

## Suomen Melanoomaryhmä ry:n Hoitosuositus 2020

### Ihomelanooman onkologinen hoito

*Micaela Hernberg<sup>1</sup>, Tanja Skyttä<sup>2</sup>, Kalle Mattila<sup>3</sup>, Siru Mäkelä<sup>1</sup>, Pia Vihinen<sup>3</sup>, Sanna Iivanainen<sup>4</sup>, Tiia Kettunen<sup>5</sup>, Leena Tiainen<sup>2</sup>, Meri-Sisko Vuoristo<sup>2</sup>, Laura Kohtamäki<sup>1</sup>, Kristiina Tyynelä-Korhonen<sup>5</sup>*

*HUS Syöpäkeskus<sup>1</sup>, TAYS Syövänhoidon vastuualue<sup>2</sup>, TYKS Syöpätaudit ja sädehoito ja Läntinen Syöpäkeskus<sup>3</sup>, OYS Syöpätaudit ja sädehoito<sup>4</sup>, KYS Syöpäkeskus<sup>5</sup>*

### Sisälllys

1. Patologian perusvaatimukset
2. Liitännäishoidon indikaatiot
3. Paikallisesti edenneen tai metastasoineen melanooman hoito
4. Viitteet

#### 1. Patologian perusvaatimukset

##### *Primaaridiagnostiikka*

Primaarituumorista Breslow-mitta, Clark-luokka, ulseraatio, mitoosit ja marginaalit. Imusolmukkeiden metastaasit, metastaasin koko ja ekstrapodaalikasvu. Stage III -potilailta BRAF-analyysi (mutaatioanalyysi, jos kasvainsolujen immunohistokemiallinen värjäys (IHC) on negatiivinen).

##### *Levinneen taudin diagnostiikka*

Biopsiavarmennus metastaasista, jos mahdollista.  
BRAF-analyysi (mutaatioanalyysi, jos kasvainsolujen IHC on negatiivinen)  
PD-1L IHC kasvainsoluista, jos harkitaan ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoitoa

#### 2. Liitännäishoidon indikaatiot

##### *Liitännäissädehoito*

Primaarialueen sädehoitoa voidaan harkita, jos

- leikkauspreparaatissa todetaan satelliittipesäkkeitä
- leikkausmarginaali jää positiiviseksi eikä lisäleikkaukseen ole mahdollisuutta
- leikkaus on vasta-aiheinen
- kyseessä on desmoplastinen, kookas melanooma
- paikallisuusiutuman hoidoksi leikkauksen jälkeen tapauskohtaisesti, mikäli leikkaustulos on epävarma ja liitännäislääkehoidosta pidättäydytään

Imusolmukealueiden sädehoitoa voidaan harkita

- kainaloon, mikäli metastaattisia imusolmukkeita on  $\geq 3$  tai yksikin on  $> 3$  cm kooltaan
- nivusalueelle, mikäli metastaattisia imusolmukkeita on  $\geq 4$  tai yksikin on  $> 5$  cm
- kaulalle, mikäli metastaattisia imusolmukkeita on  $\geq 1$

Sädehoito puolittaa riskin imusolmukealueiden paikallisuusimiin, mutta ei todennäköisesti vaikuta potilaan elinaikaan. Sädehoidon vaikutuksesta potilaan ennusteeseen ei ole tietoa, jos potilaalle annetaan lääkkeellinen liitännäishoito. Sädehoitoa voidaan harkita liitännäislääkehoitoa edeltävästi, jos melanooman paikallinen uusiutuma voi aiheuttaa vaikeita oireita. Tieteellinen näyttö liitännäissädehoidon ja -lääkehoidon yhdistämisestä puuttuu. [1,2]

### ***Lääkkeellinen liitännäishoito***

Solunsalpaajista ei ole näyttöä liitännäishoitona. Interferonihoitoa ei enää käytetä.

Immunoterapiaa (nivolumabi ja pembrolistumabi) voidaan käyttää liitännäishoitona IIIB-D ja IV taudeissa (AJCC8) hyväkuntoisille potilaille (WHO 0-1), joilla ei ole aktiivista immunosuppressiivista lääkitystä vaativia autoimmuunisairauksia. Hoidon kesto on yksi vuosi eikä lyhyenpää hoidon kesto ole tutkittu [3,4]. Lääkkeiden aiheuttaman pitkäaikaishaitan (mm. tyyppin I DM, hypokortisolismi, hypofysiitti, sydänlihastulehdus, haimatulehdus) riski suhteessa melanooman uusimisriskin pienentymiseen tulee punnita yhdessä potilaan kanssa.

Dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoito yhden vuoden ajan on vaihtoehto BRAF<sup>V600</sup>-mutaatiopositiivisen Stage III melanooman liitännäishoidoksi [5]. Yhdistelmähoito on peruskorvattava, tilanne 12.3.2020. Pelkkää BRAF-estäjää yksinään, ei käytetä liitännäishoidossa [6].

Liitännäislääkehoidon valinta tulee tehdä potilaskohtaisesti. Vertailevaa tutkimusta PD-1-vasta-aineiden ja BRAF+MEK-estäjähoitoon tehosta liitännäishoidossa ei ole. Liitännäishoito voi vaikuttaa fertiilitettiin ja tämä on huomioitava hedelmällisessä iässä olevien potilaiden hoitoa suunniteltaessa. Liitännäishoidon aloituksesta voi konsultoida yliopistosairaaloiden onkologeja.

## **3. Paikallisesti edenneen tai metastasoineen melanooman hoito**

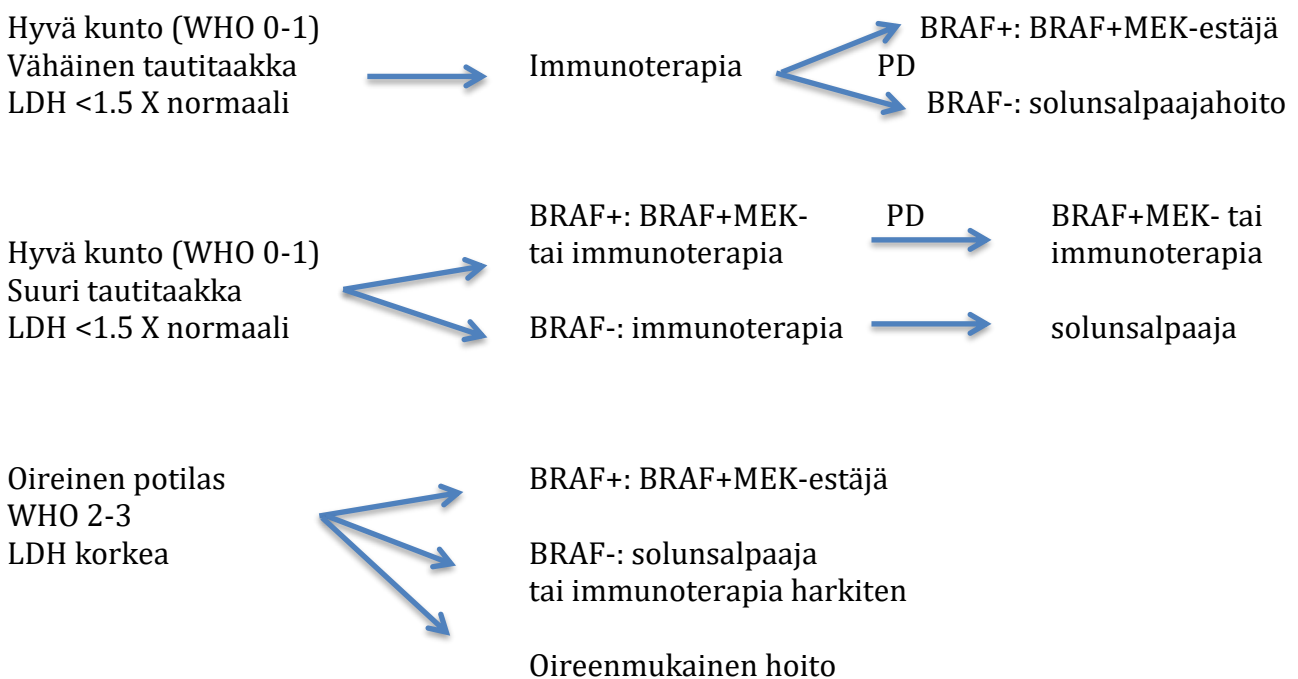
### ***Lääkehoito***

#### **Lääkitystä suunniteltaessa on huomioitava**

- potilaan kunto (ECOG suorituskykyluokka=WHO)
- perussairaudet ja lääkitykset
- melanooman levinneisyys ja tautitaakka (vartalon ja pään kuvantaminen) ja tarvittaessa muita kuvantamisia
- laktaattidehydrogenaasi (LDH)
- BRAF<sup>V600</sup>-mutaatio
- PD-L1-ekspressio voi olla avuksi immunologisen yhdistelmähoitoon harkinnassa

## Hoidon valinta ja toteutus

- Suositellaan potilaan rekrytoimista klinisiin hoitotutkimuksiin aina kun mahdollista. Selvitä, onko auki tutkimusta, johon potilas voisi soveltua ensilinjassa ja myöhemmissä linjoissa. Avoimet tutkimukset ilmoitetaan sairaaloiden tai syöpäkeskusten verkkosivuilla.
- Arvioi hoitovastetta noin 12 viikon välein kuvantaen (vartalon ± pään kuvantaminen).
- Hoidon haittavaikutusten seurantaan suositellaan käyttämään digitaalisia työkaluja (Digihoitopolku, Noona, Kaiku jne. mobiiliseurantasovellukset).
- Potilaalle nimetty omahoitaja (infuusiohoitaja/tablettihoitaja) edistää hoidon haittavaikutusten seurantaa ja hoitoon sitoutumista.
- Immunoterapia suositellaan kirjaamaan potilaan riskitietoihin huomioitavana lääkityksenä.



### **Immunoterapia: nivolumabi ja pembrolitsumabi [7-10]**

#### **Ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmähoito [11-15]:**

- Voidaan harkita valikoiduille, hyväkuntoisille (WHO 0-1) potilaille. Yhdistelmähoitoa puoltavat suuri tautitaakka, koholla oleva LDH, PD-L1-negatiivisuus, BRAF<sup>V600</sup>-mutaatiopositivisuus ja oireettomat, pienet aivometastaasit
- Yhdistelmähoito aiheuttaa yli 50 %:lle potilaista vakavia haittavaikutuksia, jotka vaativat korkea-annos kortikosteroidihoitoa ja mahdollisesti muita immunosuppressiivisia hoitoja (infliksimabi, mykofenolaatti, IVIG jne.) Hoito suositellaan toteutettavaksi yliopistollisissa keskussairaaloissa, joissa on haittavaikutusten hoitoon perehtynyt monialainen tiimi ja joissa voidaan arvioida potilaan soveltuvuus avoimna oleviin lääkehoitotutkimuksiin.

**BRAF+MEK-estäjähoito [16-18]:** dabrafenibi ja trametinibi (erityiskorvattava), enkorafenibi ja binimetinibi (peruskorvattava, erityiskorvattava 1.7.2020 alkaen), vemurafenibi (erityiskorvattava) ja kobimetinibi (ei saatavilla Suomessa).

**Solunsalpaajahoito [19-21]:** dakarbatsiinipohjainen solunsalpaajahoito (DTIC, DOBC, temotsolomidi, TOL=temotsolomidi-vinkristiini-lomustiini), paklitakseli+karboplatiini, sisplatiini+etoposidi.

**Isoloitu raajaperfuusio (ILP) [22]:** Potilas, jolla on yksittäisen raajan alueelle metastasoinut melanooma, saattaa soveltua ILP-hoitoon. Hoito toteutetaan HUS:ssa.

**TVEC [23]:** Paikallisesti (iholle, ihon alle, pinnallisiin imusolmukkeisiin) edennyt, kirurgisen hoidon ulottumattomissa oleva melanooma saattaa soveltua TVEC-pistohoitoon. Konsultoi hoidosta HUS:n tai KYS:n onkologeja, etenkin jos potilas ei sovellu muuhun immunoterapiaan.

### **Hoidon tautus immunoterapiassa**

Täydellisessä hoitovasteessa (CR) immunoterapia voidaan tauottaa, mikäli täydellinen hoitovaste säilyy kahdessa peräkkäisessä kuvauksessa. Osittaisessa hoitovasteessa (PR) tai stabiilissa tautitilanteessa (SD) hoidon tauottamista voidaan harkita 1-2 vuoden hoidon jälkeen, mikäli kahdessa perättäisessä kuvauksessa tilanne on muuttumaton. Jos kasvainten pieneneminen jatkuu, ei hoitoa tule lopettaa. Harkitse FDG-PET-TT kuvausta hoidon tauotuksen yhteydessä.

### **Uusintahoito**

Mikäli immunoterapialla on saavutettu hoitovastetta ja tauti lähtee etenemään hoidon tauotuksen jälkeen, voidaan sama hoito aloittaa uudelleen. Myös BRAF+MEK-estäjähoidon käyttöä uudelleen voidaan harkita, jos potilas on välissä saanut jotain muuta hoitoa. Tieteellinen näyttö uusintahoitojen hyödyistä on vähäinen.

### **Sädehoito**

Stereotaktinen sädehoito

- paikallisesti kuratiivistasoinen hoito yksittäisiin etäpesäkkeisiin (mm. aivot, keuhko, maksa)

Palliativinen sädehoito

- oireiset etäpesäkkeet (kivun hoito), kokoaiivosädehoito (harvoin)

Sädehoito voidaan antaa samanaikaisesti immunoterapian kanssa ja se saattaa tehostaa immunoterapian vaikutusta.

BRAF+MEK-estäjähoito suositellaan tauotettavaksi viikko ennen sädehoito ja lääkehoitoa voidaan jatkaa viikon kuluttua sädehoidon päättymisestä, etenkin kriittisten kohteiden (esim. aivot, selkäranka, keuhkot, maksa) sädehoidon yhteydessä.

### **Metastaasikirurgia tai muut paikallishoidot (RF-ablaatio, HIFU)**

Yksittäisten metastaasien kirurgista poistoa tai muuta paikallishoitoa voidaan harkita, etenkin jos taudin kulku on hidas.

#### 4. Viitteet:

1. Michielin O, Van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30:1884-1901.
2. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf)
3. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1823-35.
4. Eggermont AMM, Blank CU, Manadala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789-801.
5. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol* 2018;36:3441-3449.
6. Maio M, Lewis K, Demidov L, et al. Adjuvant vemurafenib in resected BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:510-520.
7. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol* 2019;30:582-588.
8. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20:1239-51.
9. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without *BRAF* mutation. *N Engl J Med*. 2015;372:320-330.
10. Ascierto PA, Long GV, Robert C, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy. *JAMA Oncol* 2019;5:187-194
11. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzales R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-43.
12. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzales R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1345-56.
13. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzales R, et al. Five-Year Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2019;381:1535-46.
14. Tawbi H, Forsyth P, Algazi A. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med* 2018;379:722-30.

15. Lebbe C, Meyer N, Mortier L, et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol* 2019;37:867-875.
16. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovski D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. 2017;28:1631-1639.
17. Drummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1315-1327.
18. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1248-60.
19. Eggermont AM, Robert C. New drugs in melanoma: it's a whole new world. *Eur J Cancer*. 2011;47:2150-7.
20. Pyrhonen S, Hahka-Kemppinen M, Muhonen T. A promising interferon plus four-drug chemotherapy regimen for metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 1992;10:1919-26.
21. Mattila KE, Vihinen P, Ramadan S, et al. Combination chemotherapy with temozolomide, lomustine, vincristine and interferon-alpha (TOL-IFN) plus vemurafenib or TOL-IFN as first-line treatment for patients with advanced melanoma. *Acta Oncol* 2019;28:1-5.
22. Moreno-Ramirez D, de la Cruz-Merino L, Ferrandiz, et al. Isolated Limb Perfusion for Malignant Melanoma: Systematic Review on Effectiveness and Safety. *Oncologist* 2010; 15:416-427.
23. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2780-8.