikaali leikkaus kannattaa, vaikka potilas olisi huonokuntoinen, sillä paikallisesti edenneet ihosyövät voivat heikentää merkittävästi elämänlaatua aiheuttamalla haavautuvia, infektoituneita ja kivuliaita sekä esteettisesti häiritseviä kasvaimia.

Tyvisolusyövät lähettävät vain harvoin etäpesäkkeitä tai johtavat potilaan kuolemaan (3,7). Noin 5 % okasolusyövästä etenee paikallisesti ja voi myös lähettää etäpesäkkeitä vartijaimusolmukkeisiin ja muualle elimistöön (8,9). Todettujen okasolusyöpien määrään verrattuna kuolleisuus jää pieneksi: Suomessa vain 19 naista ja 26 miestä menehtyi okasolusyövän vuoksi vuonna 2019 (1). Merkelinsolusyövät leviävät herkästi ja voivat lähettää etäpesäkkeitä imusolmukkeisiin ja muualle elimistöön. Jopa kolmanneksella potilaista todetaan paikalliset imusolmuke-etäpesäkkeet (10).

Leikkaushoitoon soveltumattomien paikallisesti edenneiden ei-melanoottisten ihosyöpien hoidoksi voidaan käyttää sädehoitoa, jota

käytetään myös leikkauksen jälkeen syövän paikallisen uusiutumisen riskin pienentämiseksi. Paikallisesti edenneitä ja etäpesäkkeitä lähettäneitä ei-melanootisia ihosyöpiä voidaan nykyään hoitaa myös täsmälääkkeillä ja immuuniaktivaation vapauttajilla. Optimaalisen hoidon suunnittelu vaatii sujuvaa yhteistyötä syöpälääkärin, ihotautilääkärin, kirurgin, patologin, radiologin ja isotooppilääkärin kesken. Hoitopäätökset suositellaan tekemään säännöllisesti kokoontuvassa moniammatillisessa hoitokokouksessa.

Kirurginen hoito

Paikallisten, invasiivisten ihosyöpien hoito on leikkaus, jossa kasvain pyritään aina poistamaan kokonaisuudessaan riittävin tervekudsmarginaalein. Tyvisolusyövissä pyritään 3–5 mm:n, okasolusyövissä 5–10 mm:n ja merkelinsolusyövissä 10–20 mm:n makroskooppiseen leikkausmarginaaliin niin, että kosmeettiset ja toiminnalliset rajoitteet etenkin kasvojen alueella huomioidaan (3,10–12). Jos ihon sورا sulkku ei ole mahdollista, ihonpuutosalueen peittämiseen voidaan käyttää kielekerekonstruktioita tai ihonsiirteitä. Jos kyseessä on pienen riskin tyvisolusyöpäkasvain, kuten pinnallinen tyvisolusyöpä, potilas kieltäytyy kirurgisesta hoidosta tai leikkaus on vasta-aiheinen, voidaan tyvisolusyöpä hoitaa myös muilla kuin kirurgisilla menetelmillä, esimerkiksi nestetypipijäädityksellä, fotodynaamisella hoidolla tai imikimodivoiteella (12,13).

Koska okasolu- ja merkelinsolusyövät voivat lähettää etäpesäkkeitä paikallisiin imusolmukkeisiin, voidaan moniammatillisessa kokouksessa harkita vartijaimusolmukkeiden poistoa levinneisyystutkimuksena (10–12). Okasolusyövän yhteydessä vartijaimusolmuketutkimusta voidaan harkita National Comprehensive Cancer Networkin (NCCN) ja kansallisen Kelpo hoito -suosituksen mukaisesti, kun kasvain on uusiutunut, kyseessä on immunosuppressiopotilas tai kasvaimen liittyy useita riskitekijöitä (12). Näitä ovat kasvaimen yli 2 cm:n koko ja yli 6 mm:n paksuus, perineuraalinen tai lymfovaskulaarinen invaasio tai sijainti korvaleden, nenän tai huulen

alueella (12). Merkelinsolusyöpää sairastaville suositellaan tekemään ennen leikkausta aina-kin paikallisen imusolmukealueen kaikukuvaus näytteidenottovalmiudessa (10). Jos paikallisia imusolmuke-etäpesäkkeitä todetaan, suositellaan okasolu- ja merkelinsolusyöpäpotilaille paikallisten imusolmukkeiden poistoa (10,11).

Jos syöpäkasvainta ei ole ensimmäisessä leikkauksessa poistettu kokonaan, suositellaan kasvaimen uusiutumisen estämiseksi ensisijaisesti uusintaleikkausta. Tyvisolusyövän yhteydessä aluetta voidaan hoitaa harkituissa tapauksissa myös nestetypipijäädityksellä, fotodynaamisella hoidolla tai imikimodivoiteella, jos kyseessä on pienen riskin kasvain eikä leikkausmarginaali ole jäänyt vajaaksi syvyysuunnassa (12,13). Jos läkehoidolla saadaan alun perin leikkaushoitoon soveltumaton paikallisesti edennyt kasvain pienentymään, voidaan kirurgista hoitoa harkita osalle potilaista myös myöhemmässä vaiheessa.

Sädehoito

Kuratiivistavoitteista sädehoitoa harkitaan moniammatillisessa kokouksessa etenkin iäkkäiden potilaiden paikallisesti edenneisiin kasvojen alueen tyvi- ja okasolusyöpiin, jotka eivät sovellu leikkaushoitoon. Sädehoidon suunnittelussa pyritään säästämään herkästi vaurioituvia kudoksia kuten silmiä. Jos leikkauksessa ei ole saavutettu riittäviä tervekudsmarginaaleja eikä uusintaleikkausta pidetä mahdollisena, voidaan uusiutumisriskiä pienentää leikkausalueen ja imusolmuke-etäpesäkkeiden poiston jälkeen paikallisen imusolmukealueen sädehoidolla (3,11). Merkelinsolusyövän paikallisen uusiutumisen riskin pienentämiseksi suositellaan leikkauksen jälkeen aina leikkausalueen ja imusolmukkeisiin levinneiden tautien osalta myös imusolmukealueen sädehoitoa (10,12).

Sädehoidon tekniikat sekä päivittäisannoksen ja kokonaisannoksen suuruus ovat vaihdelleet eri tutkimuksissa. European Association of Dermato-Oncology (EADO) ja NCCN:n hoitosuositukset sekä suomalainen Kelpo hoito -suositus antavat ohjeita sädehoidon annosten osalta (3,10–12).

TAULUKKO. Ihon tyvisolu-, okasolu- ja merkelinsolusyövän lääkehoitotutkimusten tuloksia. Hoitotutkimusten tulosten vertailu toisiinsa ei ole mahdollista erilaisten tutkimusasetelmien vuoksi (15–18,21,24,26–29).

Tutkimus ja julkaisu vuosi (viite)	Syöpä	Lääke ja antotapa	Potilasmäärä	Hoitovasteen saaneiden potilaiden osuus	Taudin etenemättömyysajan mediaani kuukausissa (95 %:n LV)	Elinajan mediaani kuukausissa (95 %:n LV)
ERIVANCE 2012 (15) 2017 (16)	Tyvisolusyöpä	Vismodegibi 150 mg kerran päivässä p.o.	33 mBCC 63 laBCC	30 % mBCC 43 % laBCC	9,3 (7,4–16,6) mBCC 12,9 (10,2–28,0) laBCC	33,4 mBCC Ei saavutettu laBCC
BOLT 2015 (17) 2018 (18)	Tyvisolusyöpä	Sonidegibi 200 mg vs 800 mg kerran päivässä p.o.	13 mBCC 66 laBCC vs 23 mBCC 128 laBCC	56 % ¹	22,1 ¹	Ei saavutettu ¹ (Kahden vuoden kuluttua elossa 93 %)
2021 (21)	Tyvisolusyöpä	Semiplimabi 350 mg kolmen viikon välein i.v.	84	31 %	19	–
2021 (29)	Okasolusyöpä	Semiplimabi 3 mg/kg kahden viikon välein tai 350 mg kolmen viikon välein i.v.	193 (potilaat I ja II vaiheen tutkimuksista)	46 %	18,4 (10,3–24,3)	Ei saavutettu 73 % (66,1–79,2) elossa kahden vuoden kuluttua
KEYNOTE-629 2021 (25)	Okasolusyöpä	Pembrolitsumabi 200 mg kolmen viikon välein i.v.	159	40 %	7,8 (5,3–12,3)	26,4 (19,5 – ei saavutettu)
JAVELIN Merkel 200 2018 (26) 2020 (27)	Merkelinsolusyöpä	Avelumabi 10 mg/kg kahden viikon välein i.v.	88 (solunsalpaajien jälkeen)	33 %	2,7 (1,4–6,9)	12,6 (7,5–17,1)
JAVELIN Merkel 200 2021 (28)	Merkelinsolusyöpä	Avelumabi 10 mg/kg kahden viikon välein i.v.	116 (ensi linjan hoito)	40 %	4,1 (1,6–6,1)	20,3 (12,4 – ei saavutettu)

¹200 mg:n vuorokausiannos, mBCC- ja laBCC-potilaat yhdessä i.v. = suonensisäisesti, laBCC = paikallisesti edennyt tyvisolusyöpä, LV = luottamusväli, mBCC = etäpesäkkeitä lähettänyt tyvisolusyöpä, p.o. = suun kautta

Lääkehoito

Jos tyvisolu-, okasolu- tai merkelinsolusyöpää ei saada hoidetuksi veitsettömällä paikallishoidolla, leikkauksella tai sädehoidolla esimerkiksi kasvaimen koon, paikallisen invaasion, useiden samanaikaisten kasvainten tai etäpesäkkeiden vuoksi, harkitaan hyväkuntoisille potilaille lääkehoitoja. **TAULUKKOON** on koottu tiedot uusien lääkehoitojen tehosta paikallisesti edennyttä tai metastasoinutta tautia sairastavilla potilailla.

Hedgehog-kasvutekijäreitin estäjät. Solun kasvua, jakautumista ja eloonjäämistä säätelevän hedgehog-kasvutekijäreitin liikatoiminta on tyypillistä tyvisolusyövissä (14). Kun hed-

gehog-ligandi kiinnittyy PTCH1-reseptoriin tai *PTCH1*-geenissä on inaktivoiva mutaatio, SMO-reseptori (G-proteiiniin liittyvä transmembraanireseptori smoothed) laukaisee hedgehog-kasvutekijäreitin toiminnan. Pienimolekyyliset hedgehog-kasvutekijäreitin estäjät vismodegibi ja sonidegibi kiinnittyvät SMO-proteiiniin ja estävät kasvutekijäreitin aktivoitumisen. Niitä voidaan käyttää edenneen tyvisolusyövän hoidoksi (15–18). Vismodegibin annos on 150 mg ja sonidegibin 200 mg kerran päivässä suun kautta. Suomessa vismodegibi on rajoitetusti erityiskorvattava metastasoineen ja leikkaukseen tai sädehoitoon soveltumattoman tyvisolusyövän hoidoksi. Sonidegibi on rajoi-

tetusti peruskorvattava paikallisesti edenneen, leikkaukseen tai sädehoitoon soveltumattoman tyvisolusyövän hoidoksi.

Pinnallisten ihokasvainten hoitovasteen tarkka luokittelu on hankalaa, eikä hedgehog-kasvutekijäreitin estäjiä ole verrattu myyntilupatutkimuksissa muihin hoitoihin tai lumentiläkkeisiin. Tutkimusten perusteella voidaan kuitenkin todeta, että vismodegibi ja sonidegibi muistuttavat teholtaan ja haittavaikutuksiltaan toisiaan. Hoidetuista potilaista 30–60 %:lla kasvain tai kasvaimet saatiin pienentymään yli 30 % ja taudin eteneminen pysähtyi 85–91 %:lla potilaista. Mediaaniaika hoidon aloituksesta taudin etenemiseen oli 9–22 kuukautta ja riippui taudin levinneisyysasteesta hoidon alkaessa (15–18). Metastasoineen taudin yhteydessä elinajan mediaani oli lähes kolme vuotta, ja paikallisesti edenneen taudin yhteydessä elinajan mediaania ei tutkimusten seuranta-ajan puitteissa saavutettu (16,18).

Hedgehog-kasvutekijäreitin estäjien haittavaikutuksena ilmaantuu yleisesti lihaskouristuksia, hiusten lähtöä, makuaistin heikentymistä, yleistä heikkoutta ja painon vähenemistä. Hoitotutkimuksissa yli puolet (53–57 %) potilaista keskeytti lääkehoidon haittavaikutusten vuoksi (19). Hoitotulokset voivatkin olla tarpeen haittavaikutusten lievittämiseksi. Jaksoittainen vismodegibihoito vähensi tyvisolusyöpien lukumäärää potilailla, joilla oli vähintään kuusi samanaikaista tyvisolusyöpäkasvainta (20). Lääkehoitoa voidaan käyttää myös pienentämään kasvainta, ja sen päätyttyä tyvisolusyövän leikkausmahdollisuuksia tulisikin arvioida uudelleen.

Immuuniaktivaation vapauttajat. Syöpäsoluissa tapahtuvat somaattiset mutaatiot aiheuttavat solujen pinnalle neoantigenejä, joista immuunijärjestelmän solut voivat tunnistaa syöpäsolut. Immuuniaktivaation vapauttajat ovat osoittautuneet tehokkaiksi erityisesti suuren mutaatiotaakan kasvaimia hoidettaessa. Tyvi- ja okasolusyövässä tapahtuu jopa ihomelanoomaa runsaammin somaattisia mutaatioita, minkä vuoksi immuuniaktivaation vapauttajia on tutkittu edenneen tyvi- ja okasolusyövän sekä merkelinsolusyövän hoitona.

Yksihaaraisessa toisen vaiheen tutkimuk-

sessä hoidettiin 84 edennyttä tyvisolusyöpää sairastavaa potilasta PD-1-vasta-aine semiplimabilla. Semiplimabi annetaan polikliinisesti suonensisäisenä infuusiona 350 mg kolmen viikon välein. Tutkimukseen soveltuneet potilaat olivat hyväkuntoisia ja saaneet hoidoksi hedgehog-kasvutekijäreitin estäjiä ennen semiplimabihoitoa. Kasvaimet pienentyivät merkittävästi 31 %:lla potilaista, ja taudin eteneminen estyi 80 %:lla. Potilaista 60 %:lla taudin eteneminen pysähtyi vähintään kuuden kuukauden ajaksi (21). Tutkimuksen perusteella Euroopan lääkevirasto hyväksyi vuonna 2021 semiplimabin antamisen edennyttä tyvisolusyöpää sairastaville potilaille, joiden tauti on edennyt hedgehog-kasvutekijäreitin estäjän käytön aikana tai jotka eivät siedä hedgehog-kasvutekijäreitin estäjää.

Semiplimabi on Euroopassa hyväksytty myös leikkaus- tai sädehoitoon soveltumattomien edenneiden oksasolusyöpien hoidoksi (KUVA). Mitattava kasvainten pienentyminen saavutettiin 44 %:lla potilaista, ja taudin eteneminen pysähtyi 79 %:lla potilaista yksihaaraisessa toisen vaiheen tutkimuksessa, jossa hoidettiin 78 paikallisesti edennyttä okasolusyöpää sairastavaa potilasta. Tutkimuksen seuranta-ajan puitteissa taudin etenemisen mediaaniaikaa tai elinajan mediaania ei toistaiseksi saavutettu (22). Samankaltaisia hoitotuloksia raportoitiin 47 edennyttä okasolusyöpää sairastavalla potilaalla, jotka oli hoidettu semiplimabilla erityislupahjelmassa Isossa-Britanniassa. Hoitovasteita saaneiden potilaiden osuus oli 50 %, ja taudin eteneminen pysähtyi 61 %:lla (23). Suomessa Palveluvalikoimaneuvoston suosituksen mukaan semiplimabi ei kuitenkaan kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen okasolusyövän hoidossa.

Myös PD-1-vasta-ainetta pembrolitsumabia on tutkittu yksihaaraisessa toisen vaiheen tutkimuksessa 159:llä paikallisesti edennyttä ja uusiutunutta tai metastasoineutta okasolusyöpää sairastavalla potilaalla. Pembrolitsumabia saaneista potilaista 40 %:n kasvain pienentyi ja 57 %:n taudin eteneminen pysähtyi (24). Uusiutunutta tai metastasoineutta tautia sairastaneiden taudin etenemispäähän ajan mediaani oli 5,7 kuukautta ja elinajan mediaani 23,8 kuu-



KUVA. PD-1-vasta-ainehoidon (sempiimabi) vasteita okasolusyöpää sairastavilla potilailla. Ensimmäisen potilaan ihoetäpesäke hävisi puolen vuoden hoidon aikana (A, B, C). Toisen potilaan alun perin leikkaukseen soveltumaton kasvain saatiin kahdella lääkeinfusiolla pienentymään ja radikaalisti poistetuksi sekä myöhemmin peitetyksi pedikulaarisella vatsalihas- eli TRAM-kielekkeellä (D, E, F).

kautta. Paikallisesti edennyt okasolusyöpää sairastaneiden potilaiden osalta tutkimuksen seuranta-aika ei ollut vielä riittävän pitkä (24,25).

PD-L1-vasta-ainetta avelumabia voidaan Euroopassa käyttää etäpesäkkeitä lähettäneen merkelinsolusyövän hoidoksi. Avelumabi annetaan polikliinisesti suonensisäisenä infuusiona 800 mg kahden viikon välein. Aiemmin solunsalpaajahoitoa saaneiden 88:n metastasoitua merkelinsolusyöpää sairastavan potilaan tutkimuksessa merkittävä kasvainten pienentyminen todettiin 33 %:lla ja mediaaniaika taudin etenemiseen oli 2,7 kuukautta. Hoidolla saavutettu vaste jatkui 30 %:lla potilaista, ja 52 % potilaista oli elossa vuoden kuluttua hoidon aloituksesta (26,27). Metastasoitua merkelinsolusyöpää sairastavan 116 aiemmin hoi-

tamattoman potilaan tutkimuksessa 40 %:lle saatiin hoitovaste avelumabilla. Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 4,1 kuukautta ja elinajan mediaani 20,3 kuukautta (28).

Immuuniaktivaation vapauttajien haittavaikutuksena voi ilmaantua eri elinten autoimmuunitulehduksia. Sempiimabilla hoidetuista tyvisolusyöpäpotilaista 10 %:lla todettiin kilpirauhasen vajaatoiminta ja 4 %:lla suolistotulehdusta (21). Myös okasolusyöpää sairastaneet potilaat sietivät PD-1-vasta-ainehoittoa varsin hyvin, ja ainoastaan 9,8 % potilaista keskeytti hoidon haittavaikutusten vuoksi (29). Tavallisimmat vakavat (asteen 3–5) hoitoon liittyvät haittavaikutukset olivat pneumoniitti 2,6 %:lla, hepatiitti 1,6 %:lla, anemia 1 %:lla, koliitti 1 %:lla ja ripuli 1 %:lla potilaista (29).

PD-1-vasta-aineiden tavoin avelumabi oli

Ydinasiat

- ▶ Ihon edennyttä tyvisolusyöpää, okasolusyöpää tai merkelinsolusyöpää sairastavat potilaat ovat usein iäkkäitä ja monisairaita.
- ▶ Heidän hoitonsa suunnitellaan moniammatillisessa työryhmässä.
- ▶ Hoidon kulmakivi on kasvaimen radikaali poisto.
- ▶ Leikkaushoitoon soveltumattomille potilaille voidaan harkita sädehoitoa tai lääkehoitoja.
- ▶ Hedgehog-kasvutekijäreitin estäjät ja immuuniaktivaation vapauttajat ovat uusia lääkehoitovaihtoehtoja.

hoitotutkimuksissa hyvin siedetty, ja hoitoon liittyvien haittojen vuoksi vain 12 % potilaista joutui lopettamaan lääkehoidon (28). Avelumabi aiheuttaa muita immuuniaktivaation vapauttajia useammin akuutteja infuusioreaktioita, ja ainakin neljän ensimmäisen hoitokerran ajaksi suositellaan esilääkitystä parasetamolilla ja antihistamiinilla.

Vaikka immuuniaktivaation vapauttajat ovat olleet solunsalpaajahoitoja paremmin siedettyjä, tulehdushaitat saattavat olla kohtalokkaita etenkin iäkkäille. Hoitoon liittyvät kuolemapaukukset ovat harvinaisia, mutta okasolusyöpäpotilaiden osalta semiplimabitutkimuksessa todettiin kaksi hoitoon liittyvää kuolemaa keuhkotulehduksen vuoksi ja pembrolitsumabitutkimuksessa kaksi kuolemaa keskushermostotulehduksen ja koliitin vuoksi (22,24). Aktiivista immunosuppressiivista lääkehoitoa saavat potilaat on suljettu pois hoitotutkimuksista, eikä immuuniaktivaation vapauttajia voida suositella esimerkiksi elinsiirtopotilaille hylkimisriskin vuoksi.

Solunsalpaajahoito ja epidermaalisen kasvutekijän reseptoriin kohdistuvat hoidot. Hyväkuntoisille potilaille on aiemmin annettu leikkaus- tai sädehoitoon soveltumattomien tai metastasoineiden okasolusyöpien hoidoksi solunsalpaajia, kuten sisplatiinin ja doksorubisiinin tai sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin yhdis-

telmähoitoja. Julkaistujen tutkimusten potilasmäärät ovat olleet pieniä (7–35 potilasta). Hoitovasteita saaneiden potilaiden osuus vaihtelee käytetyn yhdistelmän mukaan (14–86 %), ja vasteet ovat harvoin olleet pitkäkestoisia (30).

Epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) ilmentyminen okasolusyövissä on yleensä voimakasta, minkä vuoksi myös EGFR-vasta-aineita (setuksimabi tai panitumumabi yksinään ja solunsalpaajahoitoon tai sädehoitoon yhdistettynä) sekä EGFR-tyrosiinkinasiin estäjiä (gefitinibi, erlotinibi) on tutkittu edenneen okasolusyövän hoidoksi (11). Yhdistelmän ja okasolusyövän levinneisyysasteen mukaan hoitovasteita saavutettiin 28–88 %:lla potilaista (11). Taudin etenemättömyysajan mediaani vaihteli neljästä kuukaudesta yli kahteen vuoteen ja elinajan mediaani kahdeksasta kuukaudesta yli kahteen vuoteen.

Myös edenneen merkelinsolusyövän hoidoksi on käytetty eri solunsalpaajia, muun muassa sisplatiinin tai karboplatiinin ja etoposidin tai syklofosfamidin, doksorubisiinin ja vinkristiinin yhdistelmähoitoa sekä yksittäisaineita, esimerkiksi topotekaania. Vaikka solunsalpaajahoidosta hoitovasteita saaneiden potilaiden osuus on 20–61 %, hoitovasteiden kesto jää rajalliseksi (yleensä alle kahdeksan kuukautta) (31).

Koska suurin osa edennyttä okasolusyöpää tai merkelinsolusyöpää sairastavista potilaista on ikääntyneitä, heikentyneen yleistilan tai merkittävien liittännäissairauksien vuoksi vain harva soveltuu solunsalpaajahoitoon.

Lopuksi

Edennyttä ei-melanoottista ihosyöpää sairastavat potilaat ovat tavallisesti iäkkäitä tai monisairaita, ja kasvaimet sijaitsevat usein UV-säteilylle alttiilla pään ja kaulan alueella. Potilastapausten käsittely säännöllisesti kokoontuvassa moniammatillisessa kokouksessa takaa parhaat edellytykset hoidon suunnitteluun, ja työryhmään osallistuville lääkäreille karttuu kokemusta hankalampien tapausten ja harvinaisten ihosyöpien hoidosta.

Paikallisesti edenneiden, useiden samanai-kaisten tai uusiutuvien kasvainten hoito voi

vaatia useamman eri hoitovaihtoehdon käyttöä. Hyväkuntoisille potilaille on nykyään käytettävissä täsmälääkkeitä ja immuuniaktivaation va-pauttaji leikkaushoidon ja sädehoidon lisäksi. Uudet syöpälääkkeet ovat kalliita, ja yksittäisen potilaan lääkehoidon kustannukset voivat olla useita kymmeniä tuhansia euroja. Toisaalta haavautuvien ja infektoituneiden kasvainten paikallishoito aiheuttaa merkittäviä kustannuk-sia, kuormittaa terveydenhuollon henkilöstöä ja voi johtaa laitoshoitoon.

KALLE MATTILA, LT, syöpätautien erikoislääkäri

Tyks, syöpäklinikka ja Läntinen Syöpäkeskus sekä InFLAMES Tutkimuksen lippulaiva, Turun yliopisto

PILVI RIIHILÄ, dosentti, ihotautien ja allergologian erikoislääkäri

Tyks, ihoklinikka

Turun yliopisto, iho- ja sukupuolitautioppi

Läntinen syöpäkeskus, syöpätutkimuslaboratorio,

Turun yliopisto ja Tyks

ESKO VERÄJÄNKORVA, dosentti, plastiikkakirurgian erikoislääkäri

Tyks, plastiikka- ja yleiskirurgia

SIRU MÄKELÄ, dosentti, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, osastonylilääkäri

HUS, Syöpäkeskus

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. NORDCAN. Tärkeimpiä tilastotietoja lyhyesti. www.iarc.fr
3. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, ym. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer* 2019;118:10–34.
4. Berneburg M, Lehmann AR. Xeroderma pigmentosum and related disorders: defects in DNA repair and transcription. *Adv Genet* 2001;43:71–102.
5. Nehal KS, Bichakjian CK. Update on keratinocyte carcinomas. *N Engl J Med* 2018;379:363–74.
6. Pitkänen S, Jeskanen L, Ylitalo L. Basalioomat, okasolusyöpä ja sen esiasteet, miten hoidan? *Duodecim* 2014;130:643–53.
7. Venables ZC, Nijsten T, Wong KF, ym. Epidemiology of basal and cutaneous squamous cell carcinoma in the U.K. 2013–15: a cohort study. *Br J Dermatol* 2019;181:474–82.
8. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, ym. Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis, and

disease-specific death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2016;152:419–28.

9. Knuutila JS, Riihilä P, Kurki S, ym. Risk factors and prognosis for metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a cohort study. *Acta Derm Venereol* 2020;100:adv00266.
10. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, ym. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;51:2396–403.
11. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, ym. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: part 2. Treatment. *Eur J Cancer* 2020;128:83–102.
12. Hernberg M, Ilmonen S, Juteau S, ym. Kansallinen ei-melanoottisten ihosyöpien hoito-ohjeistus. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 11.2.2020. www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/hsu00009.
13. Riihilä P, Knuutila JS, Kähäri VM. Aikuisten yleisimmät ei-melanosyyttiperäiset ihokasvaimet. *Duodecim* 2021;137:1279–88.
14. Hernandez LE, Mohsin N, Levin N, ym. Basal cell carcinoma: an updated review of pathogenesis and treatment options. *Dermatol Ther* 2022;35:e15501.

Monisairaille ja hauraille potilaille syöpälääkkeet eivät sovellu, eivätkä he välttämättä kestä radikaalia kirurgista hoitoa tai pitkiä sädehoitojakaan. Heidän hoitonsa tavoitteena on elinajan pidentämisen sijaan kärsimyksen lievittäminen, ja esimerkiksi lyhyitä, oireita lievittäviä sädehoitoja voidaan harkita. Yliopistollisten sairaaloiden ihokasvaintyöryhmää voi konsultoida edenneiden ihosyöpien hoidosta. Hoitotutkimukset voivat tarjota myös uusia hoitovaihtoehtoja hyväkuntoisille potilaille. ■

SIDONNAISUUDET

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, Pierre-Fabre, Roche, Sanofi), luottamustoimet (Suomen Melanoomaryhmä ry, Suomen Uro-onkologinen ryhmä (FIGUG), Suomen Onkologiyhdistys)

Pilvi Riihilä: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (AbbVie, Sanofi, Janssen, Novartis, Galderma, Pfizer, Lilly, UCB Pharma)

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

Siru Mäkelä: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Bristol-Myers-Squibb, MSD, Novartis, Orion, Pierre Fabre)

15. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, ym. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012;366:2171–9.

16. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, ym. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer* 2017;17:332.

17. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, ym. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:716–28.

18. Lear JT, Migden MR, Lewis KD, ym. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:372–81.

19. Dummer R, Ascierto P, Basset-Seguín N, ym. Sonidegib and vismodegib in the treatment of patients with locally advanced basal cell carcinoma: a joint expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:1944–56.

20. Dréno B, Kunstfeld R, Hauschild A, ym. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:404–12.
21. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, ym. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:848–57.
22. Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, ym. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2020;21:294–305.
23. Challapalli A, Watkins S, Cogill G, ym. Cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: the UK experience from the named patient scheme. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36:e590–2.
24. Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L ym. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. *Ann Oncology* 2021;32:1276–85.
25. Grob JJ, Gonzalez R, Basset-Seguín N, ym. Pembrolizumab monotherapy for recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a single-arm phase II trial (KEYNOTE-629). *J Clin Oncol* 2020;38:2916–25.
26. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, ym. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer* 2018;6:7.
27. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, ym. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *J Immunother Cancer* 2020;8:e000674.
28. D'Angelo SP, Lebbé C, Mortier L, ym. First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): primary and biomarker analyses of a phase II study. *J Immunother Cancer* 2021;9:e002646.
29. Rischin D, Khushalani NI, Schmults CD, ym. Integrated analysis of a phase 2 study of cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: extended follow-up of outcomes and quality of life analysis. *J Immunother Cancer* 2021;9:e002757.
30. Gellrich F, Hüning S, Beissert S, ym. Medical treatment of advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33:38–43.
31. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, ym. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol* 2017;13:1263–79.