

Hanna Karhapää,

LL, Syöpätautien erikoislääkäri, tohtorikoulutettava

HUS Syöpäkeskus ja Helsingin yliopisto

12.8.2022

Melanooma – millimetrien kokoinen uhka

Ihanat naiset rannalla -romaanissa Isabella ja Rosa kuvataan tummiksi paahtuneiksi, kauniiksi naisiksi. He kuitenkin altistuvat auringosta maanpinnalle tulevalle ultravioletti- eli UV-säteilylle, joka on tärkein tekijä ihosyöpien synnyssä. Käyttäisiväthän he, ainakin nykypäivänä, aurinkorasvaa?

Iho on elimistömme ja ulkopuolisen maailman välinen suojakilpi, joka muodostuu orvaskedestä, verinahkasta ja ihonalaiskerroksesta, eli useasta kerroksesta soluja. Jotta iho pysyy ehjänä ja kantajalleen sopivan kokoisena, täytyy ihosolujen uusiutua nopeasti. Nopeassa vauhdissa solujen jakaantuessa soluihin koodattuun perimäainekseen, DNA:n kaksoiskierteisiin, voi muodostua virheitä. Maailman terveysjärjestö WHO:n vuonna 1992 merkittävimpiin syöpää aiheuttaviin tekijöihin luokittelu UV-säteily voi suoraan aiheuttaa näitä muutoksia eli mutaatiota, sekä vapauttaa kudoksiin happiradikaaleja, jotka edelleen aiheuttavat vaurioita. Normaalisti elimistö korjaa nämä virheet, mutta joskus virheet jäävät havaitsematta. Solujen jakaantumista sääteleviin DNA:n kohtiin tulleet virheet voivat johtaa solun hallitsemattomaan jakautumiseen. Syntyy kasa soluja, joista jokainen monistuu edelleen. Syöpäsoluihin kertyy lisää kasvua nopeuttavia muutoksia ja kilpailuetua terveisiin soluihin nähden. Syntyy kasvain, syöpä.

Kaikkiin ihon eri soluihin ja ihon apuelimiinkin, kuten hikirauhasiin, voi muodostua kasvaimia. Suurin osa ihon kasvaimista on hyvänlaatuisia, kuten pigmenttiluomia. Altistuminen auringon UV-säteilylle koko elämän ajan, palaminen, vaalea ihotyyppi ja elimistön puolustusjärjestelmää salpaavat lääkitykset altistavat pahanlaatuisten ihokasvainten synnylle. Yleensä ihosyövät ovat paikallisia ja siten hyvin poistettavissa. Tavallisimpia pahanlaatuisia ihokasvaimia ovat okasolusyöpä eri vaiheineen sekä basalioma eli ihon tyvisolukerroksen syöpä. Joskus ihokasvainten sijainti esimerkiksi kasvoissa sekä uusiutumistaipumus aiheuttavat haasteita kirurgiselle poistolle. Niiden leviäminen muualle elimistöön on äärimmäisen harvinaista. Sen sijaan ihon ja limakalvojen pigmenttisolujen, melanosyyttien kasvaimet eli melanoomat, ovat leviämiskykynsä suhteen aivan erilaisia muihin ihon kasvaimiin verrattuna.

Suomessa todetaan vuosittain noin 1700 uutta melanoomaa; hiukan useammin miehillä, kuin naisilla. Melanooma on hyvin harvinainen alle 18-vuotiailla ja pääosin melanooma todetaankin keski-ikäisillä tai keski-ään ylittäneillä. Suurin osa melanoomista on pinnallisia, kirurgisesti poistettavia, eikä tauti lähetä etäpesäkkeitä. Yli 90 % potilaista, joilla on todettu melanooma, ovat 10 vuoden päästä diagnoosista elossa. Aiemmin etäpesäkkeitä lähettäneiden melanooman ennuste oli hyvin huono, keskimäärin alle 1 vuosi diagnoosista, eikä minkään hoidon, kuten

solunsalpaajahoidon, ollut osoitettu pidentävän tilastollisesti elinaikaa. Uusien lääkkeiden myötä tilanne on onneksi muuttunut.

Melanoomien ilmaantuvuus on kuitenkin vuosi vuodelta kasvanut, ja sen odotetaan edelleen kasvavan. Tämä johtuu pääasiassa väestön vanhenemisesta: mitä pidempään elämme, sitä pidempi on aika syöväälle kehittyä. Ihon toistuva palaminen lapsuudessa, vaalea ihotyyppi ja runsasluomisuus ovat riskitekijöitä melanoomalle. Rusketusriippuvuus altistaa sekin turhalle määrälle UV-säteilyä. Otsonikerroksen ohennuttua UV-säteilyn määrä on lisääntynyt. Ilmastonmuutoksen aiheuttama ilmakehän lämpeneminen voi lisätä otsonikatoa, sitä kautta UV-säteilyä ja melanomia. Ilmaston suojele ja ilmastonmuutoksen hidastaminen ovat siis toimia ihosyövänkin vähentämiseksi.

Melanooma voi muodostua jo olemassa olevaan luomeen, mutta useammin melanooma syntyy iholle uutena muutoksena. Siksi onkin tärkeää tarkkailla omaa ja läheistensä ihoa (omaa selkäähän on vaikea nähdä); jos ihomuutos kasvaa aiemmasta tai muuttaa väriään, vuotaa verta, on epätarkkarajainen tai sen ympäristössä on pienempiä vastaavia muutoksia eli satelliitteja, on syytä hakeutua lääkärin vastaanotolle ihomuutosten ja luomien tarkastukseen. Tarvittaessa lääkäri poistaa ihomuutoksen kokonaan tai ottaa pienemmän koepalan ja näytteet toimitetaan formaliiniin säilöttyinä patologin tarkistettavaksi. Patologi näkee eri soluvärjäysten ja solujen ulkonäön perusteella, ovatko muutokset pahanlaatuisia. Jos kyseessä on melanooma, patologi kirjaa lausuntoon muun muassa tiedot melanooman koosta sekä aktiivisten solunjakautumiskuvioiden eli mitoosien lukumäärästä. Nämä tiedot ovat tärkeitä ajatellen melanooman uusiutumisen nustetta ja melanooman uusiutumisen riskiä pienentävien liitäntähoitojen valintaa. Lisäksi patologi kirjaa marginaalit, eli kuinka kaukana pahanlaatuinen muutos on terveestä ihosta. Riittävät marginaalit pitää tarvittaessa varmistaa lisäleikkauksin, joten useimmiten plastiikkakirurgit suunnittelevat ja toteuttavat lisäpoistot sekä tarvittavat ihonsiirteet poistoalueille.

Jos melanooma on kookas tai potilasta tutkiessa todetaan epäilyttäviä imusolmukkeita, tehdään myös niin sanottu vartijaimusolmuketutkimus. Vartijaimusolmuke tarkoittaa kasvaimen ensimmäisenä kohtaamaa imusolmuketta imunestekierron varrella. Jos vartijaimusolmukkeessa todetaan etäpesäke, voidaan poistaa imusolmukkeita alueellisesti esimerkiksi kainalosta. Patologi tutkii koepalaksi otetut imusolmukkeet ja muun muassa määrittää, kuinka monessa poistetussa imusolmukkeessa todetaan melanooman etäpesäke. Myös nämä asiat kertovat melanooman aggressiivisuudesta, uusiutumisen riskistä ja sitä kautta potilaan ennusteesta.

Jo muutamien millimetrien kokoinen melanooma voi lähettää etäpesäkkeitä. Melanooman mielipaikkoja etäpesäkkeille ovat keuhkot, maksa, imusolmukkeet, ihonalaiskudos sekä aivot. Etäpesäkkeitä etsitään vartalon, tarvittaessa pään tietokonetomografialla ja magneettikuvauksella, joskus muillakin kuvantamismenetelmillä kuten ultraäänellä ja PET-merkkiaine-tietokonetomografialla. Verikokeet, kuten aineenvaihdunta-arvo laktaattidehydrogenaasi LD voivat myös kuvastaa syöpätilannetta.

Uusiutumisen riskin pienentämiseksi on siis tärkeää poistaa melanooma kokonaisuudessaan, jos se on mahdollista. Jos kaikki näkyväkin melanooma poistetaan, voi melanooma silti uusiutua. Tämä johtuu siitä, että melanoomasoluja on silmälle ja kuvantamismenetelmille näkymättöminä joko

alkukasvaimen ympäristössä, imunestekierrossa, verenkierrossa tai etäpesäkkeinä elimistössä. Melanooman uusimisriskistä on tehty laajoihin aineistoihin pohjautuvia luokituksia. Jos uusimisriski on iso, sitä voidaan pienentää liitännäishoidolla, joka tähtää mahdollisesti elimistössä olevien melanoomasolujen tuhoamiseen. Liitännäishoitona käytettiin aiemmin elimistön puolustusjärjestelmää aktivoivaa, ihonalaisesti annosteltavaa interferonia vuoden ajan, mutta liitännäishoito jäi monelta kesken haittavaikutusten vuoksi. Viimeisten kahden vuosikymmenen aikana tehty melanoomatutkimus on tuonut uusia, tehokkaita lääkkeitä niin melanooman liitännäishoitoon kuin etäpesäkkeitä lähettäneen taudin hoitoon. Voi sanoa, että melanooman hoito on mullistunut ja jotkut potilaat, jotka ennen olisivat melanoomaan menehtyneet, ovatkin täysin syövästä parantuneet.

Moni melanooman nykyhoito aktivoi elimistön puolustusjärjestelmää. Meissä jokaisessa on tehokas puolustusjärjestelmä, jonka tehtävänä on tunnistaa elimistölle vieraat aineet, kuten bakteerit ja virukset, mutta myös elimistön omat vieraksi muuntuneet solut, kuten syöpäsolut. Syöpäsolu voi kuitenkin kehittää erilaisia keinoja, joilla se huijaa puolustusjärjestelmää; kätkeytyy siltä ja saa jopa puolustusjärjestelmän solut tekemään tihutöitä puolestaan. Syöpäsolut ja puolustusjärjestelmän solut viestittävät toisilleen pinnallaan olevien ulokkeiden avulla. Syöpäsolu aktivoi puolustussoluja jarruttavia ulokkeita ja hiljentää aktivoivia. Näin elimistö sietääkin syöpäsoluja, vaikka sen pitäisi tuhota niitä.

Tutkijat ovat havainneet, että vinksahantanut tilanne puolustusjärjestelmän ja syövän suhteen saadaan palautettua normaaliksi aktivoimalla puolustusjärjestelmän soluja ja poistamalla niitä salpaavia jarruja. Kehitettiin T-solujarrunestäjä, CTLA-4-vasta-aine ipilimumabi, ja edelleen vähemmän haittoja aiheuttavat, tehokkaammat PD1-estäjät, nivolumabi ja pembrolitsumabi. Kaikista tehokkaimpiin hoitotuloksiin päästään yhdistämällä ipilimumabi ja nivolumabi, jolloin jopa puolet etäpesäkkeistä melanoomaa sairastavista potilaista saa hoitovasteen. Osa potilasta saa täydellisen hoitovasteen, jolloin kaikki näkyvä tauti häviää. Toisaalta puolet potilaista ei saa vastetta, vaan tauti etenee hoidoista huolimatta. Paljon onkin vielä tutkittavaa ja löydettävää, miksi kaikkien puolustusjärjestelmää ei saada aktivoituksi syöpää tuhomaan. Selitys lienee, että puolustusjärjestelmän ja syövän vuorovaikutus on hyvin monitekijäistä, ja toisaalta, syöpä voi alati kehittää uusia keinoja väistää tuhoamisyrityksiä.

Uusien lääkkeiden tehon vastapuolena ovat haitat. Kun puolustusjärjestelmän solut ovat aktiivisia, voivat ne hyökätä kuin herhiläisparvi oman elimistön solujen kimppuun johtaen elimien tulehtumiseen. Haitat voivat olla ohimeneviä, vain verikokeissa näkyviä; oireisia vaatien kortisonihoitoa suun kautta; tai jopa hengenvaarallisia, kuten aivolisäkkeen tulehdus tai sydänlihaksen tulehdus vaatien välitöntä osastohoitoa ja suonensisäistä kortisonilääkitystä. Tavallisimpia haittoja ovat ihohaitat, jotka monesti hoituvat paikallisella kortisonivoiteen käytöllä. Vasta-aineet annostellaan suonensisäisesti, 2–8 viikon välein muutaman tunnin tiputuksena sairaalassa. Hoitoja edeltävästi otetaan verikokeita haittojen havaitsemiseksi. Potilaiden tulee olla herkästi yhteydessä hoitavaan tahoon, jos mitä vain normaalista poikkeavia oireita ilmenee haittojen varhain havaitsemiseksi ja hoitamiseksi. Hoitovastetta seurataan potilaan voinnin, verikokeiden ja kuvantamisen valossa. Etäpesäkkeitä lähettäneessä taudissa hoitoa voidaan jatkaa niin pitkään, kuin siitä on vastetta, tai kun hoitoja estäviä haittoja kehittyy. Jotkut potilaat saavat täydellisen hoitovasteen, jolloin voidaan jäädä hoitotauolle ja seurata tilannetta kuvantaen.

Liitännäishoito toteutetaan sen sijaan vuoden mittaisena hoitona, jonka jälkeen jäädään seurantaan säännöllisin välein toistuvien kuvantamisten, verikokeiden ja ihon tarkistusten muodossa toteutettuna. Potilaiden suorittama ihon itsetarkkailu on myös tärkeää.

Noin puolelta melanoomapotilaista löytyy syöpäsolusta BRAF-geenin poikkeama, joka johtaa syöpäsolun jakaantumisketjun liialliseen aktivoitumiseen. Tutkijat ovat kehittäneet BRAF-vasta-aineita, dabrafenibin ja vemurafenibin, jotka ovat tablettimuotoisia lääkkeitä. Yleensä niiden rinnalla käytetään solun aktivointiketjun toista kohtaa salpaavia lääkkeitä, MEK-estäjiä, jolloin hoitovaste on tehokkaampi, eivätkä syöpäsolut kehitä niin nopeasti vastustuskykyä syöpää salpaavalle lääkitykselle. Näitä lääkkeitä nimitetään täsmälääkkeiksi, ja hoitoa voidaan käyttää niin liitännäishoitona kuin etäpesäkkeitä lähettäneen taudin hoidossa. Noin kolmasosa potilaista saa vasteen ja merkittävän lievityksen melanooman aiheuttamiin oireisiin. Haittapuolena on lääkityksen aiheuttama kuumeilu, ihohaitat, maksa-arvojen nousu ja yleensä ajan mittaan kehittyvä resistenssi, jolloin lääkkeen vaste menetetään.

Jos melanooman etäpesäkkeet sijaitsevat ihonalaisesti, mutteivät sisäelimissä, voidaan pesäkkeisiin injektoida herpesviruksia, joihin on liitetty puolustussoluja aktivoiva geeni. Tämä hoito on syöpäsoluja tuhoava virushoito TVEC. Joillakin potilailla saadaan hoitomuodolla erinomaisia vasteita, ja hoidon haitat rajoittuvat lähinnä paikallisiin ihoärsytysreaktioihin. Uusia virus- ja rokotehoitoja kehitetäänkin paljon melanoomaan.

Sädehoitoa voidaan käyttää melanooman liitännäishoitona sekä yksittäisiin, kasvaviin ja oireisiin pesäkkeisiin. Tämän lisäksi melanooman erikoistilanteisiin on kehitetty muita erikoishoitoja. Jos melanooma uusiutuu toistuvasti raajassa, eikä kirurgialla tai sädehoidolla pysytä taudin perässä, voidaan antaa raajaperfuusio- eli ILP-hoito, jolloin muusta elimistön verenkierrosta eristettyyn raajaan annostellaan suuri annos solunsalpaajaa. Maksan etäpesäkkeitä voidaan hoitaa SIRT-hoidolla, eli kasvaimen viedään valtimonsisäisen katetrin kautta paikallinen säteilylähde, jotta kasvain ja sen verisuonet tuhoutuisivat.

HUS Syöpäkeskuksessa teemme aktiivista melanoomatutkimusta. Osallistumme niin lääkeyhtiöiden kanssa yhteistyössä tehtäviin lääketutkimuksiin, joissa testataan uusia lääkkeitä ja lääkeyhdistelmiä; kuin tutkijalähtöisiin tutkimuksiin. Teemme yhteistyötä eri laboratorioden ja klinikoiden kanssa. Olemme muun muassa selvittäneet hoitojen haittoja ja niiden yhteyttä vasteeseen, syöpäsolujen kasvattamista ja vasteen testaamista lääkekoetinalustoilla, selvittäneet täsmähoidon vasteita iäkkäillä, tutkineet optimaalisen PD1-vasta-ainehoidon kestoa sekä kartoittaneet melanooman erikoishoitoja ja niiden vasteita. Parhaillaan on menossa tutkimus yhteistyössä Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitoksen THL:n kanssa, jossa mittaamme influenssarokotettujen ja PD1-vasta-ainehoitoa saaneiden melanoomapotilaiden rokotevasteita terveisiin verrokkeihin verrattuna. Tutkimuksessa kartoitamme myös melanoomasoluista vereen erittyvän liukoisen DNA:n yhteyttä tautitaakkaan. Jatkossa teemme melanooman eri hoitojen kustannusvaikuttavuusselvityksen kansallisella tasolla. Suuri kiitos ryhmämme tutkimustyön mahdollistamisesta menee tutkimusmyönteisille potilaille, aktiiviselle ja kannustavalle tutkimusryhmän vetäjälle, HUS Syöpäkeskuksen kiinteiden kasvainten linjajohtaja, dosentti Micaela Hernbergille, sekä tutkimusta rahoittaville tahoille.

Alkuun palaten, tämän luettuaan Isabella ja Rosa ainakin laittaisivat riittävästi aurinkorasvaa, suojaisivat ihonsa vaattein ja silmänsä aurinkolasein, tarkistaisivat ihonsa epäilyttävien muutosten varalta ja ehkä ajattelisivatkin, ettei liiallinen rusketus ole ylipäätään tavoittelemisen arvoista.

Kirjallisuutta: www.terveyskirjasto.fi: Ihon kasvaimet